



공개특허 10-2024-0010751

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)(11) 공개번호 10-2024-0010751
(43) 공개일자 2024년01월24일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 38/095 (2019.01) *A61K 31/18* (2006.01)
A61K 31/4045 (2006.01) *A61K 31/4164*
(2006.01)
A61K 31/475 (2006.01) *A61K 31/517* (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61P 13/00 (2006.01) *A61P 13/10* (2006.01)
- (52) CPC특허분류
A61K 38/095 (2021.08)
A61K 31/18 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2024-7000547(분할)
- (22) 출원일자(국제) 2015년11월19일
심사청구일자 없음
- (62) 원출원 특허 10-2017-7016896
원출원일자(국제) 2015년11월19일
심사청구일자 2020년11월18일
- (85) 번역문제출일자 2024년01월05일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2015/061686
- (87) 국제공개번호 WO 2016/081772
국제공개일자 2016년05월26일
- (30) 우선권주장
62/082,301 2014년11월20일 미국(US)

- (71) 출원인
세레니티 파마슈티컬즈 엘엘씨
미국 펜실베니아 (우편번호 18337) 밀포드 호크
코트 105
- (72) 발명자
페인, 시모어 에이치.
미국 06840 코네티컷주 뉴 카난 카누 힐 로드 476
체, 린다
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 김영

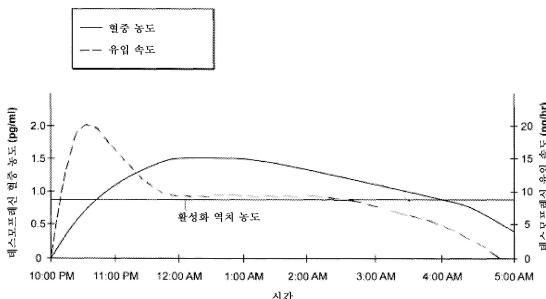
전체 청구항 수 : 총 31 항

(54) 발명의 명칭 알파-아드레날린성 수용체 길항제와 조합된 테스모프레신을 포함하는 방법 및 조성물

(57) 요약

본 발명은 알파-아드레날린성 수용체 길항제와 조합하여 테스모프레신을 사용하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 상기 방법 및 조성물은 야간뇨 및 다른 빈뇨 장애의 치료에 유용하다.

대 표 도



(52) CPC특허분류

A61K 31/4045 (2013.01)

A61K 31/4164 (2013.01)

A61K 31/475 (2013.01)

A61K 31/517 (2013.01)

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 9/0043 (2013.01)

A61K 9/006 (2013.01)

A61P 13/00 (2018.01)

A61P 13/10 (2018.01)

(72) 발명자

쳉, 마리아

미국 10977 뉴욕주 채스트넛 리지 앰버 리지 로드

7

혜르쉬코비츠, 사무엘

미국 11201 뉴욕주 브루클린 월로우 스트리트 122

명세서

청구범위

청구항 1

소변 충동 억제를 필요로 하는 성인 인간 대상체에게, 효과적인 저용량의 데스모프레신 및 알파-아드레날린성 수용체 길항제를 둘 모두가 중첩하는 기간 동안 생리 활성을 발휘하도록 투여하는 것을 포함하는, 약 2시간 내지 약 8시간 이하의 간격에 걸쳐 성인 인간 대상체에서 소변 충동을 억제하는 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 인간 대상체에서 약 4시간 내지 약 7시간의 간격에 걸쳐 소변 충동을 억제하는 방법.

청구항 3

제1항에 있어서, 항이뇨 효과가 약 2시간 내지 약 6시간 이하의 간격에 걸쳐 달성되는 것인 방법.

청구항 4

제1항에 있어서, 항이뇨 효과가 약 4시간 내지 약 7시간 이하의 간격에 걸쳐 달성되는 것인 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 대상체에서 10 또는 15 pg/mL를 초과하지 않는 데스모프레신 혈장 농도를 달성하는 것인 방법.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 대상체에서 약 0.5 pg/mL 내지 약 5 pg/mL 범위의 데스모프레신 혈장 농도를 달성하는 것인 방법.

청구항 7

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 투여가 인간 대상체에서 약 0.5 pg/mL 내지 약 2.5 pg/mL 범위의 데스모프레신 혈장 농도를 달성하는 것인 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 데스모프레신이 경피, 피내, 또는 구강 또는 비강 점막을 가로질러 경점막으로 투여되는 것인 방법.

청구항 9

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 데스모프레신이 경피 또는 피내 투여되는 것인 방법.

청구항 10

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 데스모프레신이 비강내 투여되는 것인 방법.

청구항 11

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 데스모프레신이 구강 점막을 가로질러 설하 투여되는 것인 방법.

청구항 12

제9항에 있어서, 데스모프레신이 약 5 ng/시간 내지 약 35 ng/시간 범위의 유입 속도로 투여되는 것인 방법.

청구항 13

제9항에 있어서, 데스모프레신이 약 5 ng/시간 내지 약 15 ng/시간 범위의 유입 속도로 투여되는 것인 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 알파-아드레날린성 수용체 길항제가 알푸조신, 아모술랄롤, 아로티놀롤, 디피프라졸, 독사조신, 에르골로이드 메실레이트, 펜스페리드, 이다족산, 인도라민, 라베탈롤, 나프토피딜, 니세르골린, 프라조신, 실로도신, 탐술로신, 테라조신, 툴라졸린, 요힘빈, 페녹시벤즈아민, 펜톨라민, 아티파메졸 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 15

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 알파-아드레날린성 수용체 길항제가 알푸조신, 독사조신, 이다족산, 프라조신, 실로도신, 탐술로신, 테라조신, 툴라졸린, 요힘빈 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 16

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 알파-아드레날린성 수용체 길항제가 알푸조신, 독사조신, 프라조신, 실로도신, 탐술로신, 테라조신, 툴라졸린, 요힘빈 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 알파-아드레날린성 수용체 길항제가 경구, 경피, 피내, 또는 비강 또는 구강 점막을 가로질러 투여되는 것인 방법.

청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 알파-아드레날린성 수용체 길항제가 경구 투여되는 것인 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 알파-아드레날린성 수용체 길항제가 데스모프레신 투여 개시 전 또는 후 1시간 내에 투여되는 것인 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 야간뇨, 요실금, 야뇨증 또는 요붕증을 앓고 있는 것인 방법.

청구항 21

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 야간뇨를 앓고 있는 것인 방법.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 인간 대상체에서 소변 생성이 데스모프레신의 투여 종료 후 약 2시간 내에 회복되는 것인 방법.

청구항 23

제1항에 있어서, 성인 인간 대상체에게 알파-아드레날린성 수용체 길항제를 적어도 1개월의 기간 동안 매일 투여하고, 데스모프레신을 대상체가 수면을 취하기 전에 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 24

제1항에 있어서, 성인 인간 대상체에게 알파-아드레날린성 수용체 길항제를 BPH 치료를 위한 그의 최소 약물 라벨 권장 용량보다 더 낮은 용량 수준으로 투여하고, 데스모프레신을 대상체가 수면을 취하기 전에 투여하는 것을 포함하는 방법.

청구항 25

제1항에 있어서, 성인 인간 대상체에게 대상체가 수면을 취하기 전에 데스모프레신 및 알파-아드레날린성 수용

체 길항제를, BPH 치료를 위한 상기 길항제의 최소 약물 라벨 권장 용량보다 더 낮은 용량 수준으로 혼합물로서 투여하는 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 5-알파 리덕타제 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 27

제26항에 있어서, 5-알파 리덕타제 억제제가 두타스테리드, 에프리스테리드, 피나스테리드, 이존스테리드, 투로스테리드, AS-601811, FK143, TF-505 또는 그의 제약상 허용되는 염인 방법.

청구항 28

제1항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 성인 인간 대상체가 성인 남성 인간인 방법.

청구항 29

데스모프레신, 알파-아드레날린성 수용체 길항제, 및 제약상 허용되는 탐체를 포함하는 제약 조성물.

청구항 30

제29항에 있어서, 인간 대상체에게 비내 또는 설하 투여를 위해 제제화되는 제약 조성물.

청구항 31

제29항 또는 제30항에 있어서, 알파-아드레날린성 수용체 길항제가 알푸조신, 아모술랄룰, 아로티놀룰, 다피프라졸, 독사조신, 에르골로이드 메실레이트, 펜스페리드, 이다족산, 인도라민, 라베탈룰, 나프토페딜, 니세르골린, 프라조신, 실로도신, 탐술로신, 테라조신, 틀라졸린, 요힘빈, 페녹시벤즈아민, 웬톨라민, 아티파메졸 또는 그의 제약상 허용되는 염인 제약 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 알파-아드레날린성 수용체 길항제와 조합하여 데스모프레신을 사용하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 상기 방법 및 조성물은 야간뇨 및 다른 빈뇨 장애의 치료에 유용하다.

배경 기술

[0002] 야간뇨 및 다른 빈뇨 장애는 인간 집단의 상당 비율에 영향을 미친다. 야간뇨 환자는 야간에 소변을 보기 위해 일어날 필요가 있기 때문에 수면을 방해받는다. 과민성 방광을 앓고 있는 환자는 종종 급박성 요실금, 배뇨 급박성, 보다 높은 배뇨 빈도를 경험한다. 과민성 방광은 방광의 충전기 동안 방광의 근육층 (배뇨근)을 형성하는 평활근 섬유 다발의 통제되지 않은 수축에 의해 유발될 수 있고, 노인층에서 보다 많이 발생한다.

[0003] 야간뇨 및 다른 빈뇨 장애를 치료하기 위한 조성물 및 방법이 문헌에 기재되어 있다. 예를 들어, 미국 특허 7,579,321; 7,799,761; 및 8,143,225에는 저투여량의 데스모프레신을 사용하는 제약 조성물 및 방법이 기재되어 있다. 미국 특허 출원 공개 US 2009/0042970은 예를 들어 데스모프레신의 경피 투여를 사용하여 야간뇨 및 다른 빈뇨 장애를 치료하는 것을 설명한다. 또한, 미국 특허 출원 공개 US 2012/0015880은 예를 들어 데스모프레신의 비내 투여를 사용하여 야간뇨 및 다른 빈뇨 장애를 치료하는 것을 설명한다.

[0004] 데스모프레신을 사용하여 야간뇨 및 다른 빈뇨 장애를 치료할 때의 도전 과제 중 하나는 치료 효과를 보이지만 비-독성인, 데스모프레신의 혈장 농도를 달성하는 것이다. 너무 많은 용량의 데스모프레신은 잠재적으로 저나트륨혈증과 같은 심각한 부작용을 일으켜 환자의 발작 또는 사망을 초래할 수 있다. 따라서, 더 적은 투여량의 데스모프레신을 사용하는, 개선된 안전성 프로파일 및/또는 개선된 효능을 갖는 조성물 및 방법에 대한 필요성이 존재한다. 본 발명은 이러한 필요성을 다루고 다른 관련된 이점을 제공한다.

발명의 내용

요약

[0006]

본 발명은 알파-아드레날린성 수용체의 길항제와 조합하여 테스모프레신을 사용하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 이러한 조합 요법은 대상체의 방광의 바람직하지 않은 배뇨 또는 빈번한 배뇨 충동과 관련된 또는 이를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 인간 대상체에게 이점을 제공한다. 그러한 사람들은 소변의 과다생성, 부적절한 소변 농도, 낮은 소변 오스몰랄농도 (osmolality), 과도한 배뇨 빈도 (예를 들어, 중추성 요붕증과 관련된 과도한 배뇨 빈도), 성인 일차 암뇨증, 암간뇨, 과민성 방광 증후군 (OAB), 깨어있는 시간 동안의 배뇨 급박성 및 빈도, 요실금, 또는 휴식시에 또는 운동 또는 스트레스에 의한 소변 누출을 야기하는 소변의 원하지 않는 생성으로 고통받을 수 있다. 테스모프레신 및 알파-아드레날린성 수용체 길항제는 둘 모두가 중첩하는 기간 동안 생리 활성을 발휘하도록 대상체에게 투여된다. 예를 들어, 예시적인 알파-아드레날린성 수용체 길항제는 알푸조신, 아모술랄롤, 아로티놀롤, 디피프라졸, 독사조신, 에르골로이드 메실레이트, 펜스피리드, 이다족산, 인도라민, 라베틸롤, 나프토피딜, 니세르골린, 프라조신, 실로도신, 탐술로신, 테라조신, 톨라졸린, 요힘빈, 폐녹시벤즈아민, 펜톨라민, 전형 및 비전형 항정신병제, 아티파메졸 및 이들의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 특정 실시양태에서, 상기 방법은 선택적으로 5-알파 리덕타제 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0007]

따라서, 본 발명의 한 측면은 약 2시간 내지 약 8시간 이하의 간격에 걸쳐 인간 대상체에서 소변 충동을 억제하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 유효량의 테스모프레신 및 알파-아드레날린성 수용체 길항제를 이를 필요로 하는 인간 대상체에게, 둘 모두가 중첩하는 기간 동안 생리 활성을 발휘하도록 투여하는 것을 포함한다. 테스모프레신 및 길항제 성분은 개별적으로 또는 함께 투여될 수 있다. 전형적으로, 테스모프레신 성분은 배뇨 회피 (urination avoidance) 기간이 시작하기 전의 단시간 내에, 예를 들어 약 30분 전에 복용한다. 길항제 성분은 동시에 또는 별법으로 테스모프레신 투여 이전의 어느 시점에서 투여될 수 있다. 테스모프레신 및/또는 알파-아드레날린성 수용체 길항제의 투여량 및/또는 투여 요법은 상기 방법이 약 4시간 내지 약 7시간의 간격에 걸쳐 인간 대상체에서 소변 충동을 억제하도록 조정될 수 있다. 테스모프레신은 대상체가 대상체의 혈장 내의 나트륨 농도가 너무 낮은, 예를 들어 약 135 mmol/L 미만인 유해한 병태인 저나트륨혈증 경험하지 않도록 하는 투여량으로 투여된다. 저나트륨혈증은 혈중 테스모프레신의 최대 용량이 10 pg/ml 미만, 바람직하게는 5 pg/ml 미만, 가장 바람직하게는 5 pg/ml 미만, 예를 들어 2 또는 3 pg/ml이면 피할 수 있다. 심한 저나트륨혈증은 심장 부정맥, 심장 마비, 발작 및/또는 뇌졸중을 유발할 수 있는 전해질 이상을 초래할 수 있다. 바람직하게는, 길항제는 그의 라벨 (승인된 약물에 대해)에 지시되거나 또는 그 목적을 위해 단독으로 사용될 때 OAB를 치료하기 위한 임상 실무에서 권장되는 것보다 적은 투여량으로 투여된다. 이는 상기 알파-아드레날린성 수용체 길항제의 부작용을 감소시키는 경향이 있다. 조합 요법은 암간뇨를 신뢰할 수 있고 안전하게 효과적으로 치료하는 것으로 밝혀졌다. 특정 실시양태에서, 상기 방법은 선택적으로 5-알파 리덕타제 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다. 본 발명의 또 다른 측면은 인간 대상체에서 짧은 간격에 걸쳐 항이뇨 효과를 안전하게 유도하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 유효량의 테스모프레신 및 알파-아드레날린성 수용체 길항제를 이를 필요로 하는 인간 대상체에게, 둘 모두가 중첩하는 기간 동안 생리 활성을 발휘하도록 투여하는 것을 포함한다. 특정 실시양태에서, 이 방법은 선택적으로 예를 들어 각각의 테스모프레신, 알파-아드레날린성 수용체 및 5-알파 리덕타제 억제제가 중첩하는 기간 동안 생리 활성을 발휘하도록 5-알파 리덕타제 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다.

[0008]

본 발명의 또 다른 측면은 테스모프레신, 알파-아드레날린성 수용체 길항제 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 점막 투여, 예를 들어 인간 대상체에 대한 구강 또는 비강 투여용으로 제제화된다. 다른 실시양태에서, 조성물은 경피 또는 피내 패치로서 제제화된다. 다른 실시양태에서, 알파-아드레날린성 수용체 길항제는 경구 투여되는 한편, 테스모프레신이 경점막, 예를 들어 설하 또는 비내 투여된다.

도면의 간단한 설명

[0009]

도 1은 장치 및 방법의 7시간 작동을 보여주는, 테스모프레신 혈중 농도 및 가변 유입 속도 대 시간의 그래프이다.

도 2는 대체 실시양태에 따른 장치 및 방법의 7시간 작동을 보여주는, 테스모프레신 혈중 농도 및 일정한 유입 속도 대 시간의 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0010]

본 발명은 알파-아드레날린성 수용체 길항제와 조합하여 테스모프레신을 사용하기 위한 방법 및 조성물을 제공한다. 이 조합 요법은 대상체의 방광의 바람직하지 않은 배뇨 또는 빈번한 배뇨 충동과 관련된 또는 이를 특징

으로 하는 장애를 앓고 있는 대상체에게 이점을 제공한다. 그러한 대상체는 소변의 과다생성, 부적절한 소변 농도, 낮은 소변 오스몰랄농도, 과도한 배뇨 빈도 (예를 들어, 중추성 요붕증과 관련된 과도한 배뇨 빈도), 성인 일차 야뇨증, 야간뇨, 깨어있는 시간 동안의 배뇨 급박성 및 빈도, 과민성 방광 증후군 (OAB), 요실금, 또는 휴식시에 또는 운동 또는 스트레스에 의한 소변 누출을 야기하는 소변의 원하지 않는 생성으로 고통받을 수 있다. 데스모프레신 및 알파-아드레날린성 수용체 길항제는 둘 모두가 중첩하는 기간 동안 생리 활성을 발휘하도록 대상체에게 투여된다. 길항제는 BPH의 치료를 위해 현재 임상 실무에서 사용된 것보다 적은 용량으로 투여될 수 있다.

- [0011] 본 발명의 다양한 측면이 이하의 섹션에서 설명되지만; 하나의 특정 섹션에서 설명되는 본 발명의 측면은 임의의 특정 섹션으로 제한되지 않는다.
- [0012] **정의**
- [0013] 본 발명의 이해를 용이하게 하기 위해, 다수의 용어 및 어구가 아래에 정의된다.
- [0014] 본원에서 사용되는 단수 용어("a", "an" 및 "the")는 "하나 이상"을 의미하고, 문맥상 부적절하지 않으면 복수를 포함한다.
- [0015] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "유효량"은 유익한 또는 바람직한 결과를 얻기에 충분한 화합물 (예를 들어, 본 발명의 화합물)의 양을 지칭한다. 유효량은 하나 이상의 투여, 적용 또는 투여량으로 투여될 수 있고, 특정 제제 또는 투여 경로로 제한되지 않는다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "치료하는"은 임의의 효과, 예를 들어, 병태, 질환, 장애 등의 개선을 유도하는 완화, 감소, 조정, 호전 또는 제거 또는 그의 증상의 호전을 포함한다.
- [0016] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "제약 조성물"은 조성물을 생체 내 또는 생체 외에서의 치료용으로 특히 적합하게 만드는 불활성 또는 활성 담체와 활성제의 조합물을 의미한다.
- [0017] 본원에서 사용되는 용어 "제약상 허용되는 염"은 대상체에게 투여시에 본 발명의 화합물 또는 그의 활성 대사체 또는 잔기를 제공할 수 있는, 본 발명의 화합물의 임의의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 산 또는 염기)을 의미한다. 관련 기술 분야의 통상의 기술자에게 알려진 바와 같이, 본 발명의 화합물의 "염"은 무기 또는 유기 산 및 염기로부터 유도될 수 있다. 산의 예는 염산, 브로민화수소산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 숙신산, 톨루엔-p-슬픈산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄슬픈산, 에탄슬픈산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-슬픈산, 벤젠슬픈산 등을 포함한다. 옥살산과 같은 다른 산은 그 자체가 제약상 허용되는 것은 아니지만, 본 발명의 화합물 및 그의 제약상 허용되는 산 부가염을 얻을 때 중간체로서 유용한 염의 제조에 사용될 수 있다.
- [0018] 염기의 예는 알칼리 금속 (예를 들어, 나트륨) 수산화물, 알칼리 토금속 (예를 들어, 마그네슘) 수산화물, 암모니아, 및 화학식 NW_4^+ 의 화합물 (여기서, W는 C₁₋₄ 알킬임) 등을 포함하고, 이로 제한되지 않는다.
- [0019] 염의 예는 다음을 포함하고 이로 제한되지 않는다: 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠슬포네이트, 비슬페이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르슬포네이트, 시클로펜탄프로피오네이트, 디글루코네이트, 도데실슬레이트, 에탄슬포네이트, 푸마레이트, 플루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미슬페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 히드로클로라이드, 히드로브로마이드, 히드로아이오다이드, 2-히드록시에탄슬포네이트, 락테이트, 말레이트, 메탄슬포네이트, 2-나프탈렌슬포네이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 펙틴네이트, 페슬레이트, 페닐프로피오네이트, 페크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 운데카노에이트 등. 염의 다른 예는 적합한 양이온, 예컨대 Na⁺, NH₄⁺ 및 NW₄⁺ (여기서, W는 C₁₋₄ 알킬기임) 등과 배합된 본 발명의 화합물의 음이온을 포함한다.
- [0020] 치료 목적의 사용을 위해, 본 발명의 화합물의 염은 제약상 허용되는 것으로 고려된다. 그러나, 제약상 허용되지 않는 산 및 염기의 염도 예를 들어 제약상 허용되는 화합물의 제조 또는 정제에 사용될 수 있다.
- [0021] 용어 "대상체" 및 "환자"는 교환가능하게 사용되고, 인간, 특히 성인 남성을 지칭한다.
- [0022] 상세한 설명 전체에 걸쳐, 조성물 및 키트가 특정 성분을 갖거나, 포함하거나, 또는 포함하는 것으로 설명되거나, 공정 및 방법이 특정 단계를 갖거나, 포함하거나 또는 포함하는 것으로 설명되는 경우, 추가로, 언급된 성

분으로 본질적으로 이루어지거나 또는 언급된 성분으로 이루어지는 본 발명의 조성물 및 키트가 존재하고, 언급된 처리 단계로 본질적으로 이루어지거나 또는 언급된 처리 단계로 이루어지는 본 발명에 따른 공정 및 방법이 존재함이 고려된다.

[0023] I. 치료 방법

본 발명은 알파-아드레날린성 수용체 길항제와 조합하여 데스모프레신을 사용하는 치료 방법을 제공한다. 이 조합 요법은 대상체의 방광을 비우기 위한 바람직하지 않은 빈번한 배설 충동과 관련된 또는 이를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 대상체에게 이점을 제공한다. 상기한 바와 같이, 그러한 대상체는 소변의 과다생성, 부적절한 소변 농도, 낮은 소변 오스몰랄농도, OAB, 과도한 배뇨 빈도 (예를 들어, 중추성 요붕증과 관련된 과도한 배뇨 빈도), 성인 일차 야뇨증, 야간뇨, 깨어있는 시간 동안의 배뇨 급박성 및 빈도, 요실금, 또는 휴식시에 또는 운동 또는 스트레스에 의한 소변 누출을 야기하는 소변의 원하지 않는 생성으로 고통받을 수 있다. 데스모프레신 및 알파-아드레날린성 수용체 길항제는 둘 모두가 중첩하는 기간 동안 생리 활성을 발휘하도록 대상체에게 투여된다. 바람직하게는, 데스모프레신 및 알파-아드레날린성 수용체 길항제의 투여는 상승 효과를 생성한다. 이러한 상승 효과로부터의 예시적인 이점은 대상체의 개선된 소변 충동 감소 및/또는 치료 효과를 달성하는데 필요한 데스모프레신 및/또는 길항제의 양 감소를 포함한다. 또한, BPH를 치료하기 위해 임상에서 사용된 용량에 의해 감소된 양의 알파-아드레날린성 수용체 길항제의 투여는 이들 약물의 부작용이 감소된다는 것을 의미한다. 특정 실시양태에서, 상기 방법은 선택적으로 5-알파 리덕타제 억제제의 투여를 추가로 포함한다.

본 발명의 한 측면은 약 2시간 내지 약 8시간 이하의 간격에 걸쳐 인간 대상체에서 소변 충동을 억제하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 유효량의 데스모프레신 및 알파-아드레날린성 수용체 길항제를 이를 필요로 하는 인간 대상체에게, 둘 모두가 중첩하는 기간 동안 생리 활성을 발휘하도록 투여하는 것을 포함한다. 데스모프레신 및/또는 알파-아드레날린성 수용체 길항제의 투여량 및/또는 투여 요법은 상기 방법이 특정 간격에 걸쳐 인간 대상체에서 소변 충동을 억제하도록 조정될 수 있다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 상기 방법은 약 4시간 내지 약 6 또는 7시간의 간격 동안 인간 대상체에서 소변 충동을 억제한다. 이 방법의 다양한 실시양태 (예를 들어, 데스모프레신, 알파-아드레날린성 수용체 길항제의 투여량 및 투여 경로, 표적 환자 집단 및 조합 요법의 예시적인 이점)는 아래 섹션에서 설명된다. 특정 실시양태에서, 상기 방법은 선택적으로, 예를 들어 각각의 데스모프레신, 알파-아드레날린성 수용체 및 5-알파 리덕타제 억제제가 중첩하는 기간 동안 생리 활성을 발휘하도록 5-알파 리덕타제 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다.

본 발명의 또 다른 측면은 인간 대상체에서 항이뇨 효과를 유도하는 방법을 제공한다. 상기 방법은 유효량의 데스모프레신 및 알파-아드레날린성 수용체 길항제를 이를 필요로 하는 인간 대상체, 예를 들어 성인 남성 또는 여성에게, 둘 모두가 중첩하는 기간 동안 생리 활성을 발휘하도록 투여하는 것을 포함한다. 상기 방법은 항이뇨 효과가 제공되는 간격에 따라 추가로 특성화될 수 있다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 항이뇨 효과는 약 2시간 내지 약 7시간 (또는 8시간) 이하의 간격에 걸쳐 달성된다. 다른 특정 실시양태에서, 항이뇨 효과는 약 4시간 내지 약 6시간 간격에 걸쳐 달성된다. 이 방법의 다양한 실시양태 (예를 들어, 데스모프레신의 투여량 및 투여 경로, 알파-아드레날린성 수용체 길항제의 투여량 및 투여 경로, 환자 집단 및 조합 요법의 예시적인 이점)는 아래 섹션에서 설명된다. 특정 실시양태에서, 상기 방법은 선택적으로, 예를 들어 각각의 데스모프레신, 알파-아드레날린성 수용체 및 5-알파 리덕타제 억제제가 중첩하는 기간 동안 생리 활성을 발휘하도록 5-알파 리덕타제 억제제를 투여하는 것을 추가로 포함한다.

특정 실시양태에서, 밤새 소변 충동을 피하기 위해, 상기 방법은 대상체에게 알파-아드레날린성 수용체 길항제를 매일 (예를 들어, 적어도 약 1개월의 기간 동안) 투여하고 데스모프레신을 대상체가 수면을 취하기 전에 투여하는 것을 포함한다. 다른 특정 다른 실시양태에서, 방법은 대상체에게 BPH의 치료를 위한 그의 최소 약물 라벨 권장 용량보다 낮은 용량 수준에서 알파-아드레날린성 수용체 길항제를 투여하고 데스모프레신을 대상체가 수면을 취하기 전에 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 실시양태에서, 방법은 대상체가 수면을 취하기 전에 데스모프레신 및 알파-아드레날린성 수용체 길항제를 혼합물로서 BPH의 치료를 위한 상기 길항제의 최소 약물 라벨 권장 용량보다 낮은 용량 수준에서 투여하는 것을 포함한다.

[0028] 데스모프레신

용어 "데스모프레신"은 1-데스아미노-8-D-아르기닌 바소프레신을 지칭하고, 자유 염기 형태 및 그의 제약상 허용되는 염 및 수화물을 포함한다. 하나의 예시적인 상업적으로 입수가능한 염 형태는 아세테이트 염이다. DDAVP로도 알려진 1-데스아미노-8-D-아르기닌 바소프레신 모노아세테이트, 즉 데스모프레신은 예를 들어 미국 특허 3,497,491에 기재되어 있고, 예를 들어 데스모멜트(DesmоМelt), 스티메이트(Stimate), 미니린(Minirin)®

및 데스모스프레이(DESMOSPRAY)®라는 이름으로 시판되는 처방 의약으로서 상업적으로 입수 가능하다. 활성 제약 성분으로서의 데스모프레신은 또한 새로운 약물 투여 형태 및 조성물로 제제화하기 위해 상업적으로 입수 가능하다. 인간 대상체에게 투여되는 데스모프레신의 투여량은 대상체의 체중 및 치료 효과가 요구되는 바람직한 지속 기간에 기초하여 선택될 수 있다. 투여량은 달성되는 데스모프레신의 혈장 농도에 따라 특성화될 수 있다.

[0030] 따라서, 본원에서 설명되는 치료 방법은 달성되는 데스모프레신의 혈장 농도에 따라 특성화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 투여는 인간 대상체에서 15 pg/mL를 초과하지 않는 데스모프레신의 혈장 농도를 달성한다. 다른 특정 실시양태에서, 투여는 약 0.2 pg/mL 내지 약 5 pg/mL 범위의 데스모프레신의 혈장 농도를 인간 대상체에서 달성한다. 또 다른 실시양태에서, 투여는 약 0.5 pg/mL 내지 약 2.5 pg/mL 범위의 데스모프레신의 혈장 농도를 인간 대상체에서 달성한다. 또 다른 실시양태에서, 투여는 약 0.5 pg/mL 내지 약 1.5 pg/mL 범위의 데스모프레신의 혈장 농도를 인간 대상체에서 달성한다. 일반적으로, 제시된 특정 투여 형태의 투여로부터 혈류에 도달하는 데스모프레신의 양은 2 ng/kg (체중)을 초과하지 않아야 하고, 0.5 ng/kg, 1.0 ng/kg 또는 1.5 ng/kg 만큼 낮을 수 있다.

[0031] 데스모프레신은 전통적인 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 경구 투여의 생체이용률의 가변성이 매우 커서 일정한 매우 낮은 혈중 농도의 재현 가능한 달성이 어렵거나 불가능하지만, 데스모프레신은 경피, 피내, 경점막 또는 경구 투여된다. 다른 특정 실시양태에서, 데스모프레신은 경피, 피내 또는 경점막 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 데스모프레신은 경피 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 데스모프레신은 비내 투여된다.

[0032] 데스모프레신이 경피 또는 피내 투여되는 경우, 상기 방법은 데스모프레신이 인간 대상체의 피부를 통과하는 속도에 따라 특성화될 수 있다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 데스모프레신은 데스모프레신의 원하는 혈장 농도, 예를 들어 5 pg/ml 미만, 바람직하게는 2 pg/ml 미만을 신속하게 달성하기에 충분한 제1 유입 속도로 투여된 후, 원하는 간격, 예를 들어 6시간 동안 처음 달성된 혈장 농도를 유지하기에 충분한, 보다 낮은 제2 유입 속도로 투여된다. 특정 실시양태에서, 상기 방법은 데스모프레신이 약 5 ng/시간 내지 약 35 ng/시간 범위의 유입 속도로 투여되는 경우와 같은 유입 범위에 의해 추가로 특성화된다. 또 다른 실시양태에서, 데스모프레신은 약 5 ng/시간 내지 약 35 ng/시간 범위의 유입 속도로 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 데스모프레신은 약 5 ng/시간 내지 약 15 ng/시간 범위의 유입 속도로 투여된다.

[0033] 데스모프레신을 투여하기 위한 다양한 장치 및 방법은 이전에 문헌에 기재되어 있고 본 발명에서의 사용을 위해 고려된다. 예를 들어, 미국 특허 출원 공개 US 2009/0042970 및 US 2012/0015880을 참조하고, 이들 각각은 본원에 참고로 포함된다. 데스모프레신의 투여에 사용될 수 있는 하나의 장치는 제약상 허용되는 담체 내의 데스모프레신의 용액을 함유하는 저장소 (depot)를 갖는다. 피부에 부착하기 위한 투과 패드 또는 하나의 미세 바늘 또는 미세 바늘의 어레이와 같은 환자의 피부에 적용하기 위한 계면 부재는 저장소와 유체 연결된다. 상기 장치는 데스모프레신 용액을 저장소로부터 계면 부재로 전달하고 하류로 환자의 혈액으로 피내 또는 경피 전달하기 위한 다양한 수단을 포함한다. 데스모프레신의 유입 속도는 저장소로부터의 용액의 유속, 계면 부재로의 용액의 유속, 계면 부재로부터 환자의 신체 내로의 용액의 유속을 제어하는 것과 조합하여 저장소에서 데스모프레신의 농도를 설정함으로써, 또는 이를 제어점의 일부 조합을 이용함으로써 제어된다. 임의의 경우에, 유입 속도는 환자의 혈중 데스모프레신 농도를 물 채널 활성화 역치 바로 위로, 예를 들어 0.1 내지 약 2.5 pg/ml 범위, 유리하게는 1, 1.5, 2 또는 2.5 pg/ml 이하로 확립하기에 충분하도록 제어된다. 어떠한 경우에도 유입 속도는 환자의 혈중 데스모프레신 농도를 약 10 pg/ml보다 큰 수준으로 유도하기에는 불충분하다. 유입 속도는 환자 또는 장치가 데스모프레신 유동을 차단하기 전에 합리적인 미리 결정된 시간 동안 원하는 혈중 농도를 확립하기 위해 약 5, 10, 15, 20, 25 또는 30 내지 35 ng/hr (즉, 5000, 10,000, 15,000, 20,000, 25,000 또는 30,000 내지 35,000 pg/hr), 유리하게는 약 10-20 ng/hr 또는 20-35 ng/hr, 보다 바람직하게는 약 5-15 ng/hr 일 수 있다.

[0034] 치료 효과를 달성하는데 필요한 데스모프레신의 투여량 및/또는 데스모프레신의 치료 혈장 농도의 지속 기간은 데스모프레신이 단독으로 투여되는 경우보다 데스모프레신이 알파-아드레날린성 수용체 길항제와 함께 사용되는 경우에 바람직하게 더 적고/짧고, 알파-아드레날린성 수용체 길항제가 단독으로 투여되는 경우에 비해 배뇨 충동이 감소된다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 알파-아드레날린성 수용체 길항제는 일정 기간 동안 소변 충동을 감소시킬 수 있고, 그 후 데스모프레신 혈장 농도는 항이뇨 (신장에서 물 채널의 활성화)를 달성하는데 필요한 역치 미만으로 떨어진다. 또 다른 예로서, 알파-아드레날린성 수용체 길항제의 생리학적 효과는 유도된 항이뇨의 간격 동안 보다 적은 소변이 방광을 채우는 것과 조합되어 환자의 소변 충동을 감소시키는 효과를 갖는

다.

[0035] 피내 또는 경피 투여와 관련하여, 바람직하게는 데스모프레신의 유입 속도는 바람직하게는 데스모프레신의 원하는 혈중 농도 및 알려진 청소 속도 (반감기 약 1.5 내지 2.0시간)를 고려하여 환자가 합리적인 시간, 예를 들어 1시간 미만 (일반적으로 더 짧을수록 더 좋다) 내에 원하는 낮지만 초역치 (supra-threshold) 혈중 농도에 도달하도록 설정되고, 활성화 역치 바로 위의 저용량 범위 (약 0.5 내지 1.5 pg/ml) 내에서 원하는 기간 (예를 들어, 신체활동을 위해 2시간, 또는 야간뇨 치료를 위해 4-6시간 또는 5-8시간) 동안 유지된다. 장치에 내장된 자동 또는 수동 작동 메카니즘에 의한 또는 피부와의 접촉으로부터의 장치 제거로 인한 유입 종료는 환자의 신체의 정상적인 약물 청소 메카니즘을 유도하고, 이것은 저농도를 활성화 역치 아래의 더욱 낮은 농도로 급속히 감소시킨다.

[0036] 상기 장치의 계면 부재는 환자의 피부와 접촉하기 위한 표면을 규정하는 데스모프레신 용액 투과성 막을 포함할 수 있다. 데스모프레신 용액 투과성 표면은 데스모프레신이 저장소로부터 환자의 피부를 통해 또는 피부로 전달되도록 할 수 있다. 가장 높은 생체이용률 및 전달 정밀도를 위해, 피내 전달이 바람직한다. 피내 전달은 혈관이 있는 구획으로의 직접적인 전달을 허용하여 전신 순환 내로의 신속한 흡수 및 이에 따른 신속한 온/오프 (on/off) 효과를 유발한다. 경피 전달이 고려되지만, 그의 사용은 표피에 도달하는 약물에 대한 물리적 장벽으로서 기능하는 각질층에 의해 및 표피 내의 약물 저장소 생성에 의해 생체이용률이 보다 가변적이다.

[0037] 따라서, 경피 전달 방법 및 장치는 약물 진입 장벽으로서 각질층의 효능을 감소시키는 기술로부터 이익을 얻을 수 있다. 피부는 예를 들어 아래에서 설명되는 하나 이상의 미세 바늘에 의해, 후속 경피 전달을 향상시키기 위해 각질층을 가로지르는 "미세 통로" 또는 "미세 균열"을 도입하기 위해 "미세 천공"될 수 있다.

[0038] 각질층의 투과성은 또한 화학적 투과성 증진제, 예컨대 디메틸솔폭시드, 테실메틸솔폭시드, 디에틸렌글리콜 모노메틸 에테르, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 소듐 라우레이트, 소듐 라우릴 술페이트, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드, 벤잘코늄 클로라이드, 레시틴 (예를 들어, 본원에 참고로 포함된 미국 특허 4,783,450 참조), 1-n-도데실아자시클로헵탄-2-온 (예를 들어, 모두 본원에 참고로 포함된 미국 특허 3,989,816, 4,316,893; 4,405,616; 및 4,557,934 참조), 에탄올, 프로판올, 옥탄올, 벤질 알콜, 라우르산, 올레산, 빌레르산, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 메틸프로파오네이트, 에틸 올레아이트, 프로필렌 글리콜, 에틸렌 글리콜, 글리세롤, 부탄디올, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 우레아, 히드록시드 (예를 들어, 본원에 참고로 포함된 미국 특허 6,558,695 참조), 디메틸아세트아미드, 디메틸포름아미드, 2-피롤리돈, 1-메틸-2-피롤리돈, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 살리실산, 시트르산, 숙신산, 및 투과성 증진 웨პ티드 (예를 들어, 본원에 참고로 포함된 미국 특허 5,534,496 참조)의 사용을 통해 증진될 수 있다.

[0039] 저장소로부터 피부로의 데스모프레신 전달을 위한 효율적인 수단은 환자의 각질을 관통하고 저장소와 표피 사이의 유체 연통을 가능하게 하는 하나 이상의 미세 바늘을 포함하는 계면 부재 또는 데스모프레신으로 코팅되거나 데스모프레신을 함유하는 미세 바늘의 표면 또는 공동과의 직접 접촉을 통한 피내 투여이다. 미세 바늘의 길이 및 크기는 각질층을 관통하기에 적당하지만 환자에게 감각이 거의 없도록 충분히 작다. 예를 들어, 적절한 길이는 약 0.3 내지 1.5 mm, 유리하게는 약 0.8 내지 1.1 mm이다. 단일 바늘 장치의 예가 본원에 참고로 포함된 미국 특허 6,939,324에 제공되어 있다.

[0040] 전달을 위한 더 많은 표면적 또는 보다 유연한 패치가 요구된다면, 예를 들어 어레이 형태의 복수의 미세 바늘이 바람직하다. 상기 미세 바늘은 각각 저장소로부터 바늘 말단부로 유체를 수송하는 채널을 가질 수 있거나, 상기 미세 바늘은 그렇지 않으면 천공된 또는 다공성 벽을 사용하여 저장소로부터의 유체 전달을 허용할 수 있다. 별법으로, 미세 바늘은 역치 활성화 농도의 신속한 달성을 돋기 위해 적용시에 데스모프레신의 급격한 분출을 제공하기 위해, 데스모프레신 제제로 코팅되거나 공동 또는 미세 바늘 자체의 물질 구조에 데스모프레신의 필름 또는 매트릭스를 함유할 수 있고, 임의로 데스모프레신 용액은 원하는 농도를 달성하거나 유지하는 것을 돋기 위해 바늘을 통과한다.

[0041] 용해가능한 미세 바늘의 사용은 또한 그 사용이 일부 경우에 금속 바늘 또는 천공 요소에 의해 유발되는 통증 및/또는 자극을 피할 수 있기 때문에 또한 고려된다. 예를 들어, 미국 특허 7,182,747은 본원에 개시된 발명에 사용하기 적합할 수 있는 "고체 용액 천공기"를 개시하고 있다. 종래의 속이 빈 바늘 기술과 대조적으로, 이들 미세 바늘은 임의로 하나 이상의 선택된 약물을 보유하고 하나 이상의 천공기로 형성되는 용해성 또는 생분해성 물질의 고체 매트릭스로 제조된다.

[0042] 데스모프레신을 전달하기 위한 또 다른 장치는 사용자가 수면 전에 또는 환자가 소변 생성을 방해하기를 원하는

다른 활동 시간 전에 적용하는 패치이다. 패치는 예를 들어 사용자가 선택할 수 있는 타이밍 기능을 사용하여 능동적인 용액 유동 제어 메커니즘을, 반드시 포함할 필요는 없지만, 포함할 수 있고, 따라서 사용자는 정상적인 소변 생성을 억제하고자 하는 시간 길이를 선택할 수 있고, 예를 들어, 수면의 경우 이 시간 길이는 원하는 수면 시간과 대략 같거나 더 짧다. 환자는 그의 포장에서 패치를 제거하고, 필요한 경우 전달 시간을 설정하고, 패치를 피부 부위에 적용한다. 본원에서 설명되는 수준 및 속도의 데스모프레신 전달이 시작되고, 소변 생성은 원하는 시간 동안 억제된다. 유동 제어기가 꺼지면, 패치는 제거되거나 또는 데스모프레신 저장소가 모두 소모되어 정상적인 소변 생성이 신속하게 회복된다. 장치의 바람직한 단순한 버전에서, 저장소 내의 데스모프레신의 양 및 저장소의 고갈을 통한 그의 조작된 유입 속도는 전달 시간, 예를 들어 5 내지 7시간을 설정하고, 패치 전달의 고갈에 간단히 대응하여 유입이 종료된다. 따라서, 환자는 수면 시간 동안 아마도 반복적으로 깨 필요없이 잠을 자거나, 불수의 배뇨에 대한 걱정 없이 다른 활동에 참여할 수 있다.

[0043] 도면을 참조하여, 예시적인 장치의 작동이 설명될 것이다.

[0044] 도 1은 소변 생성 차단이 요구되는 환자의 치료, 예를 들어 야간뇨 치료시의 본 발명의 예시적인 실시양태의 작동을 도시한 것이다. 환자에게 데스모프레신의 저 투여량/저 가변 유입을 전달하는 본 발명에 따른 장치는 환자의 피부에 부착되고, 환자는 소변을 보고, 장치는 오후 10:00시에 활성화된다. 도 1은 장치를 적용 또는 활성화한 후 다양한 시간에서 이 환자에 대한 구체적이고 예시적인 혈중 데스모프레신 농도 및 유입 속도를 보여준다. 1시간 (오후 11:00시)에, 데스모프레신 유입 속도는 약 20 ng/hr로 최고점에 이르렀고, 환자의 혈중 데스모프레신 농도는 약 1.0 pg/ml 초과, 즉 신장 물 채널을 활성화하고 항이뇨 효과 (여기서 약 0.8 pg/ml의 혈중 농도로 제시됨)를 유도하기에 충분한 농도를 초과하는 수준으로 상승하였다. 2시간 (자정)에, 유입 속도는 약간 감소하지만 여전히 20 ng/hr 범위에 있고, 혈중 데스모프레신 농도는 약 1.5 pg/ml로 증가한다. 이 값은 천천히 감소하지만, 다음 2.5 내지 3시간 동안 상대적으로 일정하다. 약 5시간 (오전 3:00시) 후, 유입 속도는 데스모프레신의 활성화 농도가 유지될 수 없는 수준으로 감소하였다. 유입 속도가 계속 떨어짐에 따라, 혈중 데스모프레신 농도는 물 채널 활성화 수준 아래로 떨어지고, 소변 생성이 시작된다 (약 오전 3:45). 오전 5:00 시까지 혈중 농도는 약 0.5 pg/ml 미만이고, 유입 속도는 0으로 떨어졌다. 오전 6:00시에 환자는 깨어나고, 소변이 지난 1시간 30분 동안 또는 수면 동안 생성되었기 때문에 정상적인 배뇨 충동을 느낀다. 수면 동안 항이뇨 시간이 존재하고, 소변 생성은 거의 또는 전혀 없고, 성가시거나 수면을 방해하는 배뇨 충동이 없다. 데스모프레신의 유입 속도 및 데스모프레신의 혈중 농도는 환자에게 투여되는 알파-아드레날린성 수용체 길항제의 투여량에 따라 다소 상이할 수 있다. 데스모프레신 및 알파-아드레날린성 수용체 길항제는 별개의 제제로 환자에게 투여될 수 있거나, 또는 데스모프레신 및 알파-아드레날린성 수용체 길항제가 함께 혼합되어 환자에게 투여되는 단일 제제를 형성할 수 있음을 이해하여야 한다.

[0045] 도 2는 소변 생성을 차단하기 위한 환자의 치료, 예를 들어 야간뇨 치료를 위한 본 발명의 또 다른 예시적인 실시양태를 도시한 것이다. 저투여량의 일정한 데스모프레신 유입을 전달하는 본 발명에 따른 장치는 환자의 피부에 부착된다. 장치가 활성화되고 (필요한 경우), 환자는 오후 10:00시에 소변을 본다. 도 2는 데스모프레신의 항이뇨 효과를 위한 역치 혈중 농도에 비해 오후 10:00시부터 오전 3:00시까지 약 5시간의 주입에 걸친 약 10 ng/hr의 유입에 의해 생성된 구체적이고 예시적인 혈중 데스모프레신 농도를 보여준다. 유입 개시로부터 약 1시간 내에 혈중 데스모프레신 농도가 역치 수준을 초과하고, 항이뇨 효과를 나타내기 시작한다. 혈중 농도는 약 2 내지 3시간 내에 다소 안정한 범위 (약 1.0 내지 1.5 pg/ml)에 접근하고, 이것은 오전 3:00시까지 5시간 유입의 나머지 기간 동안 지속된다. 이 시점에서 유입은 중단된다 (예를 들어, 시간이 종료되거나 또는 고갈된다). 이제 혈중 데스모프레신 농도는 약물의 제거 반감기에 따라 청소 메커니즘에 의해 감소하여 약 2시간 후 (오전 5:00시)에 역치 아래로 떨어진다. 오전 7:00시까지 환자는 소변을 생성하고, 깨어나서 소변을 본다. 데스모프레신의 유입 속도 및 데스모프레신의 혈중 농도는 환자에게 투여된 알파-아드레날린성 수용체 길항제의 투여량에 따라 다소 상이할 수 있다.

[0046] 상기 예들은 단지 예시적인 목적을 위한 것이다. 활성화 농도는 물론 혈액 부피와 마찬가지로 개체마다 다양할 것이다. 이 장치의 중요한 작동 원리는 항이뇨 효과가 약물의 지속적인 낮은 유입에 의해 낮은 데스모프레신 농도를 유지함으로써 항이뇨 작용이 유지되기 때문에 안전하게 제어되고, 유입 중단에 의해 신체가 약물을 신속하게 청소하고 정상적인 소변 생성을 재확립할 수 있다는 것이다. 이것은 패치 장치가 데스모프레신의 투여 안전성을 향상하고 지시된 바와 같이 사용할 때 물 중독의 발생 위험이 거의 없거나 전혀 없음을 의미한다.

[0047] 본 발명에 따르면, 알파-아드레날린성 수용체 길항제는 상기한 패치 장치에서 데스모프레신과 함께, 또는 아래에서 개시되는 비내 투여 형태와 함께 혼합물로서 존재할 수 있지만, 바람직하게는 1일 경구 투여로서

공급되고, 데스모프레신이 존재하는 동안 활성 상태이고 혈장에 존재한다.

[0048] 데스모프레신의 비내 투여를 위한 예시적인 장치는 집단의 구성원에서 저나트륨혈증을 유발할 수 있는 위험을 감소시키면서 표적 환자 집단의 구성원에서 항이뇨 효과를 유도하는 안전 분배기이다. 분배기는 다수의 약물 용량을 구성하기에 충분한 양의 데스모프레신제 및 비강막 투과 증진제의 제제를 포함하는 조성물이 그 내부에 배치된 저장기를 포함한다. 저장기는 배출구와 연결되어 있고, 펌프, 바람직하게는 일회용 펌프, 바람직하게는 스퀴즈 병 작동 (squeeze bottle actuated) 분배기 또는 유리 병에 장착된 플런저 (plunger) 펌프와 같이 수동으로 작동될 수 있는 펌프가 장착된다. 펌프는 비내 점막 또는 다른 표면 상에 일관된 크기의 용량을 침착시키도록 스프레이의 형태로 배출구를 통해 저장기로부터 환자의 콧구멍 또는 콧구멍들 내로 다수의 계량된 용량을 연속적으로 분배할 수 있도록 한다.

[0049] 각각의 스프레이는 바람직하게는 D10에 대한 $20 \mu\text{m}$ 내지 D90에 대한 약 $300 \mu\text{m}$ 범위의 평균 체적 분포를 갖는 다수의 소적을 포함한다. 이것은 약 10%의 소적의 직경이 약 $20 \mu\text{m}$ 보다 작고 90%의 직경이 $300 \mu\text{m}$ 보다 작다는 것을 의미한다. 각각의 분무 용량은 바람직하게는 환자의 체중 1 kg당 0.5 ng의 데스모프레신 내지 환자 체중 1 kg당 75 ng의 데스모프레신을 포함하도록 하는 중량 및 데스모프레신 농도이다. 스프레이는 약 5% 초파의 데스모프레신 생체이용률을 특징으로 하고, 즉 조성물 내의 활성제의 약 5% 내지 25%가 실제로 환자의 혈류에 들어가서 약물 효과에 기여하고, 나머지는 전형적으로 소화에 의해 분해된다. 일반적으로, 스프레이의 생체이용률이 높을수록 스프레이당 더 적은 데스모프레신이 비강 내로 전달될 필요가 있고, 그 반대의 경우도 성립하고, 그 목적은 환자 집단 구성원에서 표적 데스모프레신 최대 혈중 농도 (C_{\max})를 보다 일관되게 유지하는 것이다.

[0050] 스프레이 분배기의 특성 및 분배기가 함유하는 조성물의 조합을 통해, 스프레이의 각각의 용량이 킬로그램 기준으로 환자의 혈류에서 생성된 데스모프레신의 농도를 비교적 좁은 범위로 제한하는 데 효과적일 수 있고, 이에 의해 비교적 일관되고 시간 제한된 항이뇨 지속 기간을 달성할 수 있다. 달리 말하자면, 각각의 연속적인 스프레이 용량은 비내 점막을 가로질러 약물 수송에 의해 환자에서 비교적 일관된 데스모프레신의 C_{\max} 를 확립한다. 동일한 분배기로부터 동일한 사람에 대한 반복 투여를 위해 혈류로 전달되는 약물의 양은 바람직하게는 100% 이하, 보다 바람직하게는 50% 미만이어야한다. 분배기의 변동 계수는 동일한 표적 C_{\max} 를 달성하도록 설계된 데스모프레신의 연속적인 피하 투여에 의해 생성된 C_{\max} 의 변동 계수와 유사하다. 바람직하게는, 각각의 연속적인 스프레이 투여는 동일한 표적 C_{\max} 를 달성하도록 설계된 데스모프레신의 피하 볼러스에 의해 생성된 C_{\max} 의 변동 계수의 약 50%, 보다 바람직하게는 약 25% 내의 변동 계수를 갖는 데스모프레신의 C_{\max} 를 비내 전달에 의해 환자에서 확립하기에 충분하다.

[0051] 표적 C_{\max} 의 값은 분배된 조성물이 유도하도록 설계된 항이뇨 간격의 지속 기간 및 알파-아드레날린성 수용체 길항제의 투여량에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 소변 생성 억제의 7-8시간 간격으로 설계된 제품은 $15 +/- 3 \text{ pg/ml}$ 이하의 C_{\max} 를 전달하도록 설계될 수 있다. 따라서, 예시로서, 7시간 제품은 10%의 생체이용률 및 $0.75 \mu\text{g}$ 또는 750 ng 의 스프레이당 데스모프레신 부하를 가질 수 있다. 이것은 약 75 ng 의 약물이 환자의 혈류에 도달하고 70 kg ($\sim 155 \text{ lb}$)의 성인이 약 1.0 ng/kg 의 그의 혈류 내의 용량을 투여받고 약 5 pg/ml 미만의 표적 C_{\max} 를 달성할 것임을 의미한다. 동일한 제품의 또 다른 실시양태는 8%의 생체이용률 및 $160 \text{ ng}/75 \text{ kg}$ 또는 2 ng/kg 보다 약간 더 많은 유효 용량으로서 약 160 ng 의 약물을 환자의 혈류에 전달하는, 스프레이당 $2.0 \mu\text{g}$ 또는 2000 ng 의 데스모프레신 부하, 및 약 10 pg/ml 미만의 표적 C_{\max} 를 가질 수 있다. 다른 예시적인 제품은 3-4시간의 소변 차단을 위해 설계될 수 있고 약 3 pg/ml 이하의 C_{\max} 를 전달할 수 있다.

[0052] 별법으로, 포장 삽입물 또는 의사 지시에 따라 사용될 때, 예를 들어 스프레이당 200 ng 또는 500 ng 을 전달하는 단일 분배기는 예를 들어 단순히 투여 이벤트당 전달되는 스프레이의 수를 변화시킴으로써 동일인에서 항이뇨의 상이한 지속 기간 또는 상이한 체중의 성인에서 항이뇨의 동일한 지속 기간을 달성하는 기능을 수행할 수 있다. 전형적으로, 본 발명의 제약 조성물의 투여 약 20분 내지 1시간 후에, 처리된 개체에서 분당 평균 소변 배출량은 약 $4 \text{ ml}/\text{분}$ 미만, 바람직하게는 약 $1 \text{ ml}/\text{분}$ 미만으로 감소하고, 180분, 240분, 300분, 360분 또는 420분과 같은 원하는 기간 동안 상기 낮은 범위에서 유지된다. 투여 약 20분 후에, 평균 소변 오스몰랄농도는 약 300 mOsmol/kg 보다 크고, 180분, 240분, 300분, 360분 또는 420분까지의 시간 동안 고농도로 유지된다.

[0053] 비내 투여의 한가지 중요한 특성은 이 투여가 비교적 좁은 시간 및 용량 범위 내에서 스프레이당 최대 혈중 농도를 일관되게 전달하고 따라서 예상보다 긴 항이뇨 효과를 초래하는 보다 많은 용량의 우발적인 전달 및 저나

트룹혈증의 유도 가능성을 방지하거나 최소화한다는 것이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 일관된 전달이라는 문구는 피하 주사에 의해 매우 낮은 용량의 데스모프레신을 투여하거나 또는 다소 더 큰 용량을 투여할 때 관찰된 범위와 유사한 범위 내에서 반복가능함을 의미하도록 해석되어야 한다. 이러한 일관성은 일반적으로 보다 높은 생체이용률을 갖는 제제를 보다 쉽게 이용하여 달성되고, 따라서 적어도 5%, 바람직하게는 적어도 10%, 보다 바람직하게는 적어도 15%, 바람직하게는 훨씬 더 높은 생체이용률이 선호된다. 제제화 기술, 특히 투과 증진제의 사용 및 본원에 개시된 바와 같은 스프레이 조성물의 화학적 조작에 의해 보다 높은 생체이용률이 달성된다.

[0054] 한 실시양태에서, 분배기는 제1 용량을 분배한 후 미리 결정된 시간 간격 동안 제2 데스모프레신 스프레이 또는 특정 용량 초과, 예를 들어 약 10 내지 12 pg/ml 초과의 혈중 농도를 생성하기에 충분한 용량 초과의 일련의 스프레이의 분배를 차단하는 수단을 더 포함할 수 있다. 이것은 예를 들어 미국 특허 7,335,186 호에 개시된 스프레이 메커니즘의 설계의 결과로서 수동적으로 달성될 수 있고, 그 개시 내용은 본원에 참고로 포함된다. 별법으로, 배터리, 기계식 스프링 또는 분배기 내의 압축 가스에 의해 구동되는 능동 타이머는 미리 결정된 간격, 예를 들어 8시간 또는 대략 6 내지 24시간의 경과시까지 제2 분배를 배제하도록 설계된, 그 자체가 공지된 메커니즘과 함께 포함될 수 있다. 이러한 메커니즘은 제품의 남용을 막을 수 있고, 환자가 우연히 또는 의도적으로 항이뇨를 너무 오랫동안 스스로 유도할 가능성을 추가로 최소화할 수 있다.

[0055] 제제에 사용하기 위한 예시적인 투과 증진제는 미국 뉴햄프셔주 엑세터 소재의 CPEX 파마슈티칼스 (CPEX Pharmaceuticals) (이전의 벤틀리 (Bentley))로부터 시판 중인 "시에 (Hsieh) 증진제" (U.S. 5,023,252 참조)이다. 제품에 유용한 시에 증강제의 클래스 내에서 바람직한 것은 U.S. 7,112,561에 개시된 것이고, 현재 가장 바람직한 것, 예컨대 CPE-215로서 상업적으로 알려진 시클로펜타데카놀리드는 U.S. 7,244,703에 개시되어 있다. 많은 다른 증진제가 사용될 수 있다.

[0056] 일부 실시양태에서, 본 발명은 항이뇨 효과를 유도하기 위한 안전 분배기의 용도를 제공한다. 분배기 및 데스모프레신 제제는 본원에서 설명되는 임의의 특성을 포함할 수 있다. 예를 들어, 한 실시양태에서, 데스모프레신 C_{max} 는 약 0.5 pg/ml 내지 약 10.0 pg/ml 범위의 C_{max} 에 걸쳐 비강 투여된 데스모프레신의 양에 직접 비례한다. 표적 C_{max} 의 값은 분배되는 조성물이 유도하도록 설계된 항이뇨 간격의 지속 기간 및 알파-아드레날린성 수용체 길항제의 투여량에 따라 달라질 수 있다. 예를 들어, 본원에서 설명되는 안전 분배기의 사용은 약 8시간 미만, 약 6시간 미만, 약 2 내지 4시간, 또는 약 4 내지 7시간 동안 항이뇨 효과를 생성할 수 있다. 제품의 또 다른 예시적인 사용은 환자에서 약 15 pg/ml, 10 pg/ml, 7 pg/ml 또는 3 pg/ml 이하의 C_{max} 를 전달하도록 설계될 수 있다.

알파-아드레날린성 수용체 길항제

[0057] 알파-아드레날린성 수용체 길항제는 알파-아드레날린성 수용체의 길항제인 의약 물질의 클래스이다. 알파-아드레날린성 수용체 길항제는 때때로 알파-차단제로도 불린다. 예시적인 알파-아드레날린성 수용체 길항제는 알푸조신, 독사조신, 이다족산, 프라조신, 실로도신, 탐슬로신, 테라조신, 톨라졸린, 요힘빈 및 이들의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 이를 잠재적으로 적합한 알파-아드레날린성 수용체 길항제 각각에 대한 간단한 설명이 아래에 제공된다.

알푸조신

[0060] 알푸조신은 N-[3-[(4-아미노-6,7-디메톡시-2-퀴나졸리닐)메틸아미노]프로필]테트라히드로-2-푸란카르복사미드의 화학명을 갖는다. 알푸조신의 제약상 허용되는 염이 사용될 수 있다. 예를 들어, 알푸조신의 히드로클로라이드 염은 정제 형태로 상표명 유록자트랄(UROXATRAL®)로 상업적으로 입수가능하다. 알푸조신은 경구 투여와 같은 관련 기술 분야에 공지된 경로를 통해 투여될 수 있다. 환자에게 투여되는 알푸조신 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 예를 들어 1일 약 1 mg 내지 약 100 mg 범위일 수 있다. 특정 실시양태에서, 알푸조신은 약 1 mg 내지 약 5 mg, 약 5 mg 내지 약 10 mg, 약 10 mg 내지 약 20 mg, 약 20 mg 내지 약 30 mg, 약 30 mg 내지 약 40 mg, 약 40 mg 내지 약 50 mg, 약 50 mg 내지 약 60 mg, 약 60 mg 내지 약 70 mg, 약 70 mg 내지 약 80 mg, 약 80 mg 내지 약 90 mg 또는 약 90 mg 내지 약 100 mg 범위의 1일 투여량으로 (예를 들어, 경구) 투여된다. 특정 다른 실시양태에서, 알푸조신은 약 7.5 mg 내지 약 12.5 mg, 약 9 mg 내지 약 11 mg 또는 약 9.5 mg 내지 약 10.5 mg 범위의 1일 투여량으로 (예를 들어, 경구) 투여된다.

독사조신

[0062]

독사조신은 1-(4-아미노-6,7-디메톡시-2-퀴나졸리닐)-4-[(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-2-일)카르보닐]피페라진이라는 화학명을 갖는다. 독사조신의 제약상 허용되는 염(예컨대, 독사조신 히드로클로라이드 또는 독사조신 메실레이트)이 사용될 수 있다. 예를 들어, 독사조신의 메실레이트 염은 정제 형태로 상표명 카두라(CARDURA)®로 상업적으로 입수 가능하다. 독사조신은 경구 투여와 같은 관련 기술 분야에 공지된 경로를 통해 투여될 수 있다. 환자에게 투여되는 독사조신 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 예를 들어 1일 약 0.1 mg 내지 약 50 mg 범위일 수 있다. 특정 실시양태에서, 독사조신은 약 0.1 mg 내지 약 0.5 mg, 약 0.5 mg 내지 약 1.0 mg, 약 1.0 mg 내지 약 1.5 mg, 약 1.5 mg 내지 약 2.0 mg, 약 2.0 mg 내지 약 2.5 mg, 약 2.5 mg 내지 약 3.0 mg, 약 3.0 mg 내지 약 3.5 mg, 약 3.5 mg 내지 약 4.0 mg, 약 4.0 mg 내지 약 4.5 mg, 약 4.5 mg 내지 약 5.0 mg, 약 5.0 mg 내지 약 5.5 mg, 약 5.5 mg 내지 약 6.0 mg, 약 6.0 mg 내지 약 6.5 mg, 약 6.5 mg 내지 약 7.0 mg, 약 7.0 mg 내지 약 7.5 mg, 약 7.5 mg 내지 약 8.0 mg, 약 8.0 mg 내지 약 9.0 mg, 약 9.0 mg 내지 약 10 mg, 약 10 mg 내지 약 12 mg, 약 12 mg 내지 약 14 mg, 약 14 mg 내지 약 16 mg, 약 16 mg 내지 약 18 mg, 약 18 mg 내지 약 20 mg, 약 20 mg 내지 약 25 mg, 약 25 mg 내지 약 30 mg, 약 30 mg 내지 약 35 mg, 약 35 mg 내지 약 40 mg, 약 40 mg 내지 약 45 mg, 또는 약 45 mg 내지 약 50 mg 범위의 1일 투여량으로 (예를 들어, 경구) 투여된다.

[0063]

이다족산

[0064]

이다족산은 2-(2,3-디히드로-1,4-벤조디옥신-2-일)-4,5-디히드로-1H-이미다졸이라는 화학명을 갖는다. 이다족산의 제약상 허용되는 염(예를 들어, 이다족산 히드로클로라이드)이 사용될 수 있다. 이다족산은 경구 투여와 같은 관련 기술 분야에 공지된 경로를 통해 투여될 수 있다. 환자에게 투여되는 이다족산 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 예를 들어 1일당 약 0.1 mg 내지 약 100 mg 범위일 수 있다. 특정 실시양태에서, 이다족산은 약 0.1 mg 내지 약 0.5 mg, 약 0.5 mg 내지 약 1.0 mg, 약 1.0 mg 내지 약 1.5 mg, 약 1.5 mg 내지 약 2.0 mg, 약 2.0 mg 내지 약 2.5 mg, 약 2.5 mg 내지 약 3.0 mg, 약 3.0 mg 내지 약 3.5 mg, 약 3.5 mg 내지 약 4.0 mg, 약 4.0 mg 내지 약 4.5 mg, 약 4.5 mg 내지 약 5.0 mg, 약 5.0 mg 내지 약 6.0 mg, 약 6.0 mg 내지 약 6.5 mg, 약 6.5 mg 내지 약 7.0 mg, 약 7.0 mg 내지 약 8.0 mg, 약 8.0 mg 내지 약 9.0 mg, 약 9.0 mg 내지 약 10 mg, 약 10 mg 내지 약 15 mg, 약 15 mg 내지 약 20 mg, 약 20 mg 내지 약 25 mg, 약 25 mg 내지 약 30 mg, 약 30 mg 내지 약 35 mg, 약 35 mg 내지 약 40 mg, 약 40 mg 내지 약 45 mg, 약 45 mg 내지 약 50 mg, 약 50 mg 내지 약 60 mg, 약 60 mg 내지 약 70 mg, 약 70 mg 내지 약 80 mg, 약 80 mg 내지 약 90 mg 또는 약 90 mg 내지 약 100 mg 범위의 1일 투여량으로 (예를 들어, 경구) 투여된다.

[0065]

프라조신

[0066]

프라조신은 1-(4-아미노-6,7-디메톡시-2-퀴나졸리닐)-4-(2-푸라닐카르보닐)피페라진이라는 화학명을 갖는다. 프라조신의 제약상 허용되는 염이 사용될 수 있다. 예를 들어, 프라조신의 히드로클로라이드 염은 캡슐 형태로 상표명 미니프레스(MINIPRESS)® 하에 상업적으로 입수 가능하다. 프라조신은 경구 투여와 같은 관련 기술 분야에 공지된 경로를 통해 투여될 수 있다. 환자에게 투여되는 프라조신 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 예를 들어 1일당 약 0.1 mg 내지 약 100 mg 범위일 수 있다. 특정 실시양태에서, 프라조신은 약 0.1 mg 내지 약 0.5 mg, 약 0.5 mg 내지 약 1.0 mg, 약 1.0 mg 내지 약 1.5 mg, 약 1.5 mg 내지 약 2.0 mg, 약 2.0 mg 내지 약 2.5 mg, 약 2.5 mg 내지 약 3.0 mg, 약 3.0 mg 내지 약 4.0 mg, 약 4.0 mg 내지 약 5.0 mg, 약 5.0 mg 내지 약 7.0 mg, 약 7.0 mg 내지 약 9.0 mg, 약 9.0 mg 내지 약 15 mg, 약 15 mg 내지 약 20 mg, 약 20 mg 내지 약 25 mg, 약 25 mg 내지 약 30 mg, 약 30 mg 내지 약 35 mg, 약 35 mg 내지 약 40 mg, 약 40 mg 내지 약 45 mg, 약 45 mg 내지 약 50 mg, 약 50 mg 내지 약 60 mg, 약 60 mg 내지 약 70 mg, 약 70 mg 내지 약 80 mg, 약 80 mg 내지 약 90 mg 또는 약 90 mg 내지 약 100 mg 범위의 1일 투여량으로 (예를 들어, 경구) 투여된다.

[0067]

실로도신

[0068]

실로도신은 2,3-디히드로-1-(3-헵타록시프로필)-5-[(2R)-2-[[2-[2-(2,2,2-트리 플루오로에톡시)페녹시]에틸]아미노]프로필]-1H-인돌-7-카르복사미드라는 화학명을 갖고, 캡슐 형태의 상표명 라파플로(RAPAFLO)® 하에 상업적으로 입수 가능하다. 실로도신의 제약상 허용되는 염(예를 들어, 실로도신 히드로클로라이드)이 사용될 수 있다. 실로도신은 경구 투여와 같은 관련 기술 분야에 공지된 경로를 통해 투여될 수 있다. 환자에게 투여되는 실로도신 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 예를 들어 1일당 약 0.1 mg 내지 약 50 mg 범위일 수 있다. 특정 실시양태에서, 실로도신은 약 0.1 mg 내지 약 0.5 mg, 약 0.5 mg 내지 약 1.0 mg, 약 1.0 mg 내지 약 2.0 mg, 약 2.0 mg 내지 약 3.0 mg, 약 3.0 mg 내지 약 4.0 mg, 약 4.0 mg 내지 약 5.0 mg, 약 5.0 mg 내지 약 6.0 mg, 약 6.0 mg 내지 약 7.0 mg, 약 7.0 mg 내지 약 8.0 mg, 약 8.0 mg 내지 약 10 mg, 약 10 mg 내지 약 15 mg,

약 15 mg 내지 약 20 mg, 약 20 mg 내지 약 25 mg, 약 25 mg 내지 약 35 mg, 약 35 mg 내지 약 45 mg 또는 약 45 mg 내지 약 50 mg 범위의 1일 투여량으로 (예를 들어, 경구) 투여된다. 다른 특정 실시양태에서, 실로도신은 약 2.0 mg 내지 약 6.0 mg, 약 3.0 mg 내지 약 5.0 mg 또는 약 3.5 mg 내지 약 4.5 mg 범위의 1일 투여량으로 (예를 들어, 경구) 투여된다. 또 다른 특정 실시양태에서, 실로도신은 약 6.0 mg 내지 약 10 mg, 약 7.0 mg 내지 약 9.0 mg 또는 약 7.5 mg 내지 약 8.5 mg 범위의 1일 투여량으로 (예를 들어, 경구) 투여된다.

[0069] 탐술로신

탐술로신은 5-[(2R)-2-[[2-(2-에톡시페녹시)에틸]아미노]프로필]-2-메톡시벤젠솔폰아미드라는 화학명을 갖는다. 탐술로신의 제약상 허용되는 염이 사용될 수 있다. 예를 들어, 탐술로신의 히드로클로라이드 염은 캡슐 형태의 상표명 플로맥스(FLOMAX)® 하에 상업적으로 입수 가능하다. 탐술로신은 경구 투여와 같은 관련 기술 분야에 공지된 경로를 통해 투여될 수 있다. 환자에게 투여되는 탐술로신 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 예를 들어 1일당 약 0.05 mg 내지 약 10 mg 범위일 수 있다. 특정 실시양태에서, 탐술로신은 약 0.05 mg 내지 약 0.10 mg, 약 0.10 mg 내지 약 0.20 mg, 약 0.20 mg 내지 약 0.30 mg, 약 0.30 mg 내지 약 0.40 mg, 약 0.40 mg 내지 약 0.50 mg, 약 0.50 mg 내지 약 0.60 mg, 약 0.60 mg 내지 약 0.70 mg, 약 0.70 mg 내지 약 0.80 mg, 약 0.80 mg 내지 약 0.90 mg, 약 0.90 mg 내지 약 1.0 mg, 약 1.0 mg 내지 약 1.5 mg, 약 1.5 mg 내지 약 2.0 mg, 약 2.0 mg 내지 약 2.5 mg, 약 2.5 mg 내지 약 3.0 mg, 약 3.0 mg 내지 약 4.0 mg, 약 4.0 mg 내지 약 5.0 mg, 약 5.0 mg 내지 약 6.0 mg, 약 6.0 mg 내지 약 8.0 mg, 또는 약 8.0 mg 내지 약 10 mg 범위의 1일 투여량으로 (예를 들어, 경구) 투여된다. 다른 특정 다른 실시양태에서, 탐술로신은 약 0.20 mg 내지 약 0.60 mg, 약 0.30 mg 내지 약 0.50 mg 또는 약 0.35 mg 내지 약 0.45 mg 범위의 1일 투여량으로 (예를 들어, 경구) 투여된다. 또 다른 특정 양태에서, 탐술로신은 약 0.60 mg 내지 약 1.0 mg, 약 0.70 mg 내지 약 0.90 mg 또는 약 0.75 mg 내지 약 0.85 mg 범위의 1일 투여량으로 (예를 들어, 경구) 투여된다.

[0071] 테라조신

테라조신은 1-(4-아미노-6,7-디메톡시-2-퀴나졸리닐)-4-[(테트라히드로-2-푸라닐)카르보닐]피페라진이라는 화학명을 갖는다. 테라조신의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 테라조신 히드로클로라이드 또는 테라조신 히드로클로라이드 이수화물)이 사용될 수 있다. 예를 들어, 테라조신의 히드로클로라이드 염은 캡슐 형태의 상표명 하이트린(HYTRIN)® 하에 상업적으로 입수 가능하다. 테라조신은 경구 투여와 같은 관련 기술 분야에 공지된 경로를 통해 투여될 수 있다. 환자에게 투여되는 테라조신 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 예를 들어 1일당 약 0.1 mg 내지 약 50 mg 범위일 수 있다. 특정 실시양태에서, 테라조신은 약 0.1 mg 내지 약 0.5 mg, 약 0.5 mg 내지 약 1.0 mg, 약 1.0 mg 내지 약 1.5 mg, 약 1.5 mg 내지 약 2.0 mg, 약 2.0 mg 내지 약 2.5 mg, 약 2.5 mg 내지 약 3.0 mg, 약 3.0 mg 내지 약 3.5 mg, 약 3.5 mg 내지 약 4.0 mg, 약 4.0 mg 내지 약 4.5 mg, 약 4.5 mg 내지 약 5.0 mg, 약 5.0 mg 내지 약 6.0 mg, 약 6.0 mg 내지 약 7.0 mg, 약 7.0 mg 내지 약 8.0 mg, 약 8.0 mg 내지 약 9.0 mg, 약 9.0 mg 내지 약 10 mg, 약 10 mg 내지 약 15 mg, 약 15 mg 내지 약 20 mg, 약 20 mg 내지 약 30 mg, 약 30 mg 내지 약 40 mg, 또는 약 40 mg 내지 50 mg 범위의 1일 투여량으로 (예를 들어, 경구) 투여된다. 다른 특정 실시양태에서, 테라조신은 약 0.5 mg 내지 약 1.5 mg, 약 0.8 mg 내지 약 1.2 mg 또는 약 0.9 mg 내지 약 1.1 mg 범위의 1일 투여량으로 (예를 들어, 경구) 투여된다. 다른 특정 실시양태에서, 테라조신은 약 1.5 mg 내지 약 2.5 mg, 약 1.8 mg 내지 약 2.2 mg, 또는 약 1.9 mg 내지 약 2.1 mg 범위의 1일 투여량으로 (예를 들어, 경구) 투여된다.

[0073] 톨라졸린

톨라졸린은 4,5-디히드로-2-(페닐메틸)-1H-이미다졸이라는 화학명을 갖는다. 톨라졸린의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 톨라졸린 히드로클로라이드)이 사용될 수 있다. 톨라졸린은 정맥내 주사와 같은 관련 기술 분야에 공지된 경로를 통해 투여될 수 있다. 환자에게 투여되는 톨라졸린 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 예를 들어 24시간당 약 1 mg/kg (체중) 내지 약 100 mg/kg (체중) 범위일 수 있다. 특정 실시양태에서, 톨라졸린은 약 1 mg/kg (체중) 내지 약 2 mg/kg (체중), 약 2 mg/kg (체중) 내지 약 3 mg/kg (체중), 약 3 mg/kg (체중) 내지 약 5 mg/kg (체중), 약 5 mg/kg (체중) 내지 약 7 mg/kg (체중), 약 7 mg/kg (체중) 내지 약 9 mg/kg (체중), 약 9 mg/kg (체중) 내지 약 10 mg/kg (체중), 약 10 mg/kg (체중) 내지 약 20 mg/kg (체중), 약 20 mg/kg (체중) 내지 약 30 mg/kg (체중), 약 30 mg/kg (체중) 내지 약 40 mg/kg (체중), 약 40 mg/kg (체중) 내지 약 60 mg/kg (체중), 약 60 mg/kg (체중) 내지 약 80 mg/kg (체중), 또는 약 80 mg/kg (체중) 내지 약 100 mg/kg (체중) 범위의 총 1일 투여량으로 (예를 들어, 정맥내) 투여된다.

[0075] 요힘빈

- [0076] 요힘빈은 (16 α , 17 α)-17-히드록시요힘반-16-카르복실산 메틸 에스테르라는 화학명을 갖는다. 요힘빈의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 요힘빈 히드로클로라이드)이 사용될 수 있다. 요힘빈은 경구 투여와 같은 관련 기술 분야에 공지된 경로를 통해 투여될 수 있다. 환자에게 투여되는 요힘빈 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 예를 들어 1일당 약 1 mg 내지 약 50 mg 범위일 수 있다. 특정 실시양태에서, 요힘빈은 약 1.0 mg 내지 약 2.0 mg, 약 2.0 mg 내지 약 3.0 mg, 약 3.0 mg 내지 약 4.0 mg, 약 4.0 mg 내지 약 5.0 mg, 약 5.0 mg 내지 약 6.0 mg, 약 6.0 mg 내지 약 7.0 mg, 약 7.0 mg 내지 약 8.0 mg, 약 8.0 mg 내지 약 9.0 mg, 약 9.0 mg 내지 약 10 mg, 약 10 mg 내지 약 15 mg, 약 15 mg 내지 약 20 mg, 약 20 mg 내지 약 25 mg, 약 25 mg 내지 약 30 mg, 약 30 mg 내지 약 35 mg, 약 35 mg 내지 약 40 mg, 약 40 mg 내지 약 45 mg, 또는 약 45 mg 내지 약 50 mg 범위의 1일 투여량으로 (예를 들어, 경구) 투여된다.
- [0077] 추가의 예시적인 알파-아드레날린성 수용체 길항제는 예를 들어 아모술랄롤, 아로티놀롤, 다피프라졸, 에르골로이드 메실레이트, 펜스파리드, 인도라민, 라베탈롤, 나프토페딜, 니세르골린, 폐녹시벤즈아민, 펜톨라민, 전형 및 비전형 항정신병제, 아티파메졸 및 이들의 제약상 허용되는 염을 포함한다.
- [0078] 알파-아드레날린성 수용체 길항제는 관련 기술 분야에 공지된 전통적인 투여 경로에 의해 투여될 수 있음을 알 수 있다. 특정 투여 경로가 초회 통과 대사 (first-pass metabolism)를 감소시키거나 개선된 생체이용률을 갖는 경우와 같이, 특정 투여 경로가 특정 치료제에 대해 바람직할 수 있다. 특정 실시양태에서, 알파-아드레날린성 수용체 길항제는 단독으로 또는 데스모프레신과 혼합하여 경구, 경피, 피내 또는 경점막 투여에 의해 투여된다. 또 다른 실시양태에서, 알파-아드레날린성 수용체 길항제는 경구 투여된다.
- [0079] 상기 방법은 또한 데스모프레신의 투여 개시와 알파-아드레날린성 수용체 길항제의 투여 사이의 기간에 따라 특성화될 수 있다. 특정 실시양태에서, 데스모프레신의 제1 투여는 알파-아드레날린성 수용체 길항제의 투여와 일치할 수 있다. 별법으로, 데스모프레신의 투여 개시는 알파-아드레날린성 수용체 길항제의 투여 개시 전 또는 후에 시행될 수 있다. 특정 실시양태에서, 알파-아드레날린성 수용체 길항제는 데스모프레신 투여 개시 후 1시간 이내에 투여된다. 특정 실시양태에서, 알파-아드레날린성 수용체 길항제는 데스모프레신 투여 개시 후 0.5시간, 1시간, 1.5시간 또는 2시간 이내에 투여된다.
- [0080] 5-알파 리덕타제 억제제
- [0081] 5-알파 리덕타제 억제제는 5-알파 리덕타제의 활성을 억제하는 의약 물질의 클래스이다. 예시적인 5-알파 리덕타제 억제제는 예를 들어 두타스테리드, 에프리스테리드, 피나스테리드, 이존스테리드, 투로스테리드, AS-601811, FK143, TF-505 및 이들의 제약상 허용되는 염을 포함한다. 잠재적으로 적합한 5-알파 리덕타제 억제제에 대한 간단한 설명이 아래에 제시된다.
- [0082] 두타스테리드
- [0083] 두타스테리드는 (5 α , 17 β)-N-{2,5-비스(트리플루오로메틸)페닐}-3-옥소-4-아자안드로스트-1-엔-17-카르복사미드라는 화학명을 갖고, 상표명 아보다트(AVODART)[®] 하에 연질 젤라틴 캡슐로서 상업적으로 입수 가능하다. 두타스테리드의 제약상 허용되는 염이 사용될 수 있다. 두타스테리드는 경구 투여와 같은 관련 기술 분야에 공지된 경로를 통해 투여될 수 있다. 환자에게 투여되는 두타스테리드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 예를 들어 1일당 약 0.1 mg 내지 약 5 mg 범위일 수 있다. 특정 실시양태에서, 두타스테리드는 약 0.1 내지 약 1 mg, 약 1 mg 내지 약 2 mg, 약 2 mg 내지 약 3 mg, 약 3 mg 내지 약 4 mg, 또는 약 4 mg 내지 약 5 mg 범위의 1일 투여량으로 (예를 들어, 경구) 투여된다. 다른 특정 실시양태에서, 두타스테리드는 약 0.3 mg 내지 약 0.7 mg 범위의 1일 투여량으로 (예를 들어, 경구) 투여된다. 성인 남성에 대해 현재 바람직한 용량은 BPH의 치료를 위한 권장 용량 미만, 즉 0.5 mg/일 미만, 예를 들어 0.1 내지 0.3 또는 0.4 mg/일 미만이다.
- [0084] 에프리스테리드
- [0085] 에프리스테리드는 17 β -(N-tert-부틸카르복사미도)안드로스타-3,5-디엔-3-카르복실산이라는 화학명을 갖는다. 에프리스테리드의 제약상 허용되는 염이 사용될 수 있다. 환자에게 투여되는 에프리스테리드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 예를 들어 약 1 mg 내지 약 500 mg 범위일 수 있다. 특정 실시양태에서, 에프리스테리드는 약 0.1 mg 내지 약 1 mg, 약 1 mg 내지 약 2 mg, 약 2 mg 내지 약 5 mg, 약 5 mg 내지 약 10 mg, 약 1 mg 내지 약 50 mg, 약 50 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 150 mg, 약 150 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 250 mg, 약 250 mg 내지 약 300 mg, 약 300 mg 내지 약 350 mg, 약 350 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지 약 450 mg 또는 약 450 mg 내지 약 500 mg 범위의 1일 투여량으로 투여된다.

[0086] 피나스테리드

피나스테리드는 N-(1,1-디메틸에틸)-3-옥소-(5 α ,17 β)-4-아자안드로스트-1-엔-17-카르복사미드라는 화학명을 갖고, 상표명 프로페시아(PROPECIA)® 하에 상업적으로 입수 가능하다. 피나스테리드의 제약상 허용되는 염이 사용될 수 있다. 피나스테리드는 경구 투여와 같은 관련 기술 분야에 공지된 경로를 통해 투여될 수 있다. 환자에게 투여되는 피나스테리드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 예를 들어 1일당 약 0.2 mg 내지 약 20 mg 범위일 수 있다. 특정 실시양태에서, 피나스테리드는 약 0.2 mg 내지 약 0.5 mg, 약 0.5 mg 내지 약 1 mg, 약 1 mg 내지 약 2 mg, 약 2 mg 내지 약 3 mg, 약 3 mg 내지 약 5 mg 범위의 1일 투여량으로 (예를 들어, 경구) 투여된다. 다른 특정 실시양태에서, 피나스테리드는 약 1 mg 내지 약 5 mg 범위의 1일 투여량으로 (예를 들어, 경구) 투여된다. 데스모프레신과 조합 투여되는, 성인 남성에 대한 피나스테리드의 현재 바람직한 용량은 BPH 치료를 위한 권장 피나스테리드 용량 미만, 즉 5 mg/일 미만, 예를 들어 약 1 내지 3 또는 4 mg/일이다. 1.0 mg/일 미만은 종종 잘 작용하고, 대부분의 유해한 부작용을 방지한다.

[0088] AS-601811

AS-601811은 4,8-디메틸-2,3,5,6-테트라하드로-1H-벤조[c]퀴놀리진-3-온이라는 화학명을 갖는다. AS-601811의 제약상 허용되는 염이 사용될 수 있다. 환자에게 투여되는 AS-601811 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 예를 들어 약 1 mg 내지 약 500 mg 범위일 수 있다. 특정 실시양태에서, AS-601811은 약 1 mg 내지 약 50 mg, 약 50 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 150 mg, 약 150 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 250 mg, 약 250 mg 내지 약 300 mg, 약 300 mg 내지 약 350 mg, 약 350 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지 약 450 mg, 또는 약 450 mg 내지 약 500 mg 범위의 1일 투여량으로 투여된다.

[0090] 이존스테리드

이존스테리드는 (4aR, 10bR)-8-((4-에틸-2-벤조티아졸릴)티오)-1,4,4a,5,6,10b-헥사하드로-4,10b-디메틸벤조[f]퀴놀린-3-(2H)-온이라는 화학명을 갖는다. 이존스테리드의 제약상 허용되는 염이 사용될 수 있다. 환자에게 투여되는 이존스테리드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 예를 들어 약 1 mg 내지 약 500 mg 범위일 수 있다. 특정 양태에서, 이존스테리드는 약 1 내지 약 50 mg, 약 50 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 150 mg, 약 150 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 250 mg, 약 250 mg 내지 약 300 mg, 약 300 mg 내지 약 350 mg, 약 350 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지 약 450 mg 또는 약 450 mg 내지 약 500 mg 범위의 1일 투여량으로 투여된다.

[0092] 투로스테리드

투로스테리드는 1,3-디이소프로필-1-((4-메틸-3-옥소-4-아자-5 알파-안드로스탄-17베타-일)카르보닐)우레아라는 화학명을 갖는다. 투로스테리드의 제약상 허용되는 염이 사용될 수 있다. 환자에게 투여되는 투로스테리드 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 예를 들어 약 1 mg 내지 약 500 mg 범위일 수 있다. 특정 실시양태에서, 투로스테리드는 약 1 mg 내지 약 50 mg, 약 50 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 150 mg, 약 150 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 250 mg, 약 250 mg 내지 약 300 mg, 약 300 mg 내지 약 350 mg, 약 350 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지 약 450 mg 또는 약 450 mg 내지 약 500 mg 범위의 1일 투여량으로 투여된다.

[0094] FK143

FK143은 4-[3-[3-[비스(4-이소부틸페닐)메틸-아미노]벤조일]-1H-인돌-1-일]부티르산이라는 화학명을 갖는다. FK143의 제약상 허용되는 염이 사용될 수 있다. 환자에게 투여되는 FK143 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 예를 들어 약 1 mg 내지 약 500 mg 범위일 수 있다. 특정 실시양태에서, FK143은 약 1 mg 내지 약 50 mg, 약 50 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 150 mg, 약 150 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 250 mg, 약 250 mg 내지 약 300 mg, 약 300 mg 내지 약 350 mg, 약 350 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지 약 450 mg 또는 약 450 mg 내지 약 500 mg 범위의 1일 투여량으로 투여된다.

[0096] TF-505

TF-505는 (-)-(S)-4-[1-[4-[1-(4-이소부틸페닐)부록시]벤조일]인돌리진-3-일]부티르산이라는 화학명을 갖는다. TF-505의 제약상 허용되는 염이 사용될 수 있다. TF-505는 경구 투여와 같은 관련 기술 분야에 공지된 경로를 통해 투여될 수 있다. 환자에게 투여되는 TF-505 또는 그의 제약상 허용되는 염의 양은 예를 들어 1일당 약 10 mg 내지 100 mg 범위일 수 있다. 특정 실시양태에서, TF-505는 약 1 mg 내지 약 10 mg, 약 10 mg 내지 약 20 mg, 약 20 mg 내지 약 30 mg, 약 30 mg 내지 약 40 mg, 약 40 mg 내지 약 50 mg, 약 50 mg 내지 약 60 mg, 약

60 mg 내지 약 70 mg, 약 70 mg 내지 약 80 mg, 약 80 mg 내지 약 90 mg, 또는 약 90 mg 내지 약 100 mg 범위의 1일 투여량으로 (예를 들어, 경구) 투여된다. 다른 특정 실시양태에서, TF-505는 약 25 mg 내지 약 50 mg의 1일 투여량으로 (예를 들어, 경구) 투여된다.

[0098] 하나 초파의 5-알파 리덕타제 억제제가 대상체에게 투여될 수 있음을 알 수 있다. 예를 들어, 특정 실시양태에서, 두타스테리드 및 탐술로신의 제약상 허용되는 염 (예를 들어, 탐술로신 히드로클로라이드)이 대상체에게 투여된다. 두타스테리드 및 탐술로신 히드로클로라이드를 함유하는 캡슐은 상표명 잘린(JALYN)® 하에 상업적으로 입수 가능하다.

환자 집단

[0100] 본 방법은 환자의 방광의 바람직하지 않은 배뇨와 관련된 또는 이를 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 인간 대상체, 바람직하게는 성인 남성 또는 여성, 종종 50세 초파의 성인에게 치료상 이점을 제공하는 것으로 고려된다. 예시적인 장애는 야간뇨, 요실금, 야뇨증 (enuresis) 및 요붕증이 있다. 특정 실시양태에서, 인간 대상체는 야간뇨를 앓는다.

소변 생성의 회복

[0102] 상기 방법은 대상체가 데스모프레신 및 알파-아드레날린성 수용체 길항제의 투여를 종료한 후에 정상적인 소변 생성을 재개하기 위해 요구되는 기간에 따라 추가로 특성화될 수 있다. 대상체가 정상적인 소변 생성을 매일 재개하여 적절한 유체 균형을 유지하고 배뇨를 통해 배설물을 배출할 수 있도록 하는 것이 중요한다. 따라서, 특정 실시양태에서, 상기 방법은 데스모프레신 투여가 종료된 후 약 2시간 내에 인간 대상체에서의 소변 생성이 회복되는 것을 추가로 특징으로 한다. 다른 특정 실시양태에서, 상기 방법은 인간 대상체에서의 소변 생성이 데스모프레신 투여가 종료된 후 약 1시간 내에 회복되는 것을 추가로 특징으로 한다.

조합 요법의 예시적인 이점

[0104] 본 방법 및 조성물은 다양한 이점을 제공하는 것으로 고려된다. 한가지 이점은 데스모프레신이 단독으로 투여될 때 관찰되는 효능에 비해 데스모프레신이 알파-아드레날린성 수용체 길항제와 함께 투여될 때 인간 대상체에서의 소변 충동 억제에 대한 개선된 효능이다. 특정 실시양태에서, 상기 개선은 데스모프레신이 단독으로 투여될 때 관찰되는 효능에 비해 데스모프레신이 알파-아드레날린성 수용체 길항제와 함께 투여될 때 인간 대상체에서의 소변 충동 억제의 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 75%, 100% 또는 이보다 큰 개선일 수 있다.

[0105] 또 다른 고려되는 이점은 데스모프레신의 투여와 관련된 부작용의 감소이다. 이것은 소변 충동의 성공적인 감소를 계속 달성하면서 더 적은 용량의 데스모프레신의 사용을 허용함으로써 대부분 달성된다. 특정 실시양태에서, 부작용의 감소는 데스모프레신이 유사한 치료 효과를 얻는데 필요한 투여량으로 단독 투여될 때 관찰되는 부작용에 비해, 데스모프레신이 알파-아드레날린성 수용체 길항제와 함께 투여될 때 인간 대상체에서 더 크다.

[0106] 데스모프레신 및 알파-아드레날린성 수용체 길항제의 투여는 상승 효과, 예를 들어 인간 대상체에서 소변 충동을 억제하는 효능의 상승적 개선을 유도할 수 있다. 특정 실시양태에서, 효능의 상승적 개선은 데스모프레신 및 알파-아드레날린성 수용체 길항제의 투여와 관련된 효능의 상가적 개선에 비해 효능의 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30% 또는 이보다 큰 개선이다. 본원에 개시되고 특허청구된 유형의 조합 사용에 대한 임상 시험은 이미 우수한 효능 및 안전성을 입증하였고, 추가 시험이 진행 중이다.

II. 제약 조성물 및 투여 고려 사항

[0108] 본 발명의 또 다른 측면은 본원에서 설명되는 하나 이상의 치료제 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 제약 조성물은 다음에 적합한 것을 포함하는 고체 또는 액체 형태로 투여하기 위해 특수하게 제제화될 수 있다: (1) 경구 투여, 예를 들어, 드렌치 (drench) (수성 또는 비-수성 용액 또는 혼탁액), 정제 (예를 들어, 구강, 설하 및/또는 전신 흡수를 표적으로 하는 정제), 볼러스, 분말, 과립, 혀에 적용하기 위한 페이스트; (2) 예를 들어, 멸균 용액 또는 혼탁액 또는 서방성 제제로서, 예를 들어 피하, 근내, 정맥내 또는 경막외 주사에 의한 비경구 투여; (3) 예를 들어 피부에 적용되는 크림, 연고, 또는 제어 방출 패치 또는 스프레이로서의 국소 적용; (4) 예를 들어 페서리, 크림 또는 포움으로서의 질내 또는 직장내; (5) 설하; (6) 안내; (7) 경피; 또는 (8) 비강내. 특정 투여 경로를 위해 설계된 예시적인 부형제 및 제제에 대한 추가 설명은 아래에서 제시된다.

[0109] 특정 실시양태에서, 본 발명은 데스모프레신, 알파-아드레날린성 수용체 길항제 및 제약상 허용되는 담체를 포함하는 제약 조성물을 제공한다. 알파-아드레날린성 수용체 길항제는 예를 들어 알푸조신, 아모술랄롤, 아로티

놀롤, 다피프라졸, 독사조신, 에르골로이드 메실레이트, 펜스파리드, 이다족산, 인도라민, 라베탈롤, 나프토피딜, 니세르골린, 프라조신, 실로도신, 탐술로신, 테라조신, 틀라졸린, 요힘빈, 폐녹시벤즈아민, 웬틀라민, 아티파메졸 또는 이들의 제약상 허용되는 염일 수 있다. 특정 실시양태에서, 제약 조성물은 인간 대상체에게 비강 투여용으로 제제화된다.

[0110] "제약상 허용되는 담체"라는 문구는 제약상 허용되는 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고체 충전제, 희석제, 부형제, 제조 보조제 (예를 들어, 윤활제, 탤크 마그네슘, 스테아르산칼슘 또는 스테아르산아연 또는 스테아르산), 또는 해당 화합물을 하나의 장기 또는 신체 일부로부터 또 다른 장기 또는 신체 일부로 운반 또는 수송하는 데 관련되는 용매 캡슐화 물질을 의미한다. 각각의 담체는 제제의 다른 성분과 상용성이고 환자에게 유해하지 않다는 의미에서 "허용되는" 것이어야 한다. 제약상 허용되는 담체로 기능할 수 있는 물질의 일부 예는 다음을 포함한다: (1) 당류, 예컨대 락토스, 글루코스 및 수크로스; (2) 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로스 및 그의 유도체, 예컨대 소듐 카르복시메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스 및 셀룰로스 아세테이트; (4) 분말형 트라가칸트; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 활석; (8) 부형제, 예컨대 코코아 베터 및 쪽제 약스; (9) 기름, 예컨대 땅콩유, 면실유, 잇꽃유, 참기름, 올리브유, 옥수수 기름 및 콩기름; (10) 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; (13) 아가; (14) 완충제, 예컨대 수산화마그네슘 및 수산화알루미늄; (15) 알긴산; (16) 발열원 무함유 물; (17) 등장성 염수; (18) 링거액; (19) 에틸 알콜; (20) pH 완충 용액; (21) 폴리에스테르, 폴리카르보네이트 및/또는 폴리안하이드라이드; 및 (22) 제약 제제에 사용되는 다른 비-독성 상용성 물질.

[0111] 습윤제, 유화제 및 윤활제, 예컨대 소듐 라우릴 숤페이트 및 스테아르산마그네슘, 및 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 향미제 및 방향제, 보존제 및 항산화제가 또한 조성물 내에 존재할 수 있다. 제약상 허용되는 항산화제의 예는 다음을 포함한다: (1) 수용성 항산화제, 예컨대 아스코르브산, 시스테인 히드로클로라이드, 중황산나트륨, 메타중아황산나트륨, 아황산나트륨 등; (2) 지용성 항산화제, 예컨대 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화 히드록시아니솔 (BHA), 부틸화 히드록시톨루엔 (BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트 및 알파-토코페롤 등; 및 (3) 금속 킬레이팅제, 예컨대 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산 등.

[0112] 본 발명의 제제는 경구, 비강, 국소 (흡축 및 설하 포함), 직장, 질 및/또는 비경구 투여에 적합한 것을 포함한다. 제제는 단위 투여 형태로 편리하게 제공될 수 있고, 약학 분야에 공지된 임의의 방법에 의해 제조될 수 있다. 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료되는 대상, 특정 투여 방식에 따라 상이할 것이다. 단일 투여 형태를 제조하기 위해 담체 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료 효과를 생성하는 화합물의 양일 것이다.

[0113] 경구 투여에 적합한 본 발명의 제제는 캡슐, 카세제 (cachet), 환제, 정제, 로젠지 (향료 기제, 대체로 수크로스 및 아카시아 또는 트라가칸트를 사용), 분말, 과립의 형태일 수 있거나, 또는 수성 또는 비-수성 액체 내의 용액 또는 혼탁액으로서, 또는 수중유 또는 유중수 액체 에멀젼으로서, 또는 엘릭시르 또는 시럽으로서, 또는 향낭 (불활성 기제, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로스 및 아카시아를 사용)으로서 및/또는 구강 세정제 등으로서 존재할 수 있고, 이들은 각각 미리 결정된 양의 본 발명의 화합물을 활성 성분으로 함유한다. 본 발명의 화합물을 또한 볼러스, 지약 (electuary) 또는 페이스트로서 투여될 수 있다.

[0114] 경구 투여를 위한 본 발명의 고체 투여 형태 (캡슐, 정제, 환제, 당의정, 분말, 과립, 트로키 등)에서, 활성 성분은 하나 이상의 제약상 허용되는 담체, 예컨대 시트르산나트륨 및/또는 인산이칼슘, 및/또는 다음 중 임의의 것과 혼합되다: (1) 충전제 또는 증량제, 예컨대 전분, 락토스, 수크로스, 글루코스, 만니톨 및/또는 규산; (2) 결합제, 예를 들어 카르복시메틸셀룰로스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로스 및/또는 아카시아; (3) 보습제, 예컨대 글리세롤; (4) 봉해제, 예컨대 아가-아가, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 특정 실리케이트 및 탄산나트륨; (5) 용해 지연제, 예컨대 파라핀; (6) 흡수 촉진제, 예컨대 4급 암모늄 화합물 및 계면활성제, 예컨대 폴록사며 및 소듐 라우릴 숤페이트; (7) 습윤제, 예컨대 세틸 알코올, 글리세롤 모노스테아레이트 및 비-이온성 계면활성제; (8) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토; (9) 윤활제, 예컨대 활석, 스테아르산칼슘, 스테아르산마그네슘, 고체 폴리에틸렌 글리콜, 소듐 라우릴 숤페이트, 스테아르산아연, 스테아르산나트륨, 스테아르산 및 이들의 혼합물; (10) 착색제; 및 (11) 제어 방출제, 예컨대 크로스포비돈 또는 에틸 셀룰로오스. 캡슐, 정제 및 환제의 경우, 제약 조성물은 완충제를 포함할 수도 있다. 또한, 유사한 유형의 고체 조성물이, 락토스 또는 유당과 같은 부형제 및 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등을 사용하여 연질 및 경질-외피 젤라틴 캡슐 내에 충전제로서 사용될 수 있다.

- [0115] 정제는 임의로 하나 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 성형에 의해 제조될 수 있다. 압축된 정제는 결합제 (예를 들어, 젤라틴 또는 히드록시프로필메틸 셀룰로스), 유후제, 불활성 희석제, 보존제, 봉해제 (예를 들어, 소듐 스타치 글리콜레이트 또는 가교결합된 소듐 카르복시메틸 셀룰로오스), 표면 활성제 또는 분산제를 사용하여 제조할 수 있다. 성형 정제는 적절한 기계에서 불활성 액체 희석제로 습윤된 분말 화합물을 성형함으로써 제조될 수 있다.
- [0116] 본 발명의 화합물의 경구 투여를 위한 액체 투여 형태는 제약상 허용되는 에멀젼, 미세에멀젼, 용액, 혼탁액, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 성분 이외에, 액체 투여 형태는 관련 기술 분야에서 통상적으로 사용되는 불활성 희석제, 예를 들어 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알콜, 이소프로필 알콜, 에틸 카르보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알콜, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일 (특히 면실, 땅콩, 옥수수, 배아, 올리브, 캐스터 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라하이드로푸릴 알콜, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르 및 이들의 혼합물을 함유할 수 있다.
- [0117] 불활성 희석제 외에, 경구 조성물은 습윤제, 유화 및 혼탁제, 감미제, 향미제, 착색제, 방향제 및 보존제와 같은 보조제를 또한 포함할 수 있다.
- [0118] 혼탁액은 활성 화합물 이외에, 예를 들어 에톡실화 이소스테아릴 알콜, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정 셀룰로스, 알루미늄 메타히드록시드, 벤토나이트, 아가-아가 및 트라가칸트 및 이들의 혼합물과 같은 혼탁제를 함유할 수 있다.
- [0119] 본 발명의 제약 조성물 내의 활성 성분의 실제 투여 수준은 환자에게 유독하지 않으면서, 특정 환자, 조성물 및 투여 방식에 대해 원하는 치료 반응을 달성하는데 효과적인 활성 성분의 양을 얻기 위해 다양할 수 있다. 선택된 투여 수준은 사용된 본 발명의 특정 화합물 또는 그의 염의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 사용되는 특정 화합물의 배설 또는 대사 속도, 흡수 속도 및 정도, 치료 기간, 사용되는 특정 화합물과 조합 사용되는 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료되는 환자의 나이, 성별, 체중, 상태, 전반적인 건강 및 이전의 병력, 및 의학 분야에서 잘 알려진 인자들과 같은 다양한 요인에 따라 결정될 것이다.
- [0120] 관련 기술 분야의 의사는 요구되는 제약 조성물의 유효량을 용이하게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들어, 의사는 제약 조성물에 사용된 본 발명의 화합물의 용량을 원하는 치료 효과를 달성하기 위해 요구되는 수준보다 낮은 수준에서 시작하고 원하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 점진적으로 증가시킬 수 있다.
- [0121] III. 의료 키트
- [0122] 본 발명의 다른 측면은 인간 대상체에서 소변 충동을 억제하거나 인간 대상체에서 항이뇨 효과를 유도하기 위한 키트를 제공한다. 이 키트는 (i) 사용 설명서, 및 혼합물로서 또는 별개로 존재하는 (ii) 데스모프레신 및 (iii) 알파-아드레날린성 수용체 길항제를 포함하고, 여기서 이들 성분은 별개로 존재할 경우 상이하게 투여되고, 예를 들어, 길항제는 경구로, 데스모프레신은 경첨막으로 또는 피부 패치에 의해 투여된다.
- [0123] 상기 설명은 치료 방법, 제약 조성물 및 의학 키트를 비롯한 본 발명의 다수의 측면 및 실시양태를 제시한다. 본 특허 출원은 측면 및 실시양태의 모든 조합 및 변경을 구체적으로 고려한다.
- [0124] 실시예
- [0125] 일반적으로 설명되고 있는 본 발명은, 단지 본 발명의 특정 측면 및 실시양태를 예시하기 위해 포함되고 본 발명을 제한하려는 것이 아닌 다음의 실시예를 참고로 하여 보다 쉽게 이해될 것이다.
- [0126] 실시예 1
- [0127] 환자에 의한 야간 배뇨의 발생을 감소시키기 위해 알파-아드레날린성 수용체 길항제 단독과 또는 5-알파 리덕타제 억제제와 함께 조합하여 데스모프레신을 투여할 때의 영향을 평가하기 위한 임상 연구가 수행되었다. 실험 절차 및 결과는 아래에 설명되어 있다. 그 결과는 데스모프레신을 알파-아드레날린성 수용체 길항제 단독과 또는 5-알파 리덕타제 억제제와 함께 조합하여 투여하면, 데스모프레신 단독, 알파-아드레날린성 수용체 길항제 단독 또는 5-알파 리덕타제 억제제 + 알파-아드레날린성 수용체 길항제의 투여에 의해 야간 배뇨 발생의 감소를 경험하는 환자의 비율이 더 커짐을 보여준다.
- [0128] 파트 I - 실험 절차
- [0129] 연구에 포함된 환자는 다음과 같은 기준을 충족하였다: (a) 적어도 50세이고, 적어도 6개월 동안 밤마다 적어도 2회의 야간 배뇨를 경험하는 남성 또는 여성, (b) 울혈성 심부전, 요통증, 신장 기능 부전, 간 기능 부전, 요실

금, 전신성 스테로이드를 필요로 하는 질병, 지난 5년 내 악성 종양, 수면 무호흡증, 신장 증후군, 원인 불명의 골반 종괴, 방광 신경 기능 이상을 앓고 있지 않거나, 방광 수술 또는 방사선 치료를 받지 않거나, 임신 또는 수유 중이 아닌 여성.

[0130] 환자는 비강 스프레이로 (i) 1.5 μg 투여량의 데스모프레신 또는 (ii) 위약을 투여받았다. 데스모프레신 비강 스프레이 (또는 위약)는 12주 동안 취침 직전에 매일 투여하였다. 또한, 이전에 양성 전립선 비대증 (BPH)을 앓고 있다고 진단되고 알파-아드레날린성 수용체 길항제를 단독으로 또는 BPH 치료를 위해 5-알파 리덕타제 억제제와 함께 투여받은 환자에게는, 알파-아드레날린성 수용체 길항제를 단독으로 또는 본 연구에 등록하기 전에 사용된 것과 동일한 투여량 및 빈도로 5-알파 리덕타제 억제제와 함께 투여하였다. 이 연구에서 알파-아드레날린성 수용체 길항제를 단독으로 또는 그의 BPH 치료를 위해 5-알파 리덕타제 억제제와 함께 투여한 모든 환자는 본 연구에 등록하기 전에 알파-아드레날린성 수용체 길항제를 단독으로 또는 5-알파 리덕타제 억제제와 함께 적어도 2개월 동안 투여받았고, 본 연구 등록 전에 맘마다 평균적으로 적어도 2회의 야간 배뇨를 경험하였다. 데스모프레신 비강 스프레이는 아래에서 설명되는 바와 같이 에멀젼 원액 및 완충제 용액의 분취액을 합하여 제조하였다.

[0131] 에멀젼 원액: 에멀젼 원액을 제조하기 위해, 중량부의 다음 성분을 교반 막대가 구비된 용기에 첨가하고, 60 내지 65°C에서 15분 동안 혼합하였다: (i) 180부의 소르비탄 모노라우레이트 (스판(Span)-20) 수용액 (12 mg/mL); (ii) 30부의 폴리소르베이트 20 (트윈(Tween)-20) 수용액 (2 mg/mL); (iii) 400부의 면실유 수성 에멀젼 (26.6 mg/mL); (iv) 600부의 시클로펜타데카놀리드 (CPE-215) 수성 에멀젼 (40 mg/mL); 및 (v) 1,500 그램의 총 배치 크기를 생성하는 물. 혼합 후, 6500 RPM+의 고속 혼합물을 사용하여 20-25분 동안 제제를 균질화하여 미세한 에멀젼을 제조한다. 이 용액은 멸균을 보장하기 위해 고압 증기 멸균 처리된다.

[0132] 완충제 용액: 시트르산 완충액 원액을 제조하기 위해, 중량부의 다음 성분을 교반 막대가 구비된 용기에 첨가하고, 60 내지 65°C에서 5분 동안 혼합하였다: (i) 6200부의 물; (ii) 16부의 무수 시트르산 수용액 (1.85 mg/mL); (iii) 76부의 시트르산나트륨, 이수화물 수용액 (8.9 mg/ml); (iv) 104부의 폴리소르베이트 20 (트윈-20) 수용액 (12 mg/mL); 및 (v) 8,500 그램의 총 배치 크기를 생성하는 물.

[0133] 데스모프레신 원액: 데스모프레신 원액을 제조하기 위해 0.111부의 데스모프레신 아세테이트 삼수화물을 충분한 완충제 원액에 첨가하여 100.0 mL의 용액을 제조하고, 모든 데스모프레신이 용해될 때까지 교반하여 농도가 100 μg 데스모프레신/mL인 원액을 생성하였다. 이 원액을 희석하여 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 용액을 제조하였다.

[0134] 데스모프레신 비강 분무: 데스모프레신 비강 스프레이를 생산하기 위해, 30 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 용액의 분취액을 여과하여 임의의 박테리아 오염을 제거하고, 동부피의 에멀젼 원액으로 희석하여, 2% 시클로펜타데카놀리드를 함유하는, 15 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 데스모프레신을 포함하는 pH 5.5의 무균의 보존제 미함유 투여 형태를 생산하였다. 이를 계량 스프레이 당 100 μl (즉, 스프레이당 1.5 μg 의 데스모프레신 (즉, 1500 ng의 데스모프레신))를 전달하는 파이퍼(Pfeiffer) APP 펌프 분무기가 장착된 멸균 펌프 스프레이 병에 담았다. 액체는 검출 가능한 미생물을 함유하지 않는다.

[0135] 환자들은 연구 기간 동안 야간 배뇨의 발생을 기록하였다. 치료를 받은 후 치료 기간 동안 평균 야간 배뇨 횟수가 감소한 경우, 환자를 "반응자"로 지정하였다. 치료 기간 동안 야간 배뇨의 평균 횟수 감소를 경험하지 않은 환자는 "비-반응자"로 지정하였다.

파트 II - 결과

[0137] 임상 시험 결과를 하기 표 1-4에 나타내었다. 표 1은 알파-아드레날린성 수용체 길항제를 단독으로 또는 5-알파 리덕타제 억제제와 함께 투여한 BPH 환자에게 데스모프레신 또는 위약을 투여한 결과를 나타낸다. 알파-아드레날린성 수용체 길항제 단독과 또는 5-알파 리덕타제 억제제와 함께 조합하여 데스모프레신으로 치료된 BPH 환자의 절대 반응률은 위약 치료군 (즉, 데스모프레신이 없는 군)의 26%에 비해 57%이었다. 그 차이는 31%이다.

[0138] <표 1>

[0139] 데스모프레신 조합 요법 또는 알파-아드레날린성 수용체 길항제를 단독으로 또는 5-알파 리덕타제 억제제와 함께 투여한 BPH 환자

조합 요법의 제2(또는 제3) 성분	반응자 환자		비-반응자 환자	
	데스모프레신을 투여한 환자의 수 (n = 21)	위약을 투여한 환자의 수 (n = 27)	데스모프레신을 투여한 환자의 수 (n = 21)	위약을 투여한 환자의 수 (n = 27)
알파-아드레날린성 수용체 길항제	7	6	7**	15
알파-아드레날린성 수용체 길항제 및 5-알파 리덕타제 억제제	5	1	2	5
환자의 총수	12	7	9	20
총 비율	57% (12/21)	26% (7/27)	43% (9/21)	74% (20/27)

[0140]

** 한 명의 환자는 알파 아드레날린성 수용체 길항제 및 항콜린성 약물을 복용하고 있었다.

[0142]

표 2는 BPH로 진단되었지만 알파-아드레날린성 수용체 길항제를 단독으로 또는 5-알파 리덕타제 억제제와 함께 투여하지 않은 환자에게 데스모프레신 또는 위약을 투여한 결과를 보여준다. 데스모프레신을 투여한 BPH 환자(알파-아드레날린성 수용체 길항제 또는 5-알파 리덕타제 억제제 미투여)의 절대 반응률은 위약군(즉, 데스모프레신, 알파-아드레날린성 수용체 길항제 또는 5-알파 리덕타제 억제제 미투여)의 29%에 비해 43%이었다. 그 차이는 14%이다.

[0143]

<표 2>

[0144]

데스모프레신 또는 위약을 투여한 BPH 환자

조합 요법의 제2(또는 제3) 성분	반응자 환자		비-반응자 환자	
	데스모프레신을 투여한 환자의 수 (n = 42)	위약을 투여한 환자의 수 (n = 56)	데스모프레신을 투여한 환자의 수 (n = 42)	위약을 투여한 환자의 수 (n = 56)
없음	18	16	24	40
총 비율	43%	29%	57%	71%

[0145]

표 3은 BPH가 없고 따라서 알파-아드레날린성 수용체 길항제를 단독으로 또는 5-알파 리덕타제 억제제와 함께 투여하지 않은 남성 환자에게 데스모프레신 또는 위약을 투여한 결과를 보여준다. 데스모프레신을 투여한, BPH가 없는 남성 환자의 절대 반응률은 위약군(즉, 데스모프레신 미투여)의 35%에 비해 53%이었다. 그 차이는 18%이다.

[0147]

<표 3>

[0148]

데스모프레신 또는 위약을 투여한, BPH가 없는 남성 환자

조합 요법의 제2(또는 제3) 성분	반응자 환자		비-반응자 환자	
	데스모프레신을 투여한 환자의 수 (n = 34)	위약을 투여한 환자의 수 (n = 23)	데스모프레신을 투여한 환자의 수 (n = 34)	위약을 투여한 환자의 수 (n = 23)
없음	18	8	16	15
총 비율	53%	35%	47%	65%

[0149]

[0150] 요컨대, 조합 요법 (즉, 알파-아드레날린성 수용체 길항제를 단독으로 또는 5-알파 리덕타제 억제제와 함께 테스모프레신과 조합한 요법)은 (i) 테스모프레신만을 투여한 BPH 환자; 및 (ii) 테스모프레신만을 투여한, BPH가 없는 남성 환자에 대해 관찰된 반응률에 비해, 위약을 투여한 환자보다 더 높은 절대 반응률 및 더 높은 상대 반응률을 나타냈다. 이것은 아래 표 4에 제시된다.

[0151] <표 4>

[0152] 데이터 분석

환자 집단	테스모프레신을 투여한 환자의 절대 반응률	테스모프레신-치료 환자와 위약 투여 환자 사이의 반응자 반응률 차이
BPH를 앓고 있고 알파-아드레날린성 수용체 길항제를 단독으로 또는 5-알파 리덕타제 억제제와 함께 투여한 반응자 환자	57%	31%
알파-아드레날린성 수용체 길항제 또는 5-알파 리덕타제 억제제를 투여하지 않은 BPH를 앓고 있는 반응자 환자	43%	14%
BPH로 진단되지 않았고 5-알파 리덕타제 억제제 또는 알파-아드레날린성 수용체 길항제를 투여하지 않은 반응자 환자	53%	18%

[0153]

참조를 위한 포함

[0155] 본원에서 언급된 각각의 특히 문헌 및 학술 논문의 전체 개시내용은 모든 목적을 위해 참조로 포함된다.

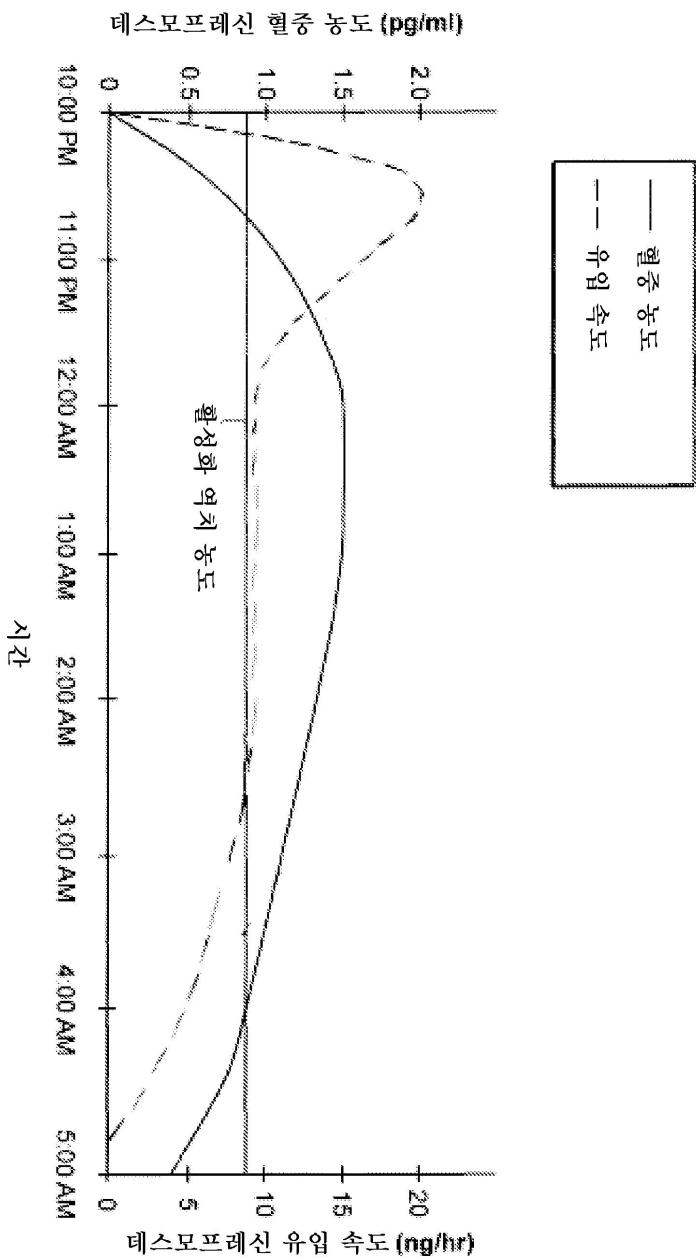
[0156] 균등률

[0157]

본 발명은 그의 사상 또는 본질적인 특성을 벗어나지 않으면서 다른 특정 형태로 구체화될 수 있다. 따라서, 상기 실시양태는 본원에서 설명된 발명을 제한하는 것이 아니라 모든 면에서 예시적인 것으로 고려되어야 한다. 따라서, 본 발명의 범위는 상기한 설명이 아니라 첨부되는 청구항에 의해 표시되고, 청구항의 균등성의 의미 및 범위 내에 있는 모든 변경이 그 안에 포함되도록 의도된다.

도면

도면1



도면2

