



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2009년02월05일
 (11) 등록번호 10-0882378
 (24) 등록일자 2009년01월30일

(51) Int. Cl.⁹

A61K 31/56 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2005-7017087
 (22) 출원일자 2005년09월13일
 심사청구일자 2007년02월01일
 번역문제출일자 2005년09월13일
 (65) 공개번호 10-2005-0109561
 (43) 공개일자 2005년11월21일
 (86) 국제출원번호 PCT/IB2004/000716
 국제출원일자 2004년03월15일
 (87) 국제공개번호 WO 2004/080383
 국제공개일자 2004년09월23일

(30) 우선권주장

PA200300399 2003년03월14일 텐마크(DK)

(56) 선행기술조사문헌

미국특허공보 제4181721호(1980.1.1. 공개)

전체 청구항 수 : 총 18 항

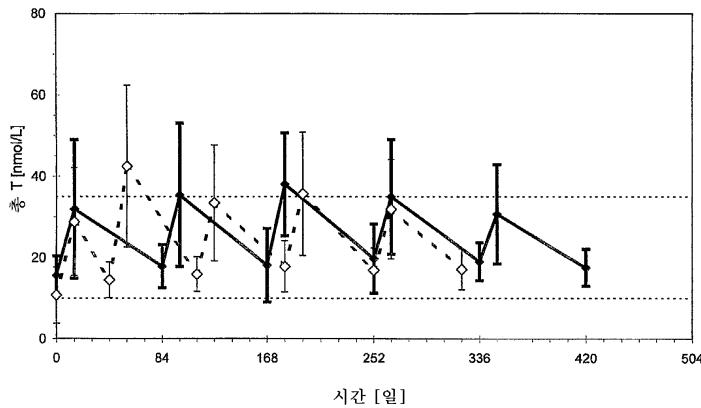
심사관 : 이재정

(54) 허용가능한 혈청 테스토스테론 수준의 신뢰성 있는 달성을위한 방법 및 제약 조성물

(57) 요 약

본 발명은 캐스터 오일 및 보조용매를 포함하는 비히클 중에 테스토스테론 에스테르, 특히 테스토스테론 운데카노에이트를 포함하는, 주사 투여용으로 제제화된 제약 조성물에 관한 것이다. 특정 투여 계획에 따른 본 발명의 조성물의 주사시에, 혈청 중 테스토스테론의 신뢰성 있는 수준은 생리학적으로 정상 범위에서 장기간 동안 달성된다. 이로써, 호르몬 대체 요법 및 수컷 피임에서 의사가 부수적으로 혈청 중 테스토스테론의 수준을 모니터링 하지 않고서도 본 발명의 조성물을 사용할 수 있다.

대 표 도 - 도1



(72) 발명자

잉베르젠, 앤-페터

독일 13465 베를린 임 암겔탈 10

쿤츠, 빌헬름

독일 13589 베를린 테겔러 베크 13

특허청구의 범위

청구항 1

직쇄 및 분지쇄 운데카노에이트로 이루어진 에스테르 군으로부터 선택되는 테스토스테론 에스테르, 및 25 내지 45 부피% 농도의 캐스터 오일 및 보조용매를 포함하는 비히클을
을 포함하는, 근육내 주사용으로 제제화된 조성물.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서, 테스토스테론 에스테르의 투여량이 mL 당 150 내지 500 mg인 조성물.

청구항 4

제1항 또는 제3항에 있어서, 비히클이 25 내지 40 부피% 농도의 캐스터 오일을 포함하는 것인 조성물.

청구항 5

제1항 또는 제3항에 있어서, 보조용매의 양이 비히클의 55 내지 65 부피%의 범위인 조성물.

청구항 6

제1항 또는 제3항에 있어서, 보조용매가 벤질 벤조에이트인 조성물.

청구항 7

제1항 또는 제3항에 있어서, 보조용매의 양이 비히클의 55 내지 65 부피%의 범위이고, 보조용매가 벤질 벤조에이트인 조성물.

청구항 8

부피비 1:1.7의 캐스터 오일과 벤질 벤조에이트의 혼합물인 비히클 4 mL 중의 테스토스테론 운데카노에이트 1000 mg을 함유하는 제약 조성물.

청구항 9

제1항 또는 제3항에 있어서, 수컷 피임제로서 사용하기 위한 조성물.

청구항 10

제1항 또는 제3항에 있어서, 보조용매가 벤질 벤조에이트이며, 수컷 피임제로서 사용하기 위한 조성물.

청구항 11

제8항에 있어서, 수컷 피임제로서 사용하기 위한 제약 조성물.

청구항 12

직쇄 및 분지쇄 운데카노에이트로 이루어진 에스테르 군으로부터 선택되는 테스토스테론 에스테르, 및 25 내지 45 부피% 농도의 캐스터 오일 및 보조용매를 포함하는 비히클을
을 포함하며 근육내 주사 형태인, 남성의 원발성 및 속발성 생식샘기능저하증 치료용 약물.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 원발성 생식샘기능저하증이 잠복고환, 양측성 고환 염전, 고환염, 고환절제술, 클라인펠터 증후군, 화학요법, 및 알콜 또는 중금속 원인의 독성 손상으로 이루어진 군으로부터 선택되는 고환 부전

으로부터 유도된 것인 약물.

청구항 14

제12항에 있어서, 상기 속발성 생식샘기능저하증이 특발성 생식샘자극호르몬 방출 호르몬 (GnRH) 결핍, 또는 종양, 외상 또는 방사선에 의해 유발되는 뇌하수체-시상하부 손상으로부터 유도된 것인 약물.

청구항 15

직쇄 및 분지쇄 운데카노에이트로 이루어진 에스테르 군으로부터 선택되는 테스토스테론 에스테르, 및

25 내지 45 부피% 농도의 캐스터 오일 및 보조용매를 포함하는 비허클

을 포함하며 근육내 주사 형태인, 프로게스틴 또는 생식샘자극호르몬 억제제를 사용한 요법을 받은 남성의 성기 능장애, 근육량 및 근육 강도의 감소, 우울증 또는 골다공증을 치료하기 위한 약물.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 남성의 테스토스테론 수준 결핍이 혈청 중 테스토스테론 농도로 10 nmol/l 미만인 약물.

청구항 17

삭제

청구항 18

제12항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 테스토스테론 에스테르를 500 mg 내지 2000 mg의 6주 투여량, 500 mg 내지 2000 mg의 9주 투여량, 500 mg 내지 2000 mg의 10주 투여량, 500 mg 내지 2000 mg의 11주 투여량, 500 mg 내지 2000 mg의 12주 투여량, 500 mg 내지 2000 mg의 13주 투여량, 500 mg 내지 2000 mg의 14주 투여량, 500 mg 내지 2000 mg의 15주 투여량 또는 500 mg 내지 2000 mg의 16주 투여량으로 포함하는 약물.

청구항 19

제12항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 6주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주 및 16주 투여량이 750 mg 내지 1500 mg인 약물.

청구항 20

제12항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 보조용매가 벤질 벤조에이트인 약물.

청구항 21

삭제

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 제약 제제 과학 분야 및 남성의 호르몬 대체 요법 및 수컷 피임에서 호르몬을 치료적으로 이용하는 분야에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 근육내 주사시에 장기간 동안 신뢰성 있는, 생리학적으로 허용 가능한 혈청 테스토스테론 수준을 제공하는, 캐스터 오일 중 테스토스테론 에스테르의 조성물에 관한 것이다.

배경기술

<2> 수십년 동안, 테스토스테론 제제를 임상적으로 사용하여 원발성 및 속발성 수컷 생식샘기능저하증을 치료함으로써 테스토스테론의 정상 생리학적 수준을 달성하고 안드로겐 결핍 증상을 완화시켜 왔다. 또한, 테스토스테론 제제를, 수컷 피임에서 정자발생을 억제하는 단독 활성 치료제로서 또는 프로게스틴 또는 추가의 생식샘자극호르몬 억제제와 함께 조합하여 사용해 왔다.

<3> 수컷 생식샘기능저하증은 내인성 테스토스테론 생성의 결핍으로 인해 비정상적으로 낮은 순환성 테스토스테론

수준, 즉 10 nmol/l 미만의 혈청 테스토스테론 수준을 나타내는 것을 특징으로 한다.

- <4> 남성 생식샘기능저하증은 원발성 및 속발성 원인으로 분류될 수 있다: 원발성 또는 고성선자극호르몬성 생식샘기능저하증은 선천성 또는 후천성이며, 잠복고환, 양측성 고환 염전, 고환염, 고환절제술, 클라인펠터(Klinefelter) 증후군, 화학요법, 또는 알콜 또는 중금속 원인의 독성 손상으로 인한 고환 부전으로부터 유도될 수 있다. 속발성 또는 저성선자극호르몬성 생식샘기능저하증은 선천성 또는 후천성이며, 특발성 생식샘자극호르몬 방출 호르몬(GnRH) 결핍, 또는 종양, 외상 또는 방사선으로 인한 뇌하수체-시상하부 손상에 의해 유발된다. 거의 대부분의 경우, 생식샘기능저하증은 고환의 주요 결손과 관련된다.
- <5> 성기능저하된 성인 남성의 임상 상태는 상당히 다르다. 예를 들어, 테스토스테론 결핍은 성기능장애, 근육량 및 근육 강도의 감소, 우울증 및 골다공증을 비롯한 상이한 중증도의 증상을 수반한다.
- <6> 현재의 표준 요법은 적용 대상 혈청에서 테스토스테론의 생리학적으로 관련된 수준을 약 12 nmol 내지 약 36 nmol의 농도로 복구하는 것을 목표로 한다. 2주 내지 3주마다 투여되는 테스토스테론 에스테르, 예를 들어 테스토스테론 에난테이트 또는 테스토스테론 시피오네이트의 근육내 주사는 여전히 전세계의 대부분의 국가에서 테스토스테론 대체 요법의 표준을 대표한다. 병원에 자주 내원해야 하는 불편함 이외에, 환자는 예를 들어 테스토스테론 에난테이트의 근육내 주사 후에 약물동태학 프로필로부터 나타나는 혈청 테스토스테론 수준의 단기간 변동으로 인한, 안락함의 변화에 대하여 불편을 호소한다.
- <7> 최근, 더 긴 지방족 쇄 길이 및(또는) 더 높은 소수성을 갖는 테스토스테론 에스테르, 예를 들어 테스토스테론 운데카노에이트의 사용은 주사 간격을 연장하는 측면에서 관심의 대상이 되어 왔다. 환자의 관점에서는 주사 간격이 보다 긴 것이 유리하다.
- <8> 예를 들어, 문헌 [Zhang G et al, 1998]은 2 ml 다유(tea seed oil; 茶油) 중 250 mg의 농도의 테스토스테론 운데카노에이트를 포함하는 조성물을 주사하여 테스토스테론 운데카노에이트를 500 mg 또는 1000 mg의 투여량으로 투여하는 것에 대하여 보고한다 [Zhang G et al., *A pharmacokinetic study of injectable testosterone undecanoate in hypogonadal men. J. Andrology, vol 19, No 6, 1998*]. 문헌 [Zhang et al, 1999]은 잠재적인 수컷 피임제로서 주사용 테스토스테론 운데카노에이트에 관한 것이다 [Zhang et al, *J clin Endocrin & metabolism, 1999, vol 84, no 10, p 3642-3646*].
- <9> 또한, 문헌 [Behre et al, 1999]은 테스토스테론 대체 요법을 위한 테스토스테론 운데카노에이트 제제, 예를 들어 다유 중 테스토스테론 운데카노에이트 125 mg/ml 및 캐스터 오일 중 테스토스테론 운데카노에이트 250 mg/ml에 관한 것이다 [Behre et al, *Intramuscle injection of testosterone undecanoate for the treatment of male hypogonadism: phase I studies. European J endocrin, 1999, 140, p 414-419*].
- <10> 수컷 피임의 경우, 테스토스테론 운데카노에이트 250 mg 및 MPA 200 mg을 매달 근육내 주사하는 것이 제안되어 왔다 [Chen Zhao-dian et al, *clinical study of testosterone undecanoate compound on male contraception. J Clin androl, 1986, vol 1, issue 1, abstract*].
- <11> 문헌 [Wang Lie-zhen et al]은 테스토스테론 운데카노에이트 250 mg을 매달 근육내 주사하는 것을 이용하는 테스토스테론 대체 요법을 보고한다 [Wang Lie-zhen et al. *The therapeutic effect of domestically produced testosterone undecanoate in Klinefelter syndrome. New Drugs Market 8: 28-32, 1991*].
- <12> WO 95/12383 (중국 출원)은 임의로 벤질 벤조에이트와 혼합된, 식물성 오일 중 테스토스테론 운데카노에이트의 주사용 조성물에 관한 것이다. 수컷 피임 및 대체 요법에 이용하는 경우, 상기 조성물을 매달 주사한다.
- <13> 미국 특허 제4 212 863호는 지질 담체의 점도를 낮추고(낮추거나) 용해도를 증가시키는 것으로 알려진 벤질 벤조에이트를 임의로 포함하는, 경구 또는 비경구 투여의 다양한 오일 담체에 대한 스테로이드의 액체 제제에 관한 특허이다.
- <14> 문헌 [Eckardstein and Niesclag, 2002]은 테스토스테론 운데카노에이트를 사용하여 성기능저하된 남성을 치료하는 것에 대하여 보고하는데, 여기서 먼저 테스토스테론 운데카노에이트를 6주 간격으로 4회 주사한 다음, 이후 더 긴 간격으로 주사하여 테스토스테론의 생리학적으로 관련된 수준을 오랜 기간 동안 달성할 수 있다 [Eckardstein and Niesclag, *treatment of male hypogonadism with testosterone undecanoate injected at extended intervals of 12 weeks, J Andrology, vol 23, no 3, 2002*].
- <15> 그러나, 테스토스테론 운데카노에이트와 같은 테스토스테론 에스테르를 사용하는 요법은 오랜 기간 동안 생리학적으로 허용가능한 범위 내에서 신뢰성 있는 혈청 테스토스테론 수준을 달성하는 측면에서 여전히 개선될 필

요가 있다는 것이 잘 알려져 있다. 요법을 필요로 하는 남성들의 광범위한 집단에 대하여 허용가능한 신뢰성 있는 표준 요법, 바람직하게는 가끔이라도 혈청 테스토스테론 수준을 조절할 필요가 없는 요법 및 짧은 기간내에 안정한 상태의 조건이 달성되는 요법을 제공할 필요가 있다.

<16> <발명의 개요>

<17> 본 발명은 테스토스테론 대체 요법에 사용되는 장기간 작용성 테스토스테론 에스테르를 포함하는 주사용 조성물에 관한 것이다. 조성물을 주사할 때, 혈청 테스토스테론 수준은 단시간내에 생리학적으로 정상인 수준에 도달한다. 또한, 혈청 테스토스테론은 성기능저하증 범위에서 변동을 나타내지 않으면서 오랜 시간 동안 생리학적으로 정상인 수준으로 유지된다. 이 조성물은 오랜 기간 동안 비히클에 대하여 물리적으로 안정할 뿐만 아니라 테스토스테론 에스테르에 대하여 화학적으로 안정하다.

<18> 따라서, 한 측면에서, 본 발명은 직쇄 및 분자쇄 C-9 내지 C-16 알카노에이트, 바람직하게는 테스토스테론 운데카노에이트로 이루어진 에스테르 군으로부터 선택되는 테스토스테론 에스테르, 및 캐스터 오일 및 보조용매를 포함하는 비히클을 포함하는, 근육내 주사에 의한 투여와 같은 주사 투여 목적의 조성물에 관한 것이다.

<19> 또한, 제2 측면에서, 본 발명은 남성의 내인성 테스토스테론 수준 결핍과 관련된 질병 및 증상의 치료 방법에 관한 것이다. 예를 들어, 본 발명은 원발성 및 속발성 생식샘기능저하증; 뇌하수체 질병; 성기능장애 증상; 근육량 및 근육 강도의 감소 증상; 우울증 증상; 또는 골다공증 증상의 치료 방법에 관한 것이다. 본 발명의 방법은

<20> i) 직쇄 및 분자쇄 C-9 내지 C-16 알카노에이트로 이루어진 에스테르 군으로부터 선택되는 테스토스테론 에스테르, 예를 들어 테스토스테론 운데카노에이트를, 500 mg 내지 2000 mg의 테스토스테론 운데카노에이트 투여량과 치료상 등가의 투여량으로, 각 투여마다 4주 내지 8주 간격으로 2회 내지 4회 주사하는 초기 단계에 이어서

<21> ii) 상기 테스토스테론 에스테르를 500 mg 내지 2000 mg의 테스토스테론 운데카노에이트 투여량과 치료상 등가의 투여량으로, 각 투여마다 9주 이상의 간격으로 주사하는 유지 단계

<22> 를 포함하는 특정 계획에 따라, 직쇄 및 분자쇄 C-9 내지 C-16 알카노에이트로 이루어진 에스테르 군으로부터 선택되는 테스토스테론 에스테르, 예를 들어 테스토스테론 운데카노에이트를 주사하여 투여하는 것을 포함한다.

<23> 다른 측면은 수컷 피임에 있어서 상기 언급한 조성물의 용도에 관한 것이다.

<24> 또 다른 측면은, 근육내 주사용 형태와 같은 비경구 투여 형태이며 캐스터 오일 및 보조용매를 포함하는 비히클을 추가로 포함하는 약물 제조에 있어서, 직쇄 및 분자쇄 C-9 내지 C-16 알카노에이트로 이루어진 에스테르 군으로부터 선택되는 테스토스테론 에스테르의 용도에 관한 것이다. 이 약물은 주로 수컷의 원발성 및 속발성 생식샘기능저하증을 치료하기 위한 것이고, 프로게스틴 또는 추가로 생식샘자극호르몬 억제제를 사용한 요법을 받은 수컷의 테스토스테론 수준 결핍과 관련된 질병 및 증상을 치료하기 위한 것이다.

발명의 상세한 설명

<25> 본원에서 본 발명자들은 생체내에서 테스토스테론의 우수한 약물동태학 프로필을 나타내는 표준 방법을 제공한다. 본 발명의 테스토스테론 제제를 사용한 요법을 개시한 직후에 생리학적으로 정상인 혈청 테스토스테론 수준이 달성되며, 오랜 시간 동안 정상 생리학적 범위내의 신뢰성 있는 혈청 테스토스테론 수준이 유지된다. 유리하게는, 본원에 보고된 표준 방법은 주사 간격이 상당히 길고, 혈청 테스토스테론 수준을 반드시 조절할 필요는 없다.

<26> 본 발명에 따라, 표준 방법은 느리게 분해되는 테스토스테론 에스테르, 예를 들어 테스토스테론 운데카노에이트를 포함하는 조성물의 적합한 제제와 이러한 테스토스테론 에스테르의 투여량이 잘 확립된 적합한 주사 계획을 병용하는 것을 포함한다.

<27> 특정 이론에 얹매이고자 하는 것은 아니지만, 특히 저장 효과가 바람직할 경우 근육내로 주사되는 테스토스테론 에스테르의 약물동태학 프로필에 다수의 파라미터가 영향을 줄 것이다. 일반적으로, 혈액 순환으로 진입할 때 유리 테스토스테론으로 느리게 분해되는 테스토스테론 에스테르를 선별함으로써 저장 효과를 달성할 수 있다. 저장 효과에 기여하는 추가의 인자는 테스토스테론 에스테르가 주사 부위로부터 순환성 혈액계로 확산되는 속도이다. 투여 부위에서의 테스토스테론 에스테르의 농도 구배가 확산 속도에 영향을 미치는 것으로 생각된다는 점에서 상기 확산 속도는 주사되는 투여량 및 부피에 좌우될 수 있다. 또한, 테스토스테론 에스테르와 함께 주

사되는 비히클 유형은 테스토스테론 에스테르가 비히클로부터 주변 조직으로 확산하는 속도 및 혈액 순환으로 흡수되는 속도에 영향을 줄 것이다. 따라서, 비히클 중 테스토스테론 에스테르의 분배 계수(n-옥탄올-물 분배 계수) 및 비히클의 점도는 테스토스테론 에스테르의 근육내 주사 후에 저장 효과를 변화시킬 목적으로 고려된다.

<28> 게다가, 안전성 및 취급 용이성을 이유로, 테스토스테론 에스테르는 비히클에 적절히 용해되어야 한다. 흔히, 테스토스테론 에스테르를 용해시키면서 필요한 저장 효과도 제공할 수 있는 비히클 종류를 예상하는 것은 불가능하다. 따라서, 제조 관점에서 바람직하지 않음에도 불구하고, 다양한 용매의 혼합물이 필요할 수 있다.

<29> 본 발명자들은 테스토스테론 운데카노에이트와 같은 테스토스테론 에스테르를, 캐스터 오일 및 적합한 보조용매를 포함하는 비히클 중에 넣어 근육내로 주사하는 경우에 상기 테스토스테론 에스테르의 효과적인 생체내 저장 효과가 달성됨을 인식하였다. 보조용매는 캐스터 오일의 점도를 낮출 수 있어서, 주사시 캐스터 오일의 높은 점도에 따른 문제를 해결할 수 있다. 한편, 보조용매는 테스토스테론 에스테르의 확산 속도를 증가시켜, 근육내 주사 후의 낮은 저장 효과를 나타낼 수 있다.

<30> 이해할 수 있는 바와 같이, 본 발명의 제1 측면은 직쇄 및 분지쇄 C-9 내지 C-16 알카노에이트로 이루어진 에스테르 군으로부터 선택되는 테스토스테론 에스테르, 및 캐스터 오일 및 보조용매를 포함하는 비히클을 포함하는 조성물에 관한 것이다.

<31> 본 발명의 조성물은 비경구 투여용, 바람직하게는 근육내 주사용으로 제제화된다.

<32> 용어 "직쇄 및 분지쇄 C-9 내지 C-16 알카노에이트"는 탄소 원자수 9 내지 16의 쇠 길이를 갖는 지방족 에스테르를 의미한다. 즉, 이 용어는 지방족 에스테르가 9개 내지 16개의 탄소 원자로 이루어진 것임을 의미한다. 따라서, 본 발명의 적합한 실시양태에서, 테스토스테론 에스테르는 에스테르기가 노나노에이트, 데카노에이트, 운데카노에이트, 도데카노에이트, 트리데카노에이트, 테트라데카노에이트, 펜타데카노에이트 또는 헥사데카노에이트인 에스테르로부터 선택된다. 바람직하게는, 에스테르기는 테스토스테론 분자의 17 β -위치에 위치할 수 있다. 현재 흥미로운 실시양태에서, 테스토스테론 에스테르는 17 β -위치에 지방족 측쇄를 갖는 테스토스테론 에스테르인 테스토스테론 운데카노에이트이다. 그의 화학명은 17 β -히드록시안드로스트-4-엔-3-온 운데카노에이트이다.

<33> 용어 "캐스터 오일"은 예를 들어 DAB에 기재된 바와 같이 항산화제가 없는 형태로 제공되며 추출 공정을 이용하지 않고 리시누스 코무니스(*ricinus communis*)의 제1 압착에 의해 얻어지는, 비경구용으로 정제된 캐스터 오일을 포함하는 의미이다. 또한, 캐스터 오일은 수소화되지 않거나 또는 적어도 일부가 수소화되지 않는 것으로 이해된다. 몇몇 실시양태에서, 적은 양의 이중 결합이 수소화될 수 있으며, 예를 들어 이중 결합의 20%(w/w) 미만이 수소화될 수 있다. 바람직하게는, 이중 결합의 10%(w/w) 미만이 수소화될 수 있고, 보다 바람직하게는 이중 결합의 5%(w/w) 미만, 보다 더 바람직하게는 이중 결합의 2%(w/w) 미만, 가장 바람직하게는 이중 결합의 1%(w/w) 미만이 수소화된다. 캐스터 오일은 실온에서 액체인 것으로 보인다.

<34> 전술한 바와 같이, 비히클의 보조용매는 적어도 부분적으로는 본 발명의 조성물의 필수 구성원이다. 일반적으로 이러한 보조용매는 회풀러(Hoepppler) 점도계에 의해 측정한 바와 같이 캐스터 오일의 점도를 감소시킬 수 있는 능력에 의해 정의될 수 있다.

<35> 고 점성 비히클, 예를 들어 캐스터 오일의 주사와 관련하여 캐뉼라의 크기에 대한 기술적 제한이 있는데, 이는 비히클이 캐뉼라를 통과할 때의 저항으로 인한 것이다. 통상, 주사 용액의 점도는 100 mPas 미만으로 유지되어야 하는 것으로 추천된다. 어떤 경우, 주사할 준비가 된 최종 생성물, 예를 들어 재구성된 생성물의 점도는 예를 들어 실온에서 100 mPas 미만, 예컨대 90 mPas, 80 mPas, 70 mPas일 수 있다. 몇몇 실시양태에서, 비히클의 점도는 실온에서 60 mPas, 50 mPas, 40 mPas 또는 30 mPas 미만이다.

<36> 따라서, 본 발명의 적합한 실시양태는 보조용매가 캐스터 오일과 오일:보조용매 부피비 1:0.2 내지 1:3으로 혼합되는 경우에 점도가 실온에서 950-1100 mPas 내지 20 mPas로 떨어지는 보조용매들로부터 선택되는 것들에 관한 것이다. 바람직하게는, 보조용매는 캐스터 오일과 오일:보조용매 부피비 약 1:1 내지 1:3으로 혼합되는 경우에 점도가 950-1100 mPas 내지 약 80-100 mPas로 떨어지는 것들로부터 선택된다. 비히클의 점도는 회풀러 유형 점도계로 측정할 수 있다. 회풀러 유형 점도계는 경사진 유리 튜브로 구성되며, 그의 내부에서 공지된 밀도, 질량 및 직경을 갖는 구형체가 측정 액체를 통해 활주하고, 볼의 낙하 시간이 측정된다. 점도는 고정 온도, 흔히 20°C 또는 25°C와 같은 실온에서 측정한다. 일정한 값이 얻어질 때까지 측정을 반복한다.

<37> 보조용매는 용매의 비히클, 예를 들어 캐스터 오일의 점도를 비율 의존적인 방식으로 감소시키는 능력을 특징으

로 할 수 있다.

- <38> 본 발명의 흥미로운 한 실시양태에서, 부피비 1:0.1 내지 1:1.7의 캐스터 오일과 보조용매의 혼합물의 점도는 캐스터 오일에 대해 60%에서 5%로 감소된다.
- <39> 본 발명의 적합한 실시양태에서, 부피비 1:0.02의 캐스터 오일과 보조용매의 혼합물의 점도는 캐스터 오일의 점도에 대해 약 10% 감소된다. 다른 다양한 실시양태에서, 오일과 보조용매의 부피비가 1:0.04인 경우에 점도는 캐스터 오일의 점도에 대해 20% 감소되고, 부피비가 1:0.08인 경우에 점도는 25% 감소되고, 부피비가 1:0.1인 경우에 점도는 40% 감소되고, 부피비가 1:0.2인 경우에 점도는 50% 감소되고, 부피비가 1:0.35인 경우에 점도는 75% 감소되고, 부피비가 1:0.5인 경우에 점도는 80% 감소되고, 부피비가 1:1인 경우에 점도는 90% 감소되고, 부피비가 1:1.6인 경우에 점도는 95% 감소된다.
- <40> 다른 흥미로운 실시양태에서, 조성물의 점도는 100 mPas 미만이다. 또한, 몇몇 실시양태에서, 비히클, 예를 들어 캐스터 오일과 보조용매, 예컨대 벤질 벤조에이트의 혼합물의 점도는 실온(20°C 내지 25°C)에서 90 mPas 미만이고, 비히클의 점도는 약 60 내지 100 mPas, 예를 들어 70 내지 100 mPas, 예컨대 80 내지 90 mPas이다.
- <41> 언급한 바와 같이, 주사된 비히클의 점도는 주사된 물질의 약물동태학 프로필을 결정할 수 있다. 따라서, 생체 내에서 적합한 저장 효과를 갖는 최종 생성물을 얻기 위해, 캐스터 오일과 보조용매의 부피비 범위는 1:0.2 내지 1:3, 예를 들어 1:0.5 내지 1:3, 또는 1:0.75 내지 1:2.5이다. 바람직하게는, 부피비 범위는 1:1 내지 1:2이다.
- <42> 현재 흥미로운 본 발명의 실시양태에서, 보조용매는 벤질 벤조에이트이다. 원칙적으로, 예를 들어 에탄올 또는 벤질 알콜과 같은 다른 유형의 보조용매를 캐스터 오일과 조합하여 사용할 수 있다. 본 발명의 흥미로운 보조용매는 테스토스테론 에스테르를 용해시킬 수 있으며 캐스터 오일과 혼화성인 것이다. 특히, 40°C에서 50분 내에 또는 60°C에서 20분 내에 보조용매 1 mL 중에 테스토스테론 운데카노에이트 약 100-500 mg, 예컨대 250 mg을 용해시키는데 적합한 보조용매가 관심의 대상이 된다.
- <43> 테스토스테론 에스테르의 용해도는 보조용매를 캐스터 오일 비히클에 가하는 경우에 영향을 받을 수 있다. 용해도를 향상시키는 것이 가능할 수 있다. 따라서, 몇몇 실시양태에서 테스토스테론 에스테르가 조성물 중에 완전히 용해되며, 다른 실시양태에서 테스토스테론 에스테르가 조성물 중에 부분적으로 분산된다. 바람직하게는, 테스토스테론 에스테르가 비히클 중에 완전히 용해된다. 즉, X-선 회절 분석에 의해 테스토스테론 입자가 검출되지 않을 수 있다.
- <44> 본 발명은 보조용매가 비히클 중에서 10 내지 90 부피%의 농도 범위로 존재하는 조성물을 제공한다. 바람직하게는, 비히클 중 보조용매의 농도 범위는 15 내지 85 부피%, 보다 바람직하게는 20 내지 80 부피%, 예를 들어 45 내지 85 부피%, 또는 55 내지 85 부피%이다.
- <45> 즉, 비히클은 캐스터 오일을 20 내지 85 부피% 범위의 부피 농도로 포함한다. 바람직하게는, 비히클 중 캐스터 오일의 농도 범위는 25 내지 60 부피%, 예를 들어 25 내지 55 부피%이다. 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 비히클 중 캐스터 오일의 농도 범위는 25 내지 50 부피%, 예컨대 25 내지 45 부피%, 또는 25 내지 40 부피%이다.
- <46> 조성물을 예를 들어 다유와 같은 다른 식물성 오일을 의도적으로 포함하지 않는 것으로 이해된다. 즉, 캐스터 오일이 조성물 중에 존재하는 유일한 식물성 오일이거나 또는 캐스터 오일이 비히클 중 식물성 오일의 총함량의 50 부피% 이상, 예를 들어 60 부피%, 70 부피%, 80 부피% 또는 90 부피% 이상을 차지하는 것으로 이해된다.
- <47> 일반적으로, 보조용매의 필요 농도는 i) 주사 비히클 중 테스토스테론 에스테르의 양, ii) 점도 감소 요구량, 및 iii) 주사 부위에서 테스토스테론 에스테르에 대한 주사 비히클의 방출 특성(확산 속도)과 같은 다수의 인자들에 좌우되는 것으로 고려된다. 본 발명의 흥미로운 실시양태에서, 보조용매는 비히클의 10 부피% 이상, 바람직하게는 15 부피% 이상, 보다 바람직하게는 25 부피% 이상, 가장 바람직하게는 40 부피% 이상, 예컨대 50 부피% 이상을 차지한다. 흥미롭게도, 보조 용매의 양은 비히클의 약 40 내지 80 부피%, 예컨대 약 50 내지 70 부피%의 범위이고, 가장 바람직하게는 보조용매가 비히클의 약 55 내지 65 부피% 범위의 양이다.
- <48> 본 발명의 몇몇 실시양태에서, 예를 들어 주사 부위에서 테스토스테론 에스테르의 확산 속도를 감소시키기 위해 비히클 중 보조용매의 농도를 제한한다. 따라서, 몇몇 실시양태에서, 비히클 중 보조용매의 농도는 90 부피% 미만, 바람직하게는 85 부피% 미만, 보다 바람직하게는 80 부피% 미만, 예컨대 75 부피% 미만이다.

- <49> 근육내로 주사될 수 있는 부피는 비히클로부터 활성 요소의 방출 속도에 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 일반적으로 5 mL의 주사 부피는 하나의 주사 부위로 1회 단일 근육내 주사로 투여될 수 있는 최대 부피로서 고려된다. 5 mL를 넘는 부피의 근육내 주사가 필요한 경우, 주사 부피는 상이한 주사 부위에 대한 둘 이상의 별도의 주사로 분할하는 것이 필요하다. 그러나, 하나의 투여량을 투여하기 위해 다수회 주사하는 것은 환자에게 불편함을 주기 때문에 바람직하지 않다.
- <50> 단일 투여량을 하나의 주사 부위로 주사하는 것은 활성 요소의 방출 속도를 조절하는데 있어서 분할된 단일 투여량을 다수회 주사하는 것보다 큰 이점을 제공한다. 본 발명은 테스토스테론 에스테르의 단일 투여량을 단지 2회의 개별 주사로 분할하여 하나 이상의 주사 부위에 주사하는 주사 계획에 관한 것이다. 가장 바람직하게는, 테스토스테론 에스테르의 단일 투여량을 하나의 단일 주사로 하여 하나의 주사 부위에 주사한다. 따라서, 현재 흥미로운 본 발명의 실시양태에서, 테스토스테론 에스테르의 투여량을 단일 주사로서 하나의 주사 부위에 투여하며, 여기서 주사 부피는 1 내지 5 mL, 바람직하게는 1 내지 4 mL, 예컨대 1.5 내지 4 mL이다. 테스토스테론 에스테르의 재현가능한 투여 부피 및 균일한 방출을 보장하는 본 발명의 적합한 주사 부피는 5 mL 미만, 예를 들어 약 5 mL, 약 4 mL, 약 3 mL, 약 2 mL 및 약 1 mL이다.
- <51> 단일 주사 및 적은 주사 부피를 사용하기 위해, 조성물 중 테스토스테론 에스테르의 농도는 비교적 높을 필요가 있다. 따라서, 테스토스테론 에스테르, 예컨대 테스토스테론 운데카노에이트의 농도는 비히클 mL 당 100 mg 내지 1000 mg이다. 여전히 흥미로운 실시양태에서, 테스토스테론 에스테르, 예를 들어 테스토스테론 운데카노에이트의 농도는 비히클 mL 당 130 내지 750 mg, 보다 바람직하게는 비히클 mL 당 150 내지 500 mg, 가장 바람직하게는 비히클 mL 당 175 내지 400 mg, 예를 들어 비히클 mL 당 약 250 mg이다.
- <52> 조성물을 하나의 단일 투여량으로 주사할 목적으로 단위 투여량과 같은 단위 투여 형태로 제제화하는 것이 적합 할 수 있다. 이러한 실시양태에서, 테스토스테론 에스테르, 예를 들어 테스토스테론 운데카노에이트의 투여량은 500 내지 4000 mg, 바람직하게는 500 mg 내지 3000 mg, 보다 바람직하게는 750 mg 내지 2000 mg, 가장 바람직하게는 750 mg 내지 1500 mg, 예를 들어 1000 mg이다.
- <53> 추가로, 본 발명의 조성물은 테스토스테론 에스테르 이외에 추가의 치료상 활성제, 예를 들어 프로게스틴 및(또는) 추가의 생식샘자극호르몬 억제제를 포함하는 것으로 고려된다.
- <54> 본원에 사용된 바와 같이, 용어 "프로게스틴"은 프로게스틴 활성을 갖는 모든 화합물, 예를 들어 시프로테론, 드로스피레논, 에토노게스트렐, 데소게스트렐, 게스토덴, 레보노르게스트렐, 노레티스테론, 노르게스티메이트, 노르에틴드론, 노르에틴드론 아세테이트, 노르에티노드렐, 노르케스티메이트, 노르게스트렐, 메드로게스톤, 메드록시프로게스테론 아세테이트 및 프로게스테론을 포함한다.
- <55> 본 발명의 조성물은 테스토스테론 에스테르에 대하여 화학적으로 안정하다. 즉, 분해 생성물은 통상적으로 분해 과정을 가속시키는 것으로 알려진 조건, 예를 들어 온도의 변화, 고온 및 저온, 및 다양한 상대 습도에서 장기간(예를 들어, 7 주 또는 17 주, 또는 이보다 더 긴 기간 후) 저장 후 검출될 수 없다. 예를 들어, 암조건 하의 40°C 및 25% RH에서 7주 이상, 예를 들어 16주 또는 17주, 6개월, 또는 9개월 또는 12개월 동안 조성물을 저장한 후, 1 중량% 미만의 테스토스테론 에스테르 분해 생성물이 존재한다. 바람직하게는, 상기 언급한 조건에서의 저장 후에 0.5%(w/w) 미만, 예를 들어 0.2%(w/w) 미만의 테스토스테론 에스테르 분해 생성물이 존재한다.
- <56> 게다가, 캐스터 오일 및 벤질 벤조에이트를 포함하는 비히클은 조성물을 다양한 온도에서 장기간 저장하는 경우에 용액의 승화물(sublimate)이 나타나지 않는다는 점에서도 고도로 안정하다.
- <57> 본 발명에 따른 조성물은 당업자에게 공지된 기술에 따라 제조할 수 있다.
- <58> 본 발명의 조성물 제조에서의 제1 단계는 보조용매 중에 테스토스테론 에스테르를 용해시키는 것을 포함한다. 이어서, 테스토스테론 운데카노에이트/보조용매 용액을 캐스터 오일과 합한다. 이후, 최종 용액을 0.2 μm 필터를 통해 여과할 수 있으며, 임의로는 예를 들어 호박색 유리병에 채운 다음, 마지막으로 180°C에서 3시간 동안 멸균한다.
- <59> 테스토스테론 에스테르가 용해된 비히클이 추가로 1종 이상의 부형제, 예를 들어 보존제, 안정화제, 기타 보조 용매 및 항산화제를 포함할 수 있는 것으로 제출되었다. 적합한 비히클은 무균성이고, 발열물질을 함유하지 않으며, 입자가 존재하지 않는다.
- <60> 상기 언급된 바와 같이, 본 발명자들은

- <61> · 테스토스테론 에스테르를 주사 부위로부터 서서히 확산시키고 혈액 중에서 테스토스테론 에스테르를 유리 테스토스테론으로 서서히 봉해시키기 위해 테스토스테론 에스테르에 대한 적절한 주사 비허클을 선택하고,
- <62> · 남성에서 테스토스테론의 내인성 수준 결핍과 관련된 질병 및 증상을 치료하기 위해 상기 조성물에 대한 간단하고 신뢰성 있는 투여 계획을 선택하는 경우에, 혈액 중 테스토스테론의 우수한 약물동태학 프로필을 나타내는 테스토스테론 에스테르 제제를 제공하였다.
- <63> 따라서, 본 발명의 다른 측면은 직쇄 및 분지쇄 C-9 내지 C-16 알카노에이트로 이루어진 에스테르 군으로부터 선택되는 테스토스테론 에스테르를 근육내 주사와 같은 주사에 의해 투여하는 것을 포함하며,
- <64> i) 상기 테스토스테론 에스테르의 단일 투여량을, 500 mg 내지 2000 mg의 테스토스테론 운데카노에이트 투여량과 치료상 등가의 투여량으로, 각 주사마다 4주 내지 10주 간격으로 2회 내지 4회 주사하는 것을 포함하는 초기 단계에 이어서
- <65> ii) 상기 테스토스테론 에스테르의 단일 투여량을, 500 mg 내지 2000 mg의 테스토스테론 운데카노에이트 투여량과 치료상 등가의 투여량으로, 각 주사마다 9주 이상의 간격으로 주사하는 것을 포함하는 유지 단계
- <66> 를 추가로 포함하는, 수컷, 예를 들어 포유동물 수컷, 예를 들어 남성에서 테스토스테론의 내인성 수준 결핍과 관련된 질병 및 증상을 치료하는 방법에 관한 것이다.
- <67> 어구 "치료상 등가의"는 테스토스테론 운데카노에이트의 치료상 관련 투여량의 측면에서 본 발명의 임의의 테스토스테론 에스테르의 투여량을 정의하는 의미이다. 예를 들어, 혈중 테스토스테론 수준을 12-35 nmol 범위로 재설정하기 위한 테스토스테론 운데카노에이트의 치료상 관련 투여량이 약 1000 mg인 것으로 나타났다면, 본 발명의 임의의 테스토스테론 에스테르 투여량은 테스토스테론 운데카노에이트와 동일한 효과를 달성하는 투여량이다.
- <68> 용어 "주사 투여"는 근육 또는 피하 주사로 주사하는 임의의 형태를 포함하는 의미이다. 바람직한 주사 형태는 근육내 주사이다.
- <69> 바람직하게는, 초기 단계는 각 주사 사이에 4주 내지 8주의 간격을 두고 상기 테스토스테론 에스테르, 예를 들어 테스토스테론 운데카노에이트의 투여량을 2회 또는 3회 주사하는 것을 포함한다. 가장 흥미로운 실시양태에서, 초기 단계는 각 주사 사이에 4주 내지 10주의 간격을 두고 상기 테스토스테론 에스테르의 단일 투여량을 2회 주사하는 것을 포함한다. 현재 흥미로운 실시양태에서, 초기 단계에서 주사 간격은 6주이다.
- <70> 다른 측면에서, 본 발명은 주사 투여를 위한 형태이며 캐스터 오일 및 보조용매를 포함하는 비허클을 추가로 포함하는, 수컷의 원발성 및 속발성 생식샘기능저하증 치료용 약물 제조에 있어서, 직쇄 및 분지쇄 C-9 내지 C-16 알카노에이트로 이루어진 에스테르 군으로부터 선택되는 테스토스테론 에스테르의 용도에 관한 것이다.
- <71> 본원에서 본 발명자들은 6주의 제1 주사 간격(제1 투여량 주사에 이어서 제1 주사로부터 6주 후 제2 투여량 주사)을 적용하는 경우에 안정한 상태 조건 까지의 시간이 단축된다는 사실에 대한 증거를 제공한다. 따라서, 유지 단계는 요법의 6주 후에 이미 시작될 수 있다. 본원에 추가로 나타낸 바와 같이, 10주 또는 12주의 주사 간격을 이용하여 테스토스테론 운데카노에이트를 후속 주사함으로써 주사 사이의 전체 기간에 걸쳐 혈청 테스토스테론 수준이 10 내지 35 nmol/L의 정상 범위에 있도록 할 수 있다. 따라서, 10-35 nmol/L 범위의 신뢰성 있는 혈청 테스토스테론 수준을 나타내는 주사 계획을 발견하였다.
- <72> 본 발명의 조성물의 약물동태학 프로필에 의해 안정한 상태 조건이 우선 달성되는 경우에 주사 사이의 기간을 연장할 수 있다. 따라서, 본 발명의 바람직한 실시양태에서, 유지 단계는 10주 간격, 바람직하게는 11주 간격, 예를 들어 12주, 13주, 14주, 15주 및 16주 간격으로 본 발명의 조성물을 후속 주사하는 것을 포함한다.
- <73> 주사되는 테스토스테론 에스테르의 실제 투여량이 또한 본 발명의 조성물의 저장 효과를 변화시킬 것이다. 따라서, 본 발명의 적합한 실시양태에서, 상기 테스토스테론 에스테르의 주사되는 단일 투여량은 750 내지 1500 mg의 테스토스테론 운데카노에이트의 단일 투여량과 치료상 등가의 양이다. 바람직하게는, 1000 mg의 테스토스테론 운데카노에이트가 본 발명의 다른 테스토스테론 운데카노에이트의 단일 투여량 또는 임의의 치료상 등가의 투여량으로 주사된다.
- <74> 이해할 수 있는 바와 같이, 상기 언급된 단일 투여량, 예를 들어 초기 단계 동안 주사되는 투여량 및 유지 단계 동안 주사되는 투여량은 유사하거나 또는 상이할 수 있다. 따라서, 본 발명의 몇몇 실시양태에서, 초기 단

제 동안의 투여량은 동일한 양의 테스토스테론 에스테르를 포함한다. 다른 실시양태에서, 초기 단계 동안 주사되는 투여량은 주사마다 서로 상이하다. 유사하게, 몇몇 실시양태에서, 유지 단계 동안 주사되는 투여량은 이 기간에 걸쳐 유사하거나 또는 달라질 수 있다. 분명하게, 초기 단계에서 적용되는 투여량은 유지 단계에서 적용되는 투여량과 상이할 수 있다. 그러나, 바람직하게는 초기 단계 및 유지 단계에서 주사되는 테스토스테론 에스테르의 투여량은 동일한 양의 테스토스테론 에스테르를 포함한다.

<75> 상기 언급한 바와 같이, 본 발명은 수컷, 예를 들어 포유동물 수컷, 예를 들어 남성에서 테스토스테론의 내인성 수준 결핍과 관련된 질병 및 증상을 치료하는 방법에 관한 것이다. 본원에 사용된 바와 같이, 남성, 예를 들어 성기능저하된 남성에서 테스토스테론 수준 결핍은 10 또는 9 nmol/1 미만의 혈청 테스토스테론 수준을 포함하는 의미이다.

<76> 본 발명의 한 실시양태에서, 테스토스테론의 내인성 수준 결핍은 프로게스틴 또는 생식샘자극호르몬 억제제를 사용한 요법에 의해 유발될 수 있다. 따라서, 수컷에서 테스토스테론의 내인성 수준 결핍을 치료하는 방법은 수컷 피임에 대한 방법을 암시할 수 있다. 따라서, 본 발명의 몇몇 실시양태에서, 치료 방법 및 용도는 프로게스틴 또는 추가의 생식샘자극호르몬 억제제가 치료에 임의로 포함되는 수컷 피임에 관한 것이다.

<77> 따라서, 또 다른 측면에서, 본 발명은 주사용 형태, 예를 들어 근육내 주사 형태이며 캐스터 오일 및 보조용매를 포함하는 비허를 중에 테스토스테론 에스테르, 예를 들어 테스토스테론 운데카노에이트를 포함하는, 프로게스틴 또는 추가의 생식샘자극호르몬 억제제를 사용한 요법을 받은 수컷의 테스토스테론 수준 결핍과 관련된 질병 및 증상을 치료하기 위한 약물의 제조에 있어서, 직쇄 및 분지쇄 C-9 내지 C-16 알카노에이트로 이루어진 에스테르 군으로부터 선택되는 테스토스테론 에스테르의 용도에 관한 것이다.

<78> 일반적으로, 본 발명은 본원에 정의된 조성물의 수컷 피임에 있어서의 용도 또는 수컷의 테스토스테론의 내인성 수준 결핍과 관련된 질병 및 증상 치료에 있어서의 용도에 관한 것이다.

<79> 일반적으로 말해서, 수컷에서 테스토스테론의 내인성 수준 결핍의 질병 및 증상은 성기능장애, 근육량 및 근육 강도의 감소, 우울증 및(또는) 골다공증을 암시할 수 있다.

<80> 관심의 대상이 되는 질병은 일반적으로 원발성 및 속발성 생식샘기능저하증 및 뇌하수체 질병에 관한 것이다. 따라서, 본 발명의 실시양태는 원발성 및 속발성 생식샘기능저하증 및 뇌하수체 질병과 관련된 질병의 치료를 포함한다. 원발성 생식샘기능저하증은 고환 부전, 예를 들어 잠복고환, 양측성 고환 염전, 고환염, 고환절제술, 클라인펠터 증후군, 화학요법, 및 알콜 또는 중금속 원인의 독성 손상으로부터 유도될 수 있다. 속발성 생식샘기능저하증은 특발성 생식샘자극호르몬 방출 호르몬(GnRH) 결핍, 또는 종양, 외상 또는 방사선과 관련된 뇌하수체-시상하부 손상으로부터 유도될 수 있다.

<81> 따라서, 본 발명의 몇몇 실시양태에서, 본 발명의 치료 및 용도는 성기능저하된 남성, 뇌하수체 질병이 있는 남성 및(또는) 생식샘자극호르몬-억제제 또는 프로게스틴을 사용한 요법을 받은 남성과 관련된다.

<82> 또한, 언급된 바와 같이, 신뢰성 있는 혈청 테스토스테론 수준을 달성하기 위해서는 테스토스테론 에스테르의 단일 투여량을 제시할 필요가 있다. 따라서, 몇몇 실시양태에서, 약물 제조를 위한 테스토스테론 에스테르의 상기 용도는 상기 테스토스테론 에스테르가 테스토스테론 운데카노에이트 투여량과 치료상 등가의 단위 투여량인 것 또는 상기 테스토스테론 에스테르가 테스토스테론 운데카노에이트 500 mg 또는 2000 mg의 6주 투여량에 상응하는 투여량인 것을 포함한다. 몇몇 실시양태에서, 투여량은 테스토스테론 운데카노에이트 500 mg 내지 2000 mg의 9주 투여량, 500 mg 내지 2000 mg의 10주 투여량, 500 mg 내지 2000 mg의 11주 투여량, 500 mg 내지 2000 mg의 12주 투여량, 500 mg 내지 2000 mg의 13주 투여량, 500 mg 내지 2000 mg의 14주 투여량, 500 mg 내지 2000 mg의 15주 투여량 및 500 mg 내지 2000 mg의 16주 투여량에 상응한다. 바람직하게는, 테스토스테론 에스테르의 상기 6주, 9주, 10주, 11주, 12주, 13주, 14주, 15주 및 16주 투여량은 테스토스테론 운데카노에이트 750 mg 내지 1500 mg, 바람직하게는 1000 mg의 투여량과 치료상 등가이다.

<83> 추가로 이해할 수 있는 바와 같이, 본원에 기술된 바와 같은 치료 방법 및 용도는 테스토스테론 에스테르, 예를 들어 테스토스테론 운데카노에이트가 본원에 정의된 조성물로서 제공되는 실시양태를 포함한다.

실 시 예

<86> <실시예 1>

<87> 본 발명의 조성물을 근육내 주사용으로 제제화하였으며, 당업자에게 공지된 기술에 따라 제조하였다. 일반적으

로, 치료상 유효량의 본 발명의 임의의 테스토스테론 에스테르, 예를 들어 테스토스테론 운데카노에이트를, 캐스터 오일 및 보조용매, 예를 들어 벤질 벤조에이트를 포함하는 적절한 비히클 중에 혼입시켜 조성물을 제조하였다. 추가의 부형제를 첨가할 수 있었다. 마지막으로, 멸균 공정으로 조성물을 처리하였다. 활성 물질이 용해된 비히클은 부형제, 예를 들어 보존제, 안정화제, 보조용매 및 항산화제를 포함할 수 있다. 적합한 비히클은 무균성이고, 발열물질을 함유하지 않으며, 입자가 존재하지 않는다.

<88> 조성물은 단위 투여 형태, 예를 들어 앰플 또는 다중-투여 용기로 제공될 수 있다. 본 발명의 한 실시양태에 따른 조성물의 제제는 이하의 단계를 포함할 수 있다:

i) 부형제 및 테스토스테론 에스테르의 예비 멸균.

<90> ii) 테스토스테론 에스테르 용액의 제조.

<91> iii) 1종 이상의 부형제를 테스토스테론 에스테르 용액에 첨가.

<92> iv) 조성물의 여과.

<93> v) 단일 또는 다중-투여 용기의 제작/충전.

<94> vi) 멸균.

<95> 본 발명의 한 특정예에서, 테스토스테론 운데카노에이트를 벤질 벤조에이트에 용해시킨 후, 테스토스테론 운데카노에이트/보조용매 용액을 캐스터 오일과 합한 다음, 0.2 μm 필터를 통해 여과하고, 호박색 유리병에 채우고, 마지막으로 180°C에서 3시간 동안 멸균하였다.

<96> <실시예 2>

<97> 성기능저하된 남성에서 부피비 1:1.7의 캐스터 오일과 벤질 벤조에이트 혼합물의 비히클 4 mL 중 테스토스테론 운데카노에이트 1000 mg을 함유하는 제제의 치료 효능 및 안전성을 조사하였다. 하기 계획에 따라, 성기능저하된 남성의 근육내로 제제(4 mL, 테스토스테론 운데카노에이트 1000 mg)를 주사하였다:

<98> · 6주 주사 간격으로 제제를 4회 주사하는 것을 포함하는 초기 단계.

<99> · 10주 또는 12주 주사 간격으로 제제를 주사하는 것을 포함하는 유지 단계.

<100> 본 연구는 남성의 생식샘기능저하증 증상의 치료를 위해 테스토스테론 운데카노에이트를 장기간 근육내 주사하는 경우의 효능 및 안전성을 조사하는 원-암(one-arm) 연구에 관한 것이다. 환자에게 1000 mg의 테스토스테론 운데카노에이트를 4회 주사하였으며, 최초 3회는 6주 간격으로 하고 4회 이후는 12주 간격으로 하였다.

<101> 프로토콜:

활성 성분명	테스토스테론 운데카노에이트(TU)
목적:	오일 용액 4 mL 중의 TU 1,000 mg을 주사 시기 사이에 긴(12주) 간격을 두고 18개월 초과의 기간 동안 장기간 투여한 후, TU 제제의 효능 및 안전성에 대한 추가 정보를 얻음.
방법:	개방, 원-암(one-arm), 다중-투여 연구
대상의 총 수	계획: 36
진단, 및 포함에 관한 주요 기준:	연령이 18세 내지 65세이며 안드로겐 치치 없이 5 nmol/L 미만의 혈청 T(테스토스테론) 수준을 나타낸 성기능저하된 남성이 최종 검사와 함께 주요 연구를 순서대로 완료하였고, 관련된 임의의 병리학적 소견을 나타내지 않았으며, 그들이 작성하여 통보한 동의서로 주요 연구로부터의 TU 치치를 연장하거나 또는 TE(테스토스테론 에난테이트)로부터 TU로 전환시켰다.
시험 제품:	테스토스테론 운데카노에이트(TU)
투여량:	TU에 대한 환자에서: 12주 간격으로 $8 \times 1,000$ mg
투여 방식:	근육내 주사(중간둔부근육)
치료 기간:	80주 84주

효능 종말점:	주요 변수: 적혈구생성(헤모글로빈, 헤마토크리트), 그립 강도; 부차적 변수: 테스토스테론(T), 디히드로테스토스테론(DHT), 에스트라디올(E2), 황체형성호르몬(LH), 여포자극 호르몬(FSH), 램틴 및 성 호르몬-결합 글로불린(SHBG)의 혈청 수준; 골 밀도; 골 대사작용의 파라미터; 신체 조성; 지질 (총 콜레스테롤, 트리글리세리드, 저밀도, 고밀도 및 초저밀도 지단백질, 아포지단백질 A1 및 B, 지단백질(a))
안전성 종말점:	역 반응(AE); 전립선-특이적 항원(PSA)의 혈청 수준; 전립선의 초음파영상; 혈액학상 및 간(ASAT, ALAT, 감마-GT, 총 빌리루빈) 파라미터, 페리틴, 철

<103> 상기 연구 결과로 다음과 같은 결론을 얻었다: 매년 4회 TU 투여량 1000 mg만을 (근육내) 투여한 치료는 대부분의 측정 시기에서 36명의 환자 모두에서 생리학적 혈청 T 수준을 회복시키기에 충분하였다. 이는 12주의 주사 간격이 대부분의 환자에 충분하다는 것을 입증한다.

<104> <실시예 3>

<105> 본 발명의 조성물의 약물동태학 프로필:

<106> 성기능저하된 남성(10 nmol/1 미만의 혈청 테스토스테론 수준을 가짐)에서 부피비 1:1.7의 캐스터 오일과 벤질 벤조에이트 혼합물의 비허클 4 ml 중 테스토스테론 운데카노에이트 (TU) 1000 mg을 함유하는 제제의 약물동태학 프로필을 시험하였다. 이 시험은 6주 주사 간격으로 TU 1000 mg을 최초 2회 근육내 주사하는 초기 단계에서 이어서 각 주사마다 10주의 간격을 두고 TU 1000 mg을 3회 근육내 주사하는 유지 단계를 포함한다. 이어서, 테스토스테론 운데카노에이트(TU) 1000 mg을 12주마다 근육내 주사하였다. 각 주사마다 12주 간격을 두고 5회 치료 기간을 제공하였다.

<107> 이 연구로부터의 결과(도 1 참조)는 치료 계획이, 최대 및 최소 수준이 생리학적으로 허용가능한 범위인 테스토스테론 수준(총 수준)을 나타내며 시간에 따라 테스토스테론이 축적되지 않음을 나타냈다. 또한, 12주 후 최소 테스토스테론 수준(총 수준)은 테스토스테론 약 10 nmol의 가장 낮은 허용가능한 농도 미만에 해당하지 않는다. 이는 혈청 테스토스테론 수준을 외삽하는 경우에 14주의 치료 기간에 대해 적용되는 것으로 나타났다. 또한, 이 연구는 TU 1000 mg을 상기 언급한 제제로 12주의 주사 간격으로 주사하면 14주 기간 동안 효과적이었음을 입증하였다.

<108> <실시예 4>

<109> 6주 주사 간격 및 10주 주사 간격의 초기 단계 비교.

<110> 성기능저하된 남성에서 두 가지 상이한 요법을 이용하여, 부피비 1:1.7의 캐스터 오일과 벤질 벤조에이트 혼합물의 비허클 4 ml 중 테스토스테론 운데카노에이트 (TU) 1000 mg을 함유하는 제제의 약물동태학 프로필을 시험하였다.

<111> 요법 A에서, 평균 9.2주 (64.4일)의 주사 간격으로 TU 1000 mg을 최초 2회 근육내 주사하는 초기 단계에 이어서 제2 주사 후 평균 10.2 주 (76.2일)의 간격을 두고 TU 1000 mg을 근육내 주사하는 유지 단계를 수행함.

<112> 요법 B에서, 최초 2회 주사에서 평균 6.1주 (42.5일)의 간격으로 TU 1000 mg을 최초 2회 근육내 주사하는 초기 단계에 이어서 제2 주사 후 평균 10.1 주 (70.5일)의 간격을 두고 TU 1000 mg을 근육내 주사하는 유지 단계를 수행함.

<113> TU를 각각 추가로 주사하기에 앞서, 혈청 중 테스토스테론의 (총) 농도를 측정하였다.

<114> 결과.

<115> 하기 표는 요법 A 대 요법 B에서 남성 6명에 대한 데이터를 기준으로 한 테스토스테론의 평균 혈청 (총) 수준을 나타낸다.

<116> 주사 사이의 주(week) 수에 따른 평균 혈청 테스토스테론 (총) 수준.

<117>

요법	기저 값; 제1 주사 전의 평균 테스토스테 론 수준 (nmol/1)	↓ 제1 주사		↓ 제2 주사	
		제1 주사 후의 평균 주	수주 후 평균 테스토스테론 수준 (nmol/1)	제2 주사 후의 평균 주	수주 후 평균 테스토스테론 수준 (nmol/1)
A	7.9	9.2	7.0	10.8	8.8
B	6.8	6.1	12.2	10.1	12.5

<118>

초기 단계 및 유지 단계 둘 다에 대하여 장기간 주사 간격을 포함하는 요법은 전체 기간 동안 및 이후의 주사시 까지 10 nmol을 초과하는 충분한 테스토스테론 수준을 나타내지 않는 것으로 보였다(요법 A). 그러나, 초기 단계에서 주사 간격을 6주로 감소시키는 경우, 충분한 테스토스테론 수준이 매우 빠르게 재설정되며 10 nmol/1 초과의 수준으로 남아있는 신뢰성 있는 요법이 달성된다.

도면의 간단한 설명

<84>

도 1은 테스토스테론 운데카노에이트의 주사 후 혈청 테스토스테론의 총 수준을 나타낸다.

<85>

도 1은 부피비 1:1.7의 캐스터 오일과 벤질 벤조에이트 혼합물 4 ml를 함유하는 비히클 중의 테스토스테론 운데카노에이트의 제제를 주사한 후 테스토스테론 수준 (총량)을 나타낸다. 주사 계획에 대하여는 실시예 3을 참고한다. 점선은 6주 간격으로 TU 1000 mg을 2회 주사한 다음 10주 주사 간격으로 TU를 3회 주사하는 초기 단계를 나타낸다. 실선은 12주의 주사 간격으로 TU 1000 mg을 지속 주사한 결과를 나타낸다.

도면

도면1

