

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-504721

(P2005-504721A)

(43) 公表日 平成17年2月17日(2005.2.17)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	4 C O 7 6
A 6 1 K 9/02	A 6 1 K 9/02	4 C O 8 4
A 6 1 K 9/06	A 6 1 K 9/06	4 C O 8 6
A 6 1 K 9/08	A 6 1 K 9/08	
A 6 1 K 9/10	A 6 1 K 9/10	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 107 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2002-569084 (P2002-569084)	(71) 出願人	501238058
(86) (22) 出願日	平成14年3月6日 (2002.3.6)		セレジィ ファーマシューティカルス、
(85) 翻訳文提出日	平成15年9月5日 (2003.9.5)		インコーポレイテッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/007026		アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
(87) 国際公開番号	W02002/069906		80, サウス サン フランシスコ,
(87) 国際公開日	平成14年9月12日 (2002.9.12)		スイート 200, オイスター ポイ
(31) 優先権主張番号	60/273, 901		ント ブールバード 349
(32) 優先日	平成13年3月6日 (2001.3.6)	(74) 代理人	100078282
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	60/334, 903	(74) 代理人	100062409
(32) 優先日	平成13年10月24日 (2001.10.24)		弁理士 安村 高明
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 尿生殖障害の処置のための化合物および方法

(57) 【要約】

本発明は、種々の化合物（例えば、カルシウムチャンネルブロッカー、コリン作動性モジュレーター、 α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト、 β -アドレナリン作動性レセプターアゴニスト、cAMP依存性プロテインキナーゼアクチベーター、スーパーオキシドスカベンジャー、カリウムチャンネルアクチベーター、エストロゲン様化合物、テストステロン様化合物、ベンゾジアゼピン、アドレナリン作動性神経インヒビター、下痢止め剤、HMG-CoAレダクターゼインヒビター、平滑筋弛緩薬、アデノシンレセプターモジュレーターおよびアデニルシクラーゼアクチベーターなど）を使用して、例えば、膣瘻、性交疼痛症、慢性の外陰病変、間質性膀胱炎、非特異性尿道炎のような種々の尿生殖障害、ならびに例えば、女性性的覚醒障害および女性性的オルガズム障害のような種々の性機能障害を、処置するための方法を提供する。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

腔瘻を処置するための方法であって、該方法は、カルシウムチャネルブロッカー、コリン作動性モジュレーター、 α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト、 β -アドレナリン作動性レセプターアゴニスト、cAMP依存性プロテインキナーゼアクチベーター、スーパーオキシドスカベンジャー、カリウムチャネルアクチベーター、エストロゲン様化合物、テストステロン様化合物、ベンゾジアゼピン、アドレナリン作動性神経インヒビター、下痢止め剤、HMG-CoAレダクターゼインヒビター、平滑筋弛緩薬、アデノシンレセプターモジュレーターおよびアデニリルシクラーゼアクチベーターからなる群より選択される化合物を、これらを必要とする患者に投与する工程を包含する、方法。

10

【請求項 2】

前記方法が、少なくとも 2 つの化合物を、前記患者に投与する工程を包含する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

前記方法が、NO 供与体、ホスホジエステラーゼインヒビター、cGMP 依存性プロテインキナーゼアクチベーターおよび cGMP 模倣物からなる群より選択される第 2 の化合物を、前記患者に投与する工程をさらに包含する、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

前記化合物が、 α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニストである、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 5】

前記 α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニストが、 α_1 -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニストおよび α_2 -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニストからなる群より選択されるメンバーである、請求項 4 に記載の方法。

【請求項 6】

前記 α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニストが、 α_2 -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニストである、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記化合物が、カリウムチャネルアクチベーターである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 8】

前記カリウムチャネルアクチベーターが、ATP 感受性カリウムチャネルアクチベーターである、請求項 7 に記載の方法。

30

【請求項 9】

前記カリウムチャネルアクチベーターが、Maxi-K チャネルアクチベーターである、請求項 7 に記載の方法。

【請求項 10】

前記化合物が、コリン作動性モジュレーターである、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 11】

前記コリン作動性モジュレーターが、アセチルコリン貯蔵遮断剤およびアセチルコリン小胞輸送遮断剤からなる群より選択されるメンバーである、請求項 10 に記載の方法。

40

【請求項 12】

前記化合物が、経口的に投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記化合物が、非経口的に投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 14】

前記化合物が、局所的に投与される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 15】

前記化合物が、ゲル剤、軟膏、クリーム、ローション、散剤、溶液、懸濁液、噴霧剤、ペースト、オイル、坐剤、および泡沫からなる群より選択される形態の、請求項 14 に記載の方法。

50

【請求項 16】

前記化合物が、持続的に送達される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】

前記化合物を浸漬させた腔坐剤またはリングが、罹患した部位に挿入される、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

性交疼痛症を処置するための方法であって、該方法は、コリン作動性モジュレーター、 α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト、cAMP 依存性プロテインキナーゼアクチベーター、スーパーオキシドスカベンジャー、カリウムチャネルアクチベーター、テストステロン様化合物、ベンゾジアゼピン、アドレナリン作動性神経インヒビター、下痢止め剤、HMG-CoA レダクターゼインヒビター、平滑筋弛緩薬、アデノシンレセプターモジュレーターおよびアデニルシクラーゼアクチベーターからなる群より選択される化合物を、これらを必要とする患者に投与する工程を包含する、方法。

10

【請求項 19】

前記方法が、少なくとも 2 つの化合物を、前記患者に投与する工程を包含する、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記方法が、NO 供与体、ホスホジエステラーゼインヒビター、 β -アドレナリン作動性レセプターアゴニスト、エストロゲン様化合物、cGMP 依存性プロテインキナーゼアクチベーターおよび cGMP 模倣物からなる群より選択される第 2 の化合物を、前記患者に投与する工程をさらに包含する、請求項 18 に記載の方法。

20

【請求項 21】

前記化合物が、 α_1 -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニストおよび α_2 -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニストからなる群より選択される α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニストである、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 22】

前記 α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニストが、 α_2 -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニストである、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記化合物が、経口投与される、請求項 18 に記載の方法。

30

【請求項 24】

前記化合物が、非経口投与される、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 25】

前記化合物が、局所投与される、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 26】

前記化合物が、ゲル剤、軟膏、クリーム、ローション、散剤、溶液、懸濁液、噴霧剤、ペースト、オイル、坐剤、および泡沫からなる群より選択される形態の、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

前記化合物が、持続的に送達される、請求項 18 に記載の方法。

40

【請求項 28】

前記化合物を浸漬させた腔坐剤またはリングが、罹患した部位に挿入される、請求項 27 に記載の方法。

【請求項 29】

間質性膀胱炎を処置するための方法であって、該方法は、NO 供与体、 β -アドレナリン作動性レセプターアゴニスト、ホスホジエステラーゼインヒビター、cAMP 依存性プロテインキナーゼアクチベーター、スーパーオキシドスカベンジャー、カリウムチャネルアクチベーター、テストステロン様化合物、ベンゾジアゼピン、下痢止め剤、HMG-CoA レダクターゼインヒビター、平滑筋弛緩薬、アデノシンレセプターモジュレーター、アデニルシクラーゼアクチベーターおよびエンドセリンレセプターアンタゴニストからな

50

る群より選択される化合物を、これらを必要とする患者に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 30】

前記方法が、少なくとも 2 つの化合物を、前記患者に投与する工程を包含する、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

前記方法が、カルシウムチャネルブロッカー、コリン作動性モジュレーター、 α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト、エストロゲン様化合物、アドレナリン作動性神経インヒビター、cGMP 依存性プロテインキナーゼアクチベーターおよび cGMP 模倣物からなる群より選択される第 2 の化合物を、前記患者に投与する工程を包含する、請求項 29 に記載の方法。 10

【請求項 32】

前記化合物が、経口投与される、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 33】

前記化合物が、非経口投与される、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 34】

前記化合物が、膀胱中に滴注投与される、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 35】

前記化合物が、局所投与される、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 36】

前記化合物が、ゲル剤、軟膏、クリーム、ローション、散剤、溶液、懸濁液、噴霧剤、ペースト、オイル、坐剤、および泡沫からなる群より選択される形態の、請求項 35 に記載の方法。 20

【請求項 37】

前記化合物が、持続的に送達される、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 38】

前記化合物を浸漬させた膣坐剤またはリングが、罹患した部位に挿入される、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

慢性の外陰病変を処置するための方法であって、該方法は、NO 供与体、カルシウムチャネルブロッカー、コリン作動性モジュレーター、 α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト、 β -アドレナリン作動性レセプターアゴニスト、ホスホジエステラーゼインヒビター、cAMP 依存性プロテインキナーゼアクチベーター、スーパーオキシドスカベンジャー、カリウムチャネルアクチベーター、エストロゲン様化合物、テストステロン様化合物、ベンゾジアゼピン、アドレナリン作動性神経インヒビター、下痢止め剤、HMG-CoA レダクターゼインヒビター、平滑筋弛緩薬、アデノシンレセプターモジュレーター、アデニルシクラーゼアクチベーターおよびビスホスホネートからなる群より選択される化合物を、これらを必要とする患者に投与する工程を包含する、方法。 30

【請求項 40】

前記方法が、少なくとも 2 つの化合物を、前記患者に投与する工程を包含する、請求項 39 に記載の方法。 40

【請求項 41】

前記方法が、cGMP 依存性プロテインキナーゼアクチベーターおよび cGMP 模倣物からなる群より選択される第 2 の化合物を、前記患者に投与する工程をさらに包含する、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 42】

前記化合物が、経口投与される、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 43】

前記化合物が、非経口投与される、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 44】

前記化合物が、局所投与される、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 45】

前記化合物が、ゲル剤、軟膏、クリーム、ローション、散剤、溶液、懸濁液、噴霧剤、ペースト、オイル、坐剤、および泡沫からなる群より選択される形態の、請求項 44 に記載の方法。

【請求項 46】

前記化合物が、持続的に送達される、請求項 39 に記載の方法。

【請求項 47】

前記化合物を浸漬させた腔坐剤またはリングが、罹患した部位に挿入される、請求項 46 に記載の方法。

10

【請求項 48】

外陰部の腔前庭炎を処置するための方法であって、該方法は、NO 供与体、カルシウムチャンネルブロッカー、コリン作動性モジュレーター、 α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト、 β -アドレナリン作動性レセプターアゴニスト、ホスホジエステラーゼインヒビター、cAMP 依存性プロテインキナーゼアクチベーター、スーパーオキシドスカベンジャー、カリウムチャンネルアクチベーター、エストロゲン様化合物、テストステロン様化合物、ベンゾジアゼピン、アドレナリン作動性神経インヒビター、下痢止め剤、HMG-CoA レダクターゼインヒビター、平滑筋弛緩薬、アデノシンレセプターモジュレーター、アデニルシクラーゼアクチベーターおよびビスホスホネートからなる群より選択される化合物を、これらを必要とする患者に投与する工程を包含する、方法。

20

【請求項 49】

非特異性尿道炎を処置するための方法であって、該方法は、NO 供与体、カルシウムチャンネルブロッカー、コリン作動性モジュレーター、 α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト、 β -アドレナリン作動性レセプターアゴニスト、ホスホジエステラーゼインヒビター、cAMP 依存性プロテインキナーゼアクチベーター、スーパーオキシドスカベンジャー、カリウムチャンネルアクチベーター、エストロゲン様化合物、テストステロン様化合物、ベンゾジアゼピン、アドレナリン作動性神経インヒビター（以前には交感神経終末デストロイヤー）、下痢止め剤、HMG-CoA レダクターゼインヒビター、平滑筋弛緩薬、アデノシンレセプターモジュレーター、アデニルシクラーゼアクチベーター、エンドセリンレセプターアンタゴニストおよびビスホスホネートからなる群より選択される化合物を、これらを必要とする患者に投与する工程を包含する、方法。

30

【請求項 50】

前記方法が、少なくとも 2 つの化合物を、前記患者に投与する工程を包含する、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 51】

前記方法が、cGMP 依存性プロテインキナーゼアクチベーターおよび cGMP 模倣物からなる群より選択される第 2 の化合物を、前記患者に投与する工程をさらに包含する、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 52】

前記方法が、抗菌剤を、前記患者に投与する工程をさらに包含する、請求項 49 に記載の方法。

40

【請求項 53】

前記化合物が、経口投与される、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 54】

前記化合物が、非経口投与される、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 55】

前記化合物が、膀胱中に滴注によって投与される、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 56】

前記化合物が、局所投与される、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 57】

50

前記化合物が、ゲル剤、軟膏、クリーム、ローション、散剤、溶液、懸濁液、噴霧剤、ペースト、オイル、坐剤、および泡沫からなる群より選択される形態の、請求項 56 に記載の方法。

【請求項 58】

前記化合物が、持続的に送達される、請求項 49 に記載の方法。

【請求項 59】

前記化合物を浸漬させた腔坐剤またはリングが、罹患した部位に挿入される、請求項 58 に記載の方法。

【請求項 60】

女性性的覚醒障害を処置するための方法であって、該方法は、カルシウムチャネルブロッカー、コリン作動性モジュレーター、 α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト、 β -アドレナリン作動性レセプターアゴニスト、ホスホジエステラーゼインヒビター、cAMP 依存性プロテインキナーゼアクチベーター、スーパーオキシドスカベンジャー、カリウムチャネルアクチベーター、エストロゲン様化合物、ベンゾジアゼピン、アドレナリン作動性神経インヒビター、下痢止め剤、HMG-CoA レダクターゼインヒビター、平滑筋弛緩薬、アデノシンレセプターモジュレーターおよびアデニルシクラーゼアクチベーターからなる群より選択される化合物を、これらを必要とする患者に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 61】

前記方法が、少なくとも 2 つの化合物を、前記患者に投与する工程を包含する、請求項 60 に記載の方法。

【請求項 62】

前記方法が、NO 供与体、テストステロン様化合物、プロスタグランジン- E_1 、cGMP 依存性プロテインキナーゼアクチベーターおよび cGMP 模倣物からなる群より選択される第 2 の化合物を、前記患者に投与する工程をさらに包含する、請求項 60 に記載の方法。

【請求項 63】

前記化合物が、経口投与される、請求項 60 に記載の方法。

【請求項 64】

前記化合物が、非経口投与される、請求項 60 に記載の方法。

【請求項 65】

前記化合物が、局所投与される、請求項 60 に記載の方法。

【請求項 66】

前記化合物が、ゲル剤、軟膏、クリーム、ローション、散剤、溶液、懸濁液、噴霧剤、ペースト、オイル、坐剤、および泡沫からなる群より選択される形態の、請求項 65 に記載の方法。

【請求項 67】

前記化合物が、持続的に送達される、請求項 60 に記載の方法。

【請求項 68】

前記化合物を浸漬させた腔坐剤またはリングが、罹患した部位に挿入される、請求項 67 に記載の方法。

【請求項 69】

女性性的オルガズム障害を処置するための方法であって、該方法は、カルシウムチャネルブロッカー、コリン作動性モジュレーター、 α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト、 β -アドレナリン作動性レセプターアゴニスト、ホスホジエステラーゼインヒビター、cAMP 依存性プロテインキナーゼアクチベーター、スーパーオキシドスカベンジャー、カリウムチャネルアクチベーター、エストロゲン様化合物、ベンゾジアゼピン、アドレナリン作動性神経インヒビター、下痢止め剤、HMG-CoA レダクターゼインヒビター、平滑筋弛緩薬、アデノシンレセプターモジュレーターおよびアデニルシクラーゼアクチベーターからなる群より選択される化合物を、これらを必要とする患者に投与する

工程を包含する、方法。

【請求項 70】

前記方法が、少なくとも 2 つの化合物を、前記患者に投与する工程を包含する、請求項 69 に記載の方法。

【請求項 71】

前記方法が、NO 供与体、テストステロン様化合物、プロスタグランジン- E_1 、cGMP 依存性プロテインキナーゼアクチベーターおよび cGMP 模倣物からなる群より選択される第 2 の化合物を、前記患者に投与する工程をさらに包含する、請求項 69 に記載の方法。

【請求項 72】

前記化合物が、経口投与される、請求項 69 に記載の方法。

【請求項 73】

前記化合物が、非経口投与される、請求項 69 に記載の方法。

【請求項 74】

前記化合物が、局所投与される、請求項 69 に記載の方法。

【請求項 75】

前記化合物が、ゲル剤、軟膏、クリーム、ローション、散剤、溶液、懸濁液、噴霧剤、ペースト、オイル、坐剤、および泡沫からなる群より選択される形態の、請求項 74 に記載の方法。

【請求項 76】

前記化合物が、持続的に送達される、請求項 69 に記載の方法。

【請求項 77】

前記化合物を浸漬させた腔坐剤またはリングが、罹患した部位に挿入される、請求項 76 に記載の方法。

【請求項 78】

婦人科学的手順を容易にするための方法であって、該方法は、NO 供与体、カルシウムチャンネルブロッカー、コリン作動性モジュレーター、 α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト、 β -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト、ホスホジエステラーゼインヒビター、cAMP 依存性プロテインキナーゼアクチベーター、スーパーオキシドスカベンジャー、カリウムチャンネルアクチベーター、エストロゲン様化合物、テストステロン様化合物、ベンゾジアゼピン、アドレナリン作動性神経インヒビター、下痢止め剤、HMG-CoA レダクターゼインヒビター、平滑筋弛緩薬、アデノシンレセプターモジュレーター、アデニルシクラーゼアクチベーターおよび cGMP 依存性プロテインキナーゼアクチベーターからなる群より選択される化合物を、これらを必要とする患者に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 79】

前記婦人科学的手順が、婦人科学的検診である、請求項 78 に記載の方法。

【請求項 80】

前記婦人科学的手順が、婦人科学的手術である、請求項 78 に記載の方法。

【請求項 81】

前記化合物が、前記婦人科学的手順に関連した疼痛を減少させる、請求項 78 に記載の方法。

【請求項 82】

腔液、陰核または陰唇の感度および充血、腔平滑筋の弛緩からなる群より選択される状態を増加させるための方法であって、該方法は、カルシウムチャンネルブロッカー、コリン作動性モジュレーター、 α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト、 β -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト、ホスホジエステラーゼインヒビター、cAMP 依存性プロテインキナーゼアクチベーター、スーパーオキシドスカベンジャー、カリウムチャンネルアクチベーター、エストロゲン様化合物、テストステロン様化合物、ベンゾジアゼピン、アドレナリン作動性神経インヒビター、下痢止め剤、HMG-CoA レダクターゼイン

10

20

30

40

50

ヒビター、平滑筋弛緩薬、アデノシンレセプターモジュレーターおよびアデニリルシクラーゼアクチベーターからなる群より選択される化合物を、これらを必要とする患者に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 8 3】

前記方法が、NO 供与体、c G M P 依存性プロテインキナーゼアクチベーターおよび c G M P 模倣物からなる群より選択される第 2 の化合物を、前記患者に投与する工程をさらに包含する、請求項 8 2 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

10

(発明の背景)

尿生殖障害は、非常に多数の女性に罹患し、そして生活の質に甚大な影響を有し得る。最も深刻な婦人科学疾患および尿路疾患のうちのいくつかに関しては多数の処置が利用可能であるが、多くの尿生殖障害は、依然としてほとんど理解されていない。その結果、処置はしばしば、存在しないか、非効率であるかおよび／または侵襲性である。

【0002】

比較的稀だが、非常に消耗性の尿生殖障害の一例は、膣瘻である。膣瘻は、膣の外側 3 分の 1 を取り囲む骨盤筋肉の不随意痙攣から生じ、そして女性が性的関係を有する能力を妨害する。この障害は、性的交渉のない結婚の主な原因であり、顕著な悩み、対人関係の困難、および不妊をもたらし得る。さらに、膣瘻に罹患している女性はときどき、慣用的な婦人科学検査を受けることができない。膣瘻の代表的な処置としては、例えば、心理的治療、ケーゲル練習法、および膣の収縮した筋肉を徐々に伸ばすプラスチック拡張器の使用が挙げられる。しばしば有効であるが、これらの処置は、時間がかかり、そして高レベルの不安を引き起こす。

20

【0003】

性交疼痛症はまた、困難もしくは有痛の性交によって特徴付けられるが、膣瘻とは異なっており、膣挿入が可能である。症候性処置（例えば、潤滑剤の使用）のみが代表的に用いられる。

【0004】

ほとんど理解されていない別の障害は、慢性の外陰病変であり、これは、外陰部の膣前庭炎を含め、多数の症候群を含み、そして外陰領域における疼痛によって特徴付けられる。慢性の外陰病変を有する女性は、きついジーンズのような衣服によって不快感を経験しさえし得る。さらに、慢性の外陰病変はまた、女性が性交を有する能力に影響を与える。今日までに、慢性の外陰病変の症状を緩和する処置のみが利用可能である。

30

【0005】

間質性膀胱炎は、炎症性膀胱壁または刺激された膀胱壁によって特徴付けられる、複雑な慢性障害である。見積もりによると 700,000 人の人々が間質性膀胱炎を有し、そしてそのうちの約 90 パーセントが女性である。患者は膀胱の疼痛、頻繁な排尿および／または緊急の排尿を被るので、間質性膀胱炎は、生活の質に重篤に影響を与え得る。重篤な症例の間質性膀胱炎を有する人々は、1 日に 60 回という多数回排尿し得る。また、間質性膀胱炎を有する人々はしばしば、性交の間に疼痛を経験する。間質性膀胱炎の症状を緩和する処置のみが利用可能である。これらの処置はしばしば、無効で、侵襲性であり、そして症状の再発が頻繁に観察される。

40

【0006】

女性の性的覚醒障害 (F S A D) は、持続性でそして再発性の、性的興奮を充分得ることも維持することもできないこと、または生殖器の潤滑も膨潤も他の体の反応もないことである (Berman ら, 「Anatomy and Physiology of Female Sexual Function and Dysfunction」, Eur. Urol., 2000, 38:20-29)。F S A D は、米国において 14 % の全体的有病率を有することが報告されている (Laumann ら, Sexual Func

50

tion in United States, JAMA, 281:537-544 (1999))。FSADに通常関連している症状としては、以下が挙げられる：膣の潤滑の欠如または減少、陰核および陰唇の感覚および充血の減少、ならびに膣の平滑筋弛緩の欠如。FSADは、心理的障害に対して二次的に生じ得るが、しばしば、医学的变化または生理学的変化に関連する。近年、FSADに関して承認された唯一の処置は、EORSと呼ばれるデバイスであり、このデバイスは、陰核充血を誘導する真空ポンプデバイスである。シルデナフィル (Sildenafil) (すなわち、Viagra (登録商標)) は、脊髄の傷害を有する女性、ならびに抗うつ剤 (例えば、セロトニン再取り込みインヒビター) を用いる女性における効力を実証した。しかし、これは、FSADに罹患している他の患者を含む、より大きな臨床試験において効力を示すことができなかった。フェントラミンおよびテストステロンを用いてFSADが処置されているが、これらの処置は、FSADに関連した症状の全てを有効には処置しないかもしれず、そしてかなりの副作用を伴い得る。非常に優勢なこの障害を処置するために有効な医学的処置が必要とされている。

10

【0007】

女性の性的オルガズム障害 (FSOD) は、持続性でかつ再発性の十分な性的刺激および覚醒後のオルガズムの獲得の困難、遅延またはオルガズムの獲得がないことと定義され、そして個人的悩みを引き起こす。非常に優勢なこの障害を処置するために有効な医学的処置が必要とされている。

20

【0008】

上記を考慮して、多数の尿生殖障害 (膣瘻、性交疼痛症、慢性の外陰病変 (外陰部の膣前庭炎を含む)、間質性膀胱炎、非特異的尿道炎 (すなわち、尿路の非特異性疼痛および/または灼熱感)、および性機能障害 (女性の性的覚醒障害および女性の性的オルガズム障害を含むがこれらに限定されない) を含むがこれらに限定されない) の有効な、非侵襲性で、そして安全な処置についての大部分満たされていない医学的必要性が存在することが容易に明らかである。本発明は、これらおよび他の必要性に取り組む。

【発明の開示】

【課題を解決するための手段】

【0009】

(関連出願の引用)

30

本出願は、2001年3月6日に出願された米国仮特許出願第60/273,901号および2001年10月24日に出願された同第60/334,903号 (これらの教示は両方とも、全ての目的で、本明細書中に参考として援用される) に対する優先権を主張する。

【0010】

(発明の要旨)

本発明は、単独または組合せのいずれかの化合物 (例えば、NO供与体、カルシウムチャネルブロッカー、コリン作動性モジュレーター、 α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト、 β -アドレナリン作動性レセプターアゴニスト、ホスホジエステラーゼインヒビター、cAMP依存性プロテインキナーゼアクチベーター (例えば、cAMP模倣物)、スーパーオキシドスカベンジャー、カリウムチャネルアクチベーター (ATP感受性カリウムチャネルアクチベーターおよびMaxi Kチャネルのアクチベーターを含む)、エストロゲン様化合物、テストステロン様化合物、ベンゾジアゼピン、アドレナリン作動性神経インヒビター、下痢止め剤、HMG-CoAレダクターゼインヒビター、平滑筋弛緩剤、アデノシンレセプターモジュレーター、アデニルシクラーゼアクチベーター、エンドセリンレセプターアンタゴニスト、ビスホスホネート、cGMP依存性プロテインキナーゼアクチベーター (例えば、cGMP模倣物)) が、種々の尿生殖障害 (膣瘻、性交疼痛症、慢性の外陰病変 (外陰部の膣前庭炎を含む)、間質性膀胱炎、非特異性尿道炎 (すなわち、尿路の非特異性疼痛および/または灼熱感)、および種々の性機能障害 (女性の性的覚醒障害および女性の性的オルガズム障害を含むがこれらに限定されない) を含

40

50

むがこれらに限定されない)を処置するために有効であるという知見に基づく。

【0011】

1つの局面では、本発明は、尿生殖障害を処置するための方法を提供し、この方法は、以下からなる群より選択される化合物をその必要がある患者に投与する工程を包含する：N O 供与体、カルシウムチャンネルブロッカー、コリン作動性モジュレーター、 α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト、 β -アドレナリン作動性レセプターアゴニスト、ホスホジエステラーゼインヒビター、c A M P 依存性プロテインキナーゼアクチベーター（例えば、c A M P 模倣物）、スーパーオキシドスカベンチャー、カリウムチャンネルアクチベーター、エストロゲン様化合物、テストステロン様化合物、ベンゾジアゼピン、アドレナリン作動性神経インヒビター、下痢止め剤、H M G - C o A レダクターゼインヒビター、平滑筋弛緩剤、アデノシンレセプターモジュレーター、アデニリルシクラーゼアクチベーター、エンドセリンレセプターアンタゴニスト、ビスホスホネート、c G M P 依存性プロテインキナーゼアクチベーター（例えば、c G M P 模倣物）。1つの実施形態では、尿生殖障害は、腔痙、性交疼痛症、慢性の外陰病変（外陰部の腔前庭炎を含む）、間質性膀胱炎、非特異性尿道炎（すなわち、尿路の非特異性疼痛および／または灼熱感）からなる群より選択される。別の実施形態では、上記の化合物リストから選択される少なくとも2つの異なる化合物は、患者に投与される。いくつかの実施形態では、この少なくとも2つの化合物は、同じクラスの化合物（例えば、両方の化合物が、ホスホジエステラーゼインヒビターである）から選択され、一方、他の実施形態では、この少なくとも2つの化合物は、異なるクラスの化合物から選択される（例えば、1つの化合物は、ホスホジエステラーゼインヒビターであり、そして他方の化合物は、N O 供与体である）。化合物は、全身送達および／または局所送達のために、経口経路、非経口（静脈内、筋肉内または皮下）経路、経皮経路、経尿道（または尿道内）経路、肺または経粘膜（鼻、頬、頸部、膣、肛門直腸）経路を介して投与される。皮膚および粘膜への局所投与のために、化合物は、ゲル剤、軟膏、クリーム、ローション剤、散剤、液剤、懸濁剤、噴霧剤、ペースト、オイル、または泡沫として処方され得る。いくつかの実施形態では、化合物は、点滴注入によって、膀胱内へ投与される。なお他の実施形態では、膣の収縮した筋肉を徐々に伸ばすために用いられる型のプラスチック拡張器には、化合物が含浸されて、膣の筋肉を伸ばしながら化合物を膣に局部的に送達し得る。他の実施形態では、化合物は、連続的に送達される。連続送達のためには、化合物が含浸された、膣坐剤、頸部リングまたは子宮内デバイスもしくは子宮内リングが、罹患した部位に挿入される。

10

20

30

【0012】

第二の局面では、本発明は、腔痙を処置するための方法を提供し、この方法は、以下からなる群より選択される化合物をその必要がある患者に投与する工程を包含する：カルシウムチャンネルブロッカー、コリン作動性モジュレーター、 α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト、 β -アドレナリン作動性レセプターアゴニスト、c A M P 依存性プロテインキナーゼアクチベーター（例えば、c A M P 模倣物）、スーパーオキシドスカベンチャー、カリウムチャンネルアクチベーター、エストロゲン様化合物、テストステロン様化合物、ベンゾジアゼピン、アドレナリン作動性神経インヒビター、下痢止め剤、H M G - C o A レダクターゼインヒビター、平滑筋弛緩剤、アデノシンレセプターモジュレーターおよびアデニリルシクラーゼアクチベーター。別の実施形態では、上記の化合物リストから選択される少なくとも2つの異なる化合物は、患者に投与される。いくつかの実施形態では、この少なくとも2つの化合物は、同じクラスの化合物（例えば、両方の化合物が、ホスホジエステラーゼインヒビターである）から選択され、一方、他の実施形態では、この少なくとも2つの化合物は、異なるクラスの化合物から選択される（例えば、1つの化合物は、ホスホジエステラーゼインヒビターであり、そして他方の化合物は、N O 供与体である）。別の実施形態では、この方法は、以下からなる群より選択される第二化合物を患者に投与する工程をさらに包含する：N O 供与体、ホスホジエステラーゼインヒビター、c G M P 依存性プロテインキナーゼアクチベーター（例えば、c G M P 模倣物）。化合物は、全身送達および／または局所送達のために、経口経路、非経口（静脈内、筋肉内ま

40

50

たは皮下) 経路、経皮経路、経尿道 (または尿道内) 経路、肺経路または経粘膜 (鼻、頬、頸部、膣、肛門直腸) 経路を介して投与され得る。皮膚および/または粘膜への局部投与のために、化合物は、ゲル剤、軟膏、クリーム、ローション剤、散剤、液剤、懸濁剤、噴霧剤、ペースト、オイル、または泡沫として処方され得る。化合物が含浸された、膣の収縮した筋肉を徐々に伸ばすために用いられる型のプラスチック拡張器は、膣の筋肉を同時に伸ばしながら化合物を膣に局所的に送達し得る。化合物はまた、罹患した部位に挿入された膣坐剤、頸部リングまたは子宮内デバイスもしくは子宮内リングを介して連続的に送達され得る。

【0013】

別の局面では、本発明は、性交疼痛症を処置するための方法を提供し、この方法は、以下からなる群より選択される化合物をその必要がある患者に投与する工程を包含する：コリン作動性モジュレーター、 α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト、cAMP依存性プロテインキナーゼアクチベーター (例えば、cAMP模倣物)、スーパーオキシドスカベンチャー、カリウムチャンネルアクチベーター、テストステロン様化合物、ベンゾジアゼピン、アドレナリン作動性神経インヒビター、下痢止め剤、HMG-CoAレダクターゼインヒビター、平滑筋弛緩剤、アデノシンレセプターモジュレーターおよびアデニリルシクラーゼアクチベーター。1つの実施形態では、上記の化合物リストから選択される少なくとも2つの異なる化合物は、患者に投与される。いくつかの実施形態では、この少なくとも2つの化合物は、同じクラスの化合物 (例えば、両方の化合物が、ホスホジエステラーゼインヒビターである) から選択され、一方、他の実施形態では、この少なくとも2つの化合物は、異なるクラスの化合物から選択される (例えば、1つの化合物は、ホスホジエステラーゼインヒビターであり、そして他方の化合物は、NO供与体である)。別の実施形態では、この方法は、以下からなる群より選択される第二化合物を患者に投与する工程をさらに包含する：NO供与体、ホスホジエステラーゼインヒビター、 β -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト、エストロゲン様化合物、cGMP依存性プロテインキナーゼアクチベーター (例えば、cGMP模倣物)。さらに、化合物は、全身送達および/または局所送達のために、経口経路、非経口 (静脈内、筋肉内または皮下) 経路、経皮経路、経尿道 (または尿道内) 経路、肺経路または経粘膜 (鼻、頬、頸部、膣、肛門直腸) 経路を介して投与され得る。1つの実施形態では、化合物は、皮膚および/または粘膜に局部投与され、そしてゲル剤、軟膏、クリーム、ローション剤、散剤、液剤、懸濁剤、噴霧剤、ペースト、オイル、または泡沫からなる群より選択される形態である。別の実施形態では、化合物は、罹患した部位に、化合物を含浸した、膣坐剤、頸部リング、または子宮内デバイスもしくは子宮内リングを挿入することによって連続的に送達される。

【0014】

なお別の局面では、本発明は、間質性膀胱炎を処置するための方法に関し、この方法は、以下からなる群より選択される化合物をその必要がある患者に投与する工程を包含する：NO供与体、 β -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト、ホスホジエステラーゼインヒビター、cAMP依存性プロテインキナーゼアクチベーター (例えば、cAMP模倣物)、スーパーオキシドスカベンチャー、カリウムチャンネルアクチベーター、テストステロン様化合物、ベンゾジアゼピン、下痢止め剤、HMG-CoAレダクターゼインヒビター、平滑筋弛緩剤、アデノシンレセプターモジュレーター、アデニリルシクラーゼアクチベーターおよびエンドセリンレセプターアンタゴニスト。1つの実施形態では、この方法は、上記の化合物リストから選択される少なくとも2つの異なる化合物を患者に投与する工程を包含する。いくつかの実施形態では、この少なくとも2つの化合物は、同じクラスの化合物 (例えば、両方の化合物が、ホスホジエステラーゼインヒビターである) から選択され、一方、他の実施形態では、この少なくとも2つの化合物は、異なるクラスの化合物から選択される (例えば、1つの化合物は、ホスホジエステラーゼインヒビターであり、そして他方の化合物は、NO供与体である)。別の実施形態では、この方法は、以下からなる群より選択される第二化合物を患者に投与する工程をさらに包含する：カルシウムチ

10

20

30

40

50

チャンネルブロッカー、コリン作動性モジュレーター、 α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト、エストロゲン様化合物、アドレナリン作動性神経インヒビター、c G M P依存性プロテインキナーゼアクチベーター（例えば、c G M P模倣物）。特定の実施形態では、化合物は、全身送達および／または局所送達のために、経口経路、非経口（静脈内、筋肉内または皮下）経路、経皮経路、経尿道（または尿道内）経路、肺経路または経粘膜（鼻、頬、頸部、膣、肛門直腸）経路を介して投与される。皮膚および／または粘膜への局所投与のために、化合物は好ましくは、ゲル剤、軟膏、クリーム、ローション剤、散剤、液剤、懸濁剤、噴霧剤、ペースト、オイル、および泡沫からなる群より選択される形態である。好ましい実施形態では、化合物は、点滴注入によって、膀胱内へ投与される。他の実施形態では、化合物は、連続的に送達される。連続送達のためには、化合物が含浸された、膣坐剤、頸部リングまたは子宮内デバイスもしくは子宮内リングが、罹患した部位に挿入される。

10

【0015】

なお別の局面では、慢性の外陰病変（外陰部の膣前庭炎を含む）を処置するための方法が本明細書中に提供され、この方法は、以下からなる群より選択される化合物をその必要がある患者に投与する工程を包含する：N O 供与体、カルシウムチャンネルブロッカー、コリン作動性モジュレーター、 α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト、 β -アドレナリン作動性レセプターアゴニスト、ホスホジエステラーゼインヒビター、c A M P依存性プロテインキナーゼアクチベーター（例えば、c A M P模倣物）、スーパーオキシドスカベンチャー、カリウムチャンネルアクチベーター、エストロゲン様化合物、テストステロン様化合物、ベンゾジアゼピン、アドレナリン作動性神経インヒビター、下痢止め剤、H M G - C o A レダクターゼインヒビター、平滑筋弛緩剤、アデノシンレセプターモジュレーター、アデニルシクラーゼアクチベーターおよびビスホスホネート。さらに、化合物は、単独でまたは組合せて投与され得る。1つの実施形態では、上記の化合物リストから選択される少なくとも2つの異なる化合物は、患者に投与される。いくつかの実施形態では、この少なくとも2つの化合物は、同じクラスの化合物（例えば、両方の化合物が、ホスホジエステラーゼインヒビターである）から選択され、一方、他の実施形態では、この少なくとも2つの化合物は、異なるクラスの化合物から選択される（例えば、1つの化合物は、ホスホジエステラーゼインヒビターであり、そして他方の化合物は、N O 供与体である）。別の実施形態では、この方法は、以下からなる群より選択される第二化合物を患者に投与する工程をさらに包含する：c G M P依存性プロテインキナーゼアクチベーター（例えば、c G M P模倣物）。投与は、全身送達および／または局所送達のために、経口経路、非経口（静脈内、筋肉内または皮下）経路、経皮経路、経尿道（または尿道内）経路、肺経路または経粘膜（鼻、頬、頸部、膣、肛門直腸）経路を介してであり得る。皮膚および／または粘膜への局所投与のために、化合物は、ゲル剤、軟膏、クリーム、ローション剤、散剤、液剤、懸濁剤、噴霧剤、ペースト、オイル、または泡沫として処方され得る。投与はまた、連続送達によって行われ得る。連続送達のためには、化合物が含浸された、膣坐剤、頸部リングまたは子宮内デバイスもしくは子宮内リングが、罹患した部位に挿入される。

20

30

【0016】

なお別の局面では、外陰部の膣前庭炎を処置するための方法が本明細書中で提供され、この方法は、以下からなる群より選択される化合物をその必要がある患者に投与する工程を包含する：N O 供与体、カルシウムチャンネルブロッカー、コリン作動性モジュレーター、 α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト、 β -アドレナリン作動性レセプターアゴニスト、ホスホジエステラーゼインヒビター、c A M P依存性プロテインキナーゼアクチベーター（例えば、c A M P模倣物）、スーパーオキシドスカベンチャー、カリウムチャンネルアクチベーター、エストロゲン様化合物、テストステロン様化合物、ベンゾジアゼピン、アドレナリン作動性神経インヒビター、下痢止め剤、H M G - C o A レダクターゼインヒビター、平滑筋弛緩剤、アデノシンレセプターモジュレーター、アデニルシクラーゼアクチベーターおよびビスホスホネート。さらに、化合物は、単独で、または組合

40

50

せて投与され得る。1つの実施形態では、上記の化合物リストから選択される少なくとも2つの異なる化合物は、患者に投与される。いくつかの実施形態では、この少なくとも2つの化合物は、同じクラスの化合物（例えば、両方の化合物が、ホスホジエステラーゼインヒビターである）から選択され、一方、他の実施形態では、この少なくとも2つの化合物は、異なるクラスの化合物から選択される（例えば、1つの化合物は、ホスホジエステラーゼインヒビターであり、そして他方の化合物は、NO供与体である）。別の実施形態では、この方法は、cGMP依存性プロテインキナーゼアクチベーター（例えば、cGMP模倣物）からなる群より選択される第二化合物を患者に投与する工程をさらに包含する。投与は、全身送達および／または局所送達のために、経口経路、非経口（静脈内、筋肉内または皮下）経路、経皮経路、経尿道（または尿道内）経路、肺または経粘膜（鼻、頬、頸部、膣、肛門直腸）経路を介して行われ得る。皮膚および／または粘膜への局部投与のために、化合物は、ゲル剤、軟膏、クリーム、ローション剤、散剤、液剤、懸濁剤、噴霧剤、ペースト、オイル、または泡沫として処方され得る。投与はまた、連続送達によって行われ得る。連続送達のためには、化合物が含浸された、膣坐剤、頸部リングまたは子宮内デバイスもしくは子宮内リングが、罹患した部位に挿入される。

10

【0017】

なお別の局面では、非特異性尿道炎（すなわち、尿路の非特異性疼痛、かゆみまたは灼熱感）を処置するための方法が本明細書中で提供され、この方法は、以下からなる群より選択される化合物をその必要がある患者に投与する工程を包含する：NO供与体、カルシウムチャンネルブロッカー、コリン作動性モジュレーター、 α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト、 β -アドレナリン作動性レセプターアゴニスト、ホスホジエステラーゼインヒビター、cAMP依存性プロテインキナーゼアクチベーター（例えば、cAMP模倣物）、スーパーオキシドスカベンジャー、カリウムチャンネルアクチベーター、エストロゲン様化合物、テストステロン様化合物、ベンゾジアゼピン、アドレナリン作動性神経インヒビター、下痢止め剤、HMG-CoAレダクターゼインヒビター、平滑筋弛緩剤、アデノシンレセプターモジュレーター、アデニリルシクラーゼアクチベーター、エンドセリンレセプターアンタゴニストおよびビスホスホネート。さらに、化合物は、単独で、または組合せて投与され得る。1つの実施形態では、上記の化合物リストから選択される少なくとも2つの異なる化合物は、患者に投与される。いくつかの実施形態では、この少なくとも2つの化合物は、同じクラスの化合物（例えば、両方の化合物が、ホスホジエステラーゼインヒビターである）から選択され、一方、他の実施形態では、この少なくとも2つの化合物は、異なるクラスの化合物から選択される（例えば、1つの化合物は、ホスホジエステラーゼインヒビターであり、そして他方の化合物は、NO供与体である）。別の実施形態では、この方法は、cGMP依存性プロテインキナーゼアクチベーター（例えば、cGMP模倣物）からなる群より選択される第二化合物を患者に投与する工程をさらに包含する。別の実施形態では、この方法は、抗微生物剤を患者に投与する工程をさらに包含する。好ましい実施形態では、抗微生物剤は、淋病菌（gonorrhea）、クラミジア（chlamydiosis）などのような微生物に対して有効である。投与は、全身送達および／または局所送達のために、経口経路、非経口（静脈内、筋肉内または皮下）経路、経皮経路、経尿道（または尿道内）経路、肺または経粘膜（鼻、頬、頸部、膣、肛門直腸）経路を介して行われ得る。皮膚および／または粘膜への局部投与のために、化合物は、ゲル剤、軟膏、クリーム、ローション剤、散剤、液剤、懸濁剤、噴霧剤、ペースト、オイル、または泡沫として処方され得る。好ましい実施形態では、化合物は、点滴注入によって、膀胱内へ投与される。投与はまた、連続送達によって行われ得る。連続送達のためには、化合物が含浸された、膣坐剤、頸部リングまたは子宮内デバイスもしくは子宮内リングが、罹患した部位に挿入される。

20

30

40

【0018】

なお別の局面では、女性の性的覚醒障害を処置するための方法が本明細書中に提供され、この方法は、以下からなる群より選択される化合物をその必要がある患者に投与する工程を包含する：NO供与体、カルシウムチャンネルブロッカー、コリン作動性モジュレーター

50

、 α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト、 β -アドレナリン作動性レセプターアゴニスト、ホスホジエステラーゼインヒビター、cAMP依存性プロテインキナーゼアクチベーター（例えば、cAMP模倣物）、スーパーオキシドスカベンチャー、カリウムチャンネルアクチベーター、エストロゲン様化合物、ベンゾジアゼピン、アドレナリン作動性神経インヒビター、下痢止め剤、HMG-CoAレダクターゼインヒビター、平滑筋弛緩剤、アデノシンレセプターモジュレーター、およびアデニリルシクラーゼアクチベーター。さらに、化合物は、単独で、または組合せて投与され得る。1つの実施形態では、上記の化合物リストから選択される少なくとも2つの異なる化合物は、患者に投与される。いくつかの実施形態では、この少なくとも2つの化合物は、同じクラスの化合物（例えば、両方の化合物が、ホスホジエステラーゼインヒビターである）から選択され、一方、他の実施形態では、この少なくとも2つの化合物は、異なるクラスの化合物から選択される（例えば、1つの化合物は、ホスホジエステラーゼインヒビターであり、そして他方の化合物は、NO供与体である）。別の実施形態では、この方法は、テストステロン様化合物、プロスタグランジン- E_1 、cGMP依存性プロテインキナーゼアクチベーター（例えば、cGMP模倣物）からなる群より選択される第二化合物を患者に投与する工程をさらに包含する。投与は、全身送達および／または局所送達のために、経口経路、非経口（静脈内、筋肉内または皮下）経路、経皮経路、経尿道（または尿道内）経路、肺または経粘膜（鼻、頬、頸部、膣、肛門直腸）経路を介して行われ得る。皮膚および／または粘膜への局所投与のために、化合物は、ゲル剤、軟膏、クリーム、ローション剤、散剤、液剤、懸濁剤、噴霧剤、ペースト、オイル、または泡沫として処方され得る。投与はまた、連続送達によって行われ得る。連続送達のためには、化合物が含浸された、膣坐剤、頸部リングまたは子宮内デバイスもしくは子宮内リングが、罹患した部位に挿入される。

10

20

30

40

【0019】

なお別の局面では、女性の性的オルガズム障害を処置するための方法が本明細書中で提供され、この方法は、以下からなる群より選択される化合物をその必要がある患者に投与する工程を包含する：NO供与体、カルシウムチャンネルブロッカー、コリン作動性モジュレーター、 α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト、 β -アドレナリン作動性レセプターアゴニスト、ホスホジエステラーゼインヒビター、cAMP依存性プロテインキナーゼアクチベーター（例えば、cAMP模倣物）、スーパーオキシドスカベンチャー、カリウムチャンネルアクチベーター、エストロゲン様化合物、ベンゾジアゼピン、アドレナリン作動性神経インヒビター、下痢止め剤、HMG-CoAレダクターゼインヒビター、平滑筋弛緩剤、アデノシンレセプターモジュレーターおよびアデニリルシクラーゼアクチベーター。さらに、化合物は、単独で、または組合せて投与され得る。1つの実施形態では、上記の化合物リストから選択される少なくとも2つの異なる化合物は、患者に投与される。いくつかの実施形態では、この少なくとも2つの化合物は、同じクラスの化合物（例えば、両方の化合物が、ホスホジエステラーゼインヒビターである）から選択され、一方、他の実施形態では、この少なくとも2つの化合物は、異なるクラスの化合物から選択される（例えば、1つの化合物は、ホスホジエステラーゼインヒビターであり、そして他方の化合物は、NO供与体である）。別の実施形態において、この方法は、テストステロン様化合物、プロスタグランジン- E_1 、cGMP依存性プロテインキナーゼアクチベーター（例えば、cGMP模倣物）からなる群より選択される第二化合物を患者に投与する工程をさらに包含する。投与は、全身送達および／または局所送達のために、経口経路、非経口（静脈内、筋肉内または皮下）経路、経皮経路、経尿道（または尿道内）経路、肺または経粘膜（鼻、頬、頸部、膣、肛門直腸）経路を介して行われ得る。皮膚および／または粘膜への局所投与のために、化合物は、ゲル剤、軟膏、クリーム、ローション剤、散剤、液剤、懸濁剤、噴霧剤、ペースト、オイル、または泡沫として処方され得る。投与はまた、連続送達によって行われ得る。連続送達のためには、化合物が含浸された、膣坐剤、頸部リングまたは子宮内デバイスもしくは子宮内リングが、罹患した部位に挿入される。

【0020】

50

なお別の局面において、婦人科手順を円滑化する方法が提供され、この方法は、その必要のある患者に、NO供与体、カルシウムチャンネル遮断剤、コリン作動性モジュレーター、 α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト、 β -アドレナリン作動性レセプターアゴニスト、リン酸ジエステラーゼインヒビター、cAMP依存性プロテインキナーゼアクチベーター（例えば、cAMP模倣物）、スーパーオキシドスカベンジャー、カリウムチャンネルアクチベーター、エストロゲン様化合物、テストステロン様化合物、ベンゾジアゼピン、アドレナリン作動性神経インヒビター、下痢止め剤、HMG-CoAレダクターゼインヒビター、平滑筋弛緩薬、アデノシンレセプター調節因子、アデニリルシクラーゼ活性化因子、およびcGMP依存性プロテインキナーゼアクチベーター（例えば、cGMP模倣物）からなる群から選択される化合物を投与する工程を包含する。ある実施形態では、上記に列挙した化合物から選択される少なくとも2つの化合物が、患者に投与される。ある実施形態では、少なくとも2つの化合物は、同じクラスの化合物から選択される（例えば、両化合物がホスホジエステラーゼインヒビターである）が、他の実施形態では、少なくとも2つの化合物は、異なるクラスの化合物から選択される（例えば、一方の化合物は、ホスホジエステラーゼインヒビターであり、他方の化合物は、NO供与体である）。1つの実施形態では、婦人科手順は、婦人科検査である。別の実施形態では、婦人科手順は、婦人科手術である。1つの実施形態では、化合物は、婦人科手順に関連した疼痛または不快を減少させる。投与は、全身送達および／または局所送達のために、経口経路、非経口経路（静脈、筋内、または皮下）、経皮経路、経尿道経路（または尿管間）、肺経路または経粘膜経路（鼻内、舌下、子宮頸部、膣内、肛門直腸）を介し得る。皮膚および／または粘膜への局所投与のために、化合物は、ゲル剤、軟膏、クリーム、ローション、散剤、溶液、懸濁液、噴霧剤、ペースト、オイル、または泡沫として処方され得る。投与はまた、持続的送達によるものであり得る。持続的送達のために、化合物を含浸させた膣坐薬、子宮頸部リング、または子宮内デバイスもしくはリングが、罹患部位に挿入される。

10

20

30

40

50

【0021】

なお別の局面において、膣分泌液、陰核または陰唇感受性およびうっ積、ならびに膣平滑筋の弛緩からなる群から選択される状態を増大する方法が提供され、この方法は、その必要のある患者に、NO供与体、カルシウムチャンネル遮断剤、コリン作動性モジュレーター、 α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト、 β -アドレナリン作動性レセプターアゴニスト、リン酸ジエステラーゼインヒビター、cAMP依存性プロテインキナーゼアクチベーター（例えば、cAMP模倣物）、スーパーオキシドスカベンジャー、カリウムチャンネルアクチベーター、エストロゲン様化合物、テストステロン様化合物、ベンゾジアゼピン、アドレナリン作動性神経インヒビター、下痢止め剤、HMG-CoAレダクターゼインヒビター、平滑筋弛緩薬、アデノシンレセプター調節因子、およびアデニリルシクラーゼ活性化因子からなる群から選択される化合物を投与する工程を包含する。ある実施形態では、上記に列挙した化合物から選択される少なくとも2つの化合物が、患者に投与される。ある実施形態では、少なくとも2つの化合物は、同じクラスの化合物から選択される（例えば、両化合物がホスホジエステラーゼインヒビターである）が、他の実施形態では、少なくとも2つの化合物は、異なるクラスの化合物から選択される（例えば、一方の化合物は、ホスホジエステラーゼインヒビターであり、他方の化合物は、NO供与体である）。他の実施形態では、この方法は、患者に、cGMP依存性プロテインキナーゼアクチベーター（例えば、cGMP模倣物）からなる群から選択される第二の化合物を投与する工程を包含する。投与は、全身送達および／または局所送達のために、経口経路、非経口経路（静脈、筋内、または皮下）、経皮経路、経尿道経路（または尿管間）、肺経路または経粘膜経路（鼻内、舌下、子宮頸部、膣内、肛門直腸）を介し得る。皮膚および／または粘膜への局所投与のために、化合物は、ゲル剤、軟膏、クリーム、ローション、散剤、溶液、懸濁液、噴霧剤、ペースト、オイル、または泡沫として処方され得る。投与はまた、持続的送達によるものであり得る。持続的送達のために、化合物を含浸させた膣坐薬、子宮頸部リング、または子宮内デバイスもしくはリングが、罹患部位に挿入される

。

【0022】

なお別の局面において、本発明の薬学的化合物および／または組成物の1つまたはそれ以上の成分が充填された1つまたはそれ以上の容器を備える薬学的キットが、本明細書において提供される。このようなキットはまた、例えば、他の化合物および／または組成物（例えば、透過増強剤、潤滑剤など）、化合物および／または組成物を投与するためのデバイス（1つまたは複数）、および薬剤、医用デバイス、または生物製品の製造、使用、または販売を規制する政府系機関によって定められた形式の説明書を備え、この説明書はまた、人体への適用についての製造、使用または販売の機関による認可を反映し得る。

【0023】

10

(発明の詳細な説明)

本発明は、一酸化窒素（NO）供与体および下流の生化学事象を妨害して平滑筋弛緩に至るか、または平滑筋収縮についてのシグナルをブロックする他の薬剤を用いる、尿生殖障害を処置するための新規な非侵襲性的方法を提供する。本発明はまた、NO供与体および下流の生化学事象を妨害して感染、炎症、または非特異性の侵害受容活性化に起因する疼痛および不快の抑制に至る他の薬剤を用いる、男性および女性における尿生殖障害を処置するための新規な非侵襲性的方法を提供する。このような化合物は、種々の尿生殖障害（腔痙、性交疼痛症、慢性の外陰病変（外陰部の腔前庭炎を含む）、間質性膀胱炎、非特異性尿道炎（すなわち、尿路の非特異性の疼痛および／または灼熱感）および性機能障害（女性性的覚醒障害（female sexual arousal disorders）および女性性的オルガズム障害（female sexual orgasmic disorders）を含むが、これらに限定されない）を含むが、これらに限定されない）を処置するために有効である。本発明の方法とともに使用するに適切な化合物は、以下に記載され、これらとしては、特にNO供与体、カルシウムチャネル遮断剤、コリン作動性モジュレーター（アセチルコリン貯蔵遮断剤およびアセチルコリン小胞輸送遮断剤を含む）、 α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト（ α_1 -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニストおよび α_2 -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニストを含む）、 β -アドレナリン作動性レセプターアゴニスト（ β_2 -アドレナリン作動性レセプターアゴニストおよび β_3 -アドレナリン作動性レセプターアゴニストを含む）、ホスホジエステラーゼインヒビター、cAMP依存性プロテインキナーゼアクチベーター（例えば、cAMP模倣物）、スーパーオキシドスカベンジャー、カリウムチャネルアクチベーター、エストロゲン様化合物、テストステロン様化合物、ベンゾジアゼピン、アドレナリン作動性神経インヒビター、下痢止め剤、HMG-CoAレダクターゼインヒビター、平滑筋弛緩薬、アデノシンレセプターモジュレーターおよびアデニリルシクラーゼアクチベーター、エンドセリンレセプターアンタゴニスト、ビスホスホネート、cGMP依存性プロテインキナーゼアクチベーター（例えば、cGMP模倣物）が挙げられる。これらの化合物は、独立型の（stand-alone）治療において、組み合わせ治療において、または同時もしくは引き続いて投与される別個の投薬形態として、投与され得る。

20

30

【0024】

本発明の化合物は、上記に列挙した障害の1つまたはそれ以上に罹患した患者に治療的に、ならびに泌尿器科または婦人科検査の前に、投与され得る。投与は、全身送達および／または局所送達のために、経口経路、非経口経路（静脈、筋内、または皮下）、経皮経路、経尿道経路（または尿管間）、肺経路または経粘膜経路（鼻内、舌下、子宮頸部、腔内、肛門直腸）を介し得るが、局所投与が好ましい。投与はまた、膀胱への注入によるものであり得る。腔の処置に使用される従来の筋伸張治療と併用する薬理学的治療を提供するために、化合物を含浸させたプラスチック製拡張器が、同時に腔筋を伸張しながら化合物を腔に局部的に送達するために使用され得る。再発の防止または慢性状態の処置のために、本明細書中に記載の化合物の1つまたはそれ以上を含浸させた腔坐薬、子宮頸部リング、または子宮内デバイスもしくはリングが、持続的送達を提供するために、罹患部位に挿入され得る。

40

50

【0025】

(I. 尿生殖障害)

本発明の背景において、用語「尿生殖障害」は、尿生殖路を罹患する患者における任意の疾患または障害を包含する。尿生殖障害は、男性、女性、および他の哺乳動物において存在し得、特発性であり得るか、あるいは多数の要因（感染、炎症、手術、環状切除、外傷（例えば、出産、骨盤および会陰傷害など）、急性または慢性の疾患（例えば、糖尿病、心血管障害、癌など）、化学療法、放射線療法、または生殖管断節を含む）に起因して生じ得る。多数の尿生殖状態および疾患は、女性性機能障害（female sexual dysfunction）に至り得る。

【0026】

女性性機能障害は、性交に影響する任意の疾患をいい、性疼痛障害（sexual pain disorders）、性交不能、性交疼痛症、膣瘻、覚醒障害（arousal disorders）などを含む。性機能障害は、種々の要因（閉経、妊娠、出産の余波、癌、手術、放射線療法、慢性的な医学的疾患または投薬が挙げられるが、これらに限定されない）によって引き起こされ得る。本発明の方法の利点の1つは、根本的な尿生殖障害を処置し、それにより、結果として生じる性機能障害を処置することである。患者は、好ましくは哺乳動物であり、そして最も好ましくはヒトである。

【0027】

(A. 膣瘻)

膣瘻は、比較的まれであるが、非常に衰弱性の尿生殖障害である。膣瘻は、膣口を包囲する膣の下から3分の1の筋系の再発性または持続性の不随意性収縮として定義され得る。この筋収縮により、膣への貫入への試みにおいて、極度の疼痛または不能のいずれかを生じ（さらなる情報については、例えば、The Human Sexuality Web, <http://www.umkc.edu/sites/hsw/issues/vaginis.html>を参照のこと）、そしてそれはまた、女性が定期婦人科検査を受診できること、およびタンポンを使用できることに影響し得る。膣瘻は、身体的原因および心理的原因の両方を有し得る。膣瘻は、漸進的な膣の拡張（必要であれば、カウンセリングまたは夫婦療法と共に）とともに最も一般的に処置される。漸進的な膣の拡張は、膣挿入器（各々は、最後のものよりも徐々に大きい；これは、膣口を適当な状態にすることを助ける）の使用を包含する。快適になるにつれて、次のより大きなサイズが、膣に挿入され、快適であるまで着用される。これは、性交が無痛で行われるのに十分に膣が拡大されるまで、続けられる。

【0028】

(B. 性交疼痛症)

性交疼痛症は、困難なまたは疼痛を伴う性交によって特徴付けられる障害である。性交疼痛症を伴うと、膣瘻とは異なり、膣への貫入が可能であるが、通常、非常に不快である。性交疼痛症は、多数の身体的要因（例えば、緊張、女性の年齢による陰唇の薄化、不十分な膣液分泌、婦人科症状（例えば、子宮内膜症、類線維または他の子宮腫瘍）、性器の感染、手術からの傷または放射線処置により引き起こされる膣壁に対する圧力、アレルギー反応、出産の余波など）により引き起こされ得る。ある場合では、性交疼痛症は、多数の心理的要因によって引き起こされ得、そして疲労、過労、ストレス、最近の疾患、およびアルコール消費は、この症状を増大させ得る。さらなる情報については、例えば、<http://www.dyspareunia.org/>を参照のこと。

【0029】

性交疼痛症の代表的な対症療法としては、例えば、潤滑物（例えば、卵白、K-Y手術潤滑ゼリー、アストログライド（Astroglide）（登録商標）、レプレン（Replens）（登録商標）など）の使用が挙げられる（例えば、Semmens, Medical Aspects of Human Sexuality, 8:85-86 (1974)；およびFrishmenら、FertilityおよびSterility, 58:630 (1992)を参照のこと）。対症療法が不足である場合、薬物療法が示さ

10

20

30

40

50

れ得る（例えば、Nadelsonら（編）Treatment Interventions in Human Sexuality, Plenum Press, NY（1983）を参照のこと）。

【0030】

（C．間質性膀胱炎）

間質性膀胱炎（IC）は、膀胱壁の慢性炎症に関連した、および膀胱の疼痛および刺激性の排尿（すなわち、日中および／または終夜の頻繁な排尿）によって主に表され得る障害である。さらなる症状としては、尿意促進（時折、疼痛、圧力、または痙攣が伴う）、より低い腹部、尿道、または膣の疼痛、ならびに性交に関連した疼痛が挙げられるが、これらに限定されない。一般的な膀胱炎（これは、細菌により引き起こされ、そして通常、抗生物質によって首尾よく処置される）と異なり、間質性膀胱炎の原因は不明であり、そしてICは、従来の抗生物質療法に応答しない。ICは、任意の年齢、人種、または性別の人間にも発症するが、女性において最も一般的に見られる。さらなる情報については、例えば、Interstitial Cystitis Association, <http://www.ichelp.org/>を参照のこと。

【0031】

現時点では、ICの治癒は存在せず、全ての人について作用する有効な処置もない。多数の処置がICの症状を緩和するようである。このような処置としては、ELMIRON（登録商標）（ペントサンポリスルフェートナトリウム）、抗炎症剤、鎮痙薬、抗ヒスタミン薬、筋肉弛緩薬、および三環系抗うつ薬（例えば、Elavil（登録商標）（アミトリプチリン））の経口投与、膀胱の膨張、DMSO（ジメチルスルホキシド）、CYSTISTAT（登録商標）（ヒアルロン酸）、ヘパリン、硝酸銀、またはクロルパクチン（Clorcompactin）（登録商標）（オキシクロロセンナトリウム）の膀胱への直接注入、経皮電気神経刺激（Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation）、および多数の外科手順が挙げられるが、これらに限定されない。これらの処置は、常に作用するわけではなく、多数の副作用を伴い、そしてしばしば侵襲性である。さらに、症状が消えた場合でさえも、再発が頻繁に観察される。

【0032】

（D．慢性の外陰病変）

慢性の外陰病変は、外陰部の疼痛により特徴付けられる多数の症状をいう。代表的には、外陰部は、非常に感受性であり、軽い圧力でさえも疼痛を伴い得る。外陰部全体または膣への入口を包囲する外陰部の一部分のみ（すなわち、前庭）が、関与し得る。慢性の外陰病変を伴う女性は、赤みまたは過敏の可視領域を伴った外陰部における発疹または鱗状の斑を生じ得るが、また、膣の身体的異常をまったく有していないこともあり得る。慢性の外陰病変に関連したさらなる症状としては、疼痛を伴う貫入、再発性の難治性の膣感染、膣分泌、乾燥、鏡検査を許容できない、腫脹感、骨盤床の痙攣、性衝動の低下、月経困難症などが挙げられるが、これらに限定されない。この状態は、持続性および位置において種々であり、そして疼痛は、連続的または断続的であり得、局所的または散在性であり得る。

【0033】

慢性の外陰病変の正確な原因は不明であり、しかし、神経傷害、皮膚状態または皮膚症が、あるタイプの慢性の外陰病変に関与し得ることが示唆されている。例えば、以前の処置（例えば、レーザー手術）またはコルチコステロイド薬物に対する感受性を含む外的要因もまた影響し得る。

【0034】

慢性の外陰病変のいくつかのサブカテゴリーがあり、これには、開口部周囲の皮膚症（periorificial dermatitis）または外陰部の皮膚症（皮膚状態が関与）、外陰部神経痛または知覚不全の慢性の外陰病変（dysthetic vulvodynia）（神経傷害が関与）、外陰部の膣前庭炎（膣口周囲の領域のみ、または前庭が、関与する）、および周期性外陰部膣炎（カンジダ酵母が関与）が含まれる。慢性の

外陰病変に関するさらなる情報については、例えば、National Vulvodynia Association <http://www.nva.org/>, Interstitial Cystitis Association, <http://www.ichelp.org/>を参照のこと。

【0035】

現在、慢性の外陰病変の治癒は存在しない。症状緩和に対する処置としては、例えば、薬物療法（例えば、三環系抗うつ薬または鎮痙薬）、神経ブロック、インターフェロン、バイオフィードバック、食事制限、およびある場合では、外科的介入が挙げられる。

【0036】

（E．非特異性尿道炎）

非特異性尿道炎（すなわち、尿道の非特異性の疼痛、そう痒または灼熱感）は、女性において最も頻繁に生じる未知の病因の症候群である。医学的検査の際に、これらの女性は、骨盤床手術の既往歴を有さず、間質性膀胱炎を有さず、そして感染も炎症も有さない。しかし、疼痛、そう痒および／または灼熱感覚は排尿の間に生じるが、この疼痛、そう痒または灼熱感覚は、必ずしも排尿の間に制限されない。現在、この障害を処置するための有効な医学的治療は存在しない。

【0037】

（F．女性性的覚醒障害）

女性性的応答は、多重の要因を包含する複雑かつ統合的なプロセスであり、これら要因は、CNSの刺激による、および末梢神経の刺激によるの両方の神経伝達物質媒介の血管および平滑筋の弛緩を包含し、これは、膣分泌液の増大、膣壁のうっ積、ならびに管腔体積、および陰核の長さおよび大きさの増大を生じる。女性性的覚醒を取り巻く事象のカスケードは、とりわけ、関係の問題、心理的状态および社会経済的状态、他の医学的状态、および患者自身の幸福感と密に関連する。

【0038】

女性性的覚醒障害（FSAD）は、十分な性的興奮を獲得または維持することが持続的かつ繰り返し発生的にできないこととして定義され、これは、人格困難を引き起こす。これは、主観的興奮の欠如として、または性器潤滑、膨張、または他の体性応答の欠如として、経験され得る（Bermanら, *Anatomy and Physiology of Female Sexual Function and Dysfunction*, Eur. Urol., 38:20-29 (2000)）。FSADの症状としては、膣分泌液の欠如または減少、陰核および陰唇の感覚および鬱積の減少、および膣平滑筋弛緩の欠如が挙げられるが、これらに限定されない。これらの状態は、心理的障害に対して二次的に生じ得るが、しばしば、医学的变化または身体的変化と関連する。

【0039】

（G．女性性的オルガズム障害）

女性性的オルガズム障害は、十分な性的刺激および覚醒の後にオルガズムを獲得することが持続的かつ繰り返し発生的に困難であること、遅延、または不在として定義され、これは、これは、人格困難を引き起こす。

【0040】

（II．本発明の化合物）

本発明は、上記の尿生殖障害を処置するための方法を提供する。本発明の方法と共に使用するのに適切な化合物は、当該分野で周知であり、そして例えば、GoodmanおよびGilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (9th Ed.), McGraw-Hill, Inc. (1996); *The Merck Index* (12th Ed.), Merck & Co., Inc. (1996); *The Physician's Desk Reference* (49th Ed.), Medical Economics (1995); および *Drug Facts and Comparisons, Facts and Comparisons* (1993) において記載される。

10

20

30

40

50

【0041】

(A. NO 供与体)

好ましい実施形態では、本発明の化合物は、NO 供与体である。一酸化窒素供与体は、種々のNO 供与体（例えば、有機NO 供与体、無機NO 供与体、およびNO 供与体のプロドラッグ形態を含む）のいずれかであり得る。さらなる適切なNO 供与体としては、一酸化窒素を送達する化合物にインビボで代謝され得る化合物（例えば、NO 供与体のプロドラッグ形態、またはバイナリーNO 生成系（例えば、酸性化されたニトレート））、または一酸化窒素の生理学的前駆体として供する化合物（例えば、L-アルギニンおよびL-アルギニンの塩）が挙げられる。NO 供与体は、少なくとも1つの有機ニトレート（硝酸のエステルを含む）を含み得、そして環式化合物または非環式化合物のいずれかであり得る。例えば、適切なNO 供与体としては、ニトログリセリン（NTG）、イソソルビドジニトレート（ISDN）、イソソルビドモノニトレート（ISMN）（イソソルビド2モノニトレート（IS2N）および／またはイソソルビド-5-モノニトレート（IS5N）を含み得る）、エリスリチルテトラニトレート（ETN）、ペンタエリスリトールテトラニトレート（PETN）、エチレングリコールジニトレート、イソプロピルニトレート、グリセリル-1-モノニトレート、グリセリル-1, 2-ジニトレート、グリセリル-1, 3-ジニトレート、ブタン-1, 2, 4-トリオールトリニトレートなどが挙げられる。ニトログリセリンおよび他の有機ニトレート（ISDN、ETN、およびPETNを含む）は、ヒト被験体に対する医療の他の分野での処置における使用について規制当局の許可を受けている。さらなるNO 供与体としては、ニトロプルシドナトリウム、N, O-ジアセチル-N-ヒドロキシ-4-クロロベンゼンスルホンアミド、N^G-ヒドロキシ-L-アルギニン（NOHA）、ヒドロキシグアニジンスルフェート、モルシドミン、3-モルホリノシドノニミン（morpholinonydnonimine）（SIN-1）、（±）-S-ニトロソ-N-アセチルペニシラミン（SNAP）、S-ニトロソグルタチオン（GSNO）、（±）-（E）-エチル-2-[(E)-ヒドロキシイミノ]-5-ニトロ-3-ヘキセンアミド（FK409）、（±）-N-[(E)-4-エチル-3-[(Z)-ヒドロキシイミノ]-5-ニトロ-3-ヘキセン-1-イル]-3-ピリジンカルボキシアミド（FR144420）、および4-ヒドロキシメチル-3-フロキサニカルボキシアミドが挙げられる。さらに、インビボでNOの分解を妨害する化合物が投与され得る。

10

20

30

【0042】

(B. カルシウムチャネル遮断剤)

Ca²⁺ チャネル遮断剤は、細胞外液から細胞へのCa²⁺ の進入を阻害する化合物である。本発明の方法と共に使用するための適切なCa²⁺ チャネル遮断剤としては、ニフェジピン、ニモジピン、フェロジピン（felopidine）、ニカルジピン、イスラジピン、アムロジピン、ジルチアゼム、ベプリジル、ベラパミルなどが挙げられるが、これらに限定されない（例えば、WO98/36733を参照のこと）。L-型Ca²⁺ チャネル遮断剤もまた利用可能である。

【0043】

(C. コリン作動性モジュレーター)

本発明の背景において使用するための他の好ましい化合物としては、コリン作動性モジュレーター（例えば、WO98/36733を参照のこと）が挙げられる。本発明の方法と共に使用するために適切なコリン作動性モジュレーターとしては、アンベノニウム、バタネコール、シサプリド、エドロホニウム、ネオスチグミン、フィゾスチグミン、ピロカルピン、ピリドスチグミン、スクシニルコリン、タクリンなどが挙げられるが、これらに限定されない。神経伝達因子（例えば、アセチルコリン）の放出を終結し得る化合物（例えば、ボツリヌス毒素）もまた、本発明の方法における使用のために適切である。アセチルコリン貯蔵遮断剤およびアセチルコリン小胞輸送遮断剤アセチルコリン貯蔵遮断剤（例えば、ベサミコル（vesamicol）もまた好ましい。ベサミコルは、シナプス前貯蔵小胞におけるアセチルコリンの貯蔵およびこれらの小胞からのアセチルコリンの放出を妨

40

50

害する。

【0044】

(A. α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニストおよび β -アドレナリン作動性レセプターアゴニスト)

本発明の背景において使用するためのさらなる好ましい化合物としては、例えば、 α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニストおよび β -アドレナリン作動性レセプターアゴニストが挙げられる。適切な α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニストとしては、例えば、 α_1 -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト、 α_2 -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニストおよび他の非特異的 α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニストが挙げられる。好ましい α_1 -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニストとしては、プラゾシン、ドキサゾシン、フェノキシベンザミン、フェントラミン、テラゾシン、トラゾリンなどが挙げられるが、これらに限定されず、そしてGoodmanおよびGilman, 「The Pharmaceutical Basis of Therapeutics」9th Edition, Hardmanら(編), McGraw-Hill (1996)に記載される。適切な α_2 -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニストとしては、ヨヒンビンが挙げられるが、これに限定されず、そしてまた、GoodmanおよびGilman, 「The Pharmaceutical Basis of Therapeutics」9th Edition, Hardmanら(編), McGraw-Hill (1996)に記載される。他の適切なアンタゴニストは、 α_2 -アドレナリン作動性アンタゴニストであり、例えば、シナプス後 α_2 -アドレナリン作動性アンタゴニストが挙げられる。これらのシナプス後 α_2 -アドレナリン作動性アンタゴニストとしては、イミロキサン、ARC239ジヒドロクロリド、およびそれらの他の薬学的に受容可能な塩が挙げられるが、これらに限定されない。ARC239ジヒドロクロリドは、2-[2-(4-(2-メトキシフェニル)ピペラジン-1-イル)エチル]-4, 4-ジメチル-1, 3-(2H, 4H)-イソキノリドンジヒドロクロリドである。他の適切なシナプス後 α_2 -アドレナリン作動性アンタゴニストとしては、イダゾキサン、ライオルシン、エファロキサン、ミアンセリン、およびミトラザピン(mirtazapine)が挙げられるが、これらに限定されない。これらのうち、ミアンセリンおよびミトラザピンが特に好ましい。

【0045】

本発明の方法と共に使用するために適切な β -アドレナリン作動性レセプターアゴニストとしては、 β_1 -アドレナリン作動性レセプターアゴニスト、 β_2 -アドレナリン作動性レセプターアゴニスト、 β_3 -アドレナリン作動性アゴニスト、および他の非特異性 β -アドレナリン作動性レセプターアゴニストが挙げられるが、これらに限定されない。好ましい実施形態では、 β -アドレナリン作動性レセプターアゴニストは、 β_2 -アドレナリン作動性レセプターアゴニストまたは β_3 -アドレナリン作動性レセプターアゴニストである。本発明の方法と共に使用するために適切な β -アドレナリン作動性レセプターアゴニストの例としては、アルブテロール、ビオルテロール、サルブタモール、テルブタリン、メタプロテレノール、プロカテロール、サルメテロール、クレンブテロール、イソプロテレノール、ジントロール、BRL37344、CL316243、CGP12177A、GS332、L-757793、L-760087、L-764646、およびL-766892などが挙げられるが、これらに限定されない(例えば、GoodmanおよびGilman、前出を参照のこと)。

【0046】

(E. ホスホジエステラーゼインヒビター)

別の好ましい実施形態では、化合物は、ホスホジエステラーゼインヒビターである。環式ヌクレオチド第二メッセンジャー(cAMPおよびcGMP)は、シグナル伝達および生理学的応答の調節において中心的な役割を果たす。それらの細胞内レベルは、環式ヌクレオチドホスホジエステラーゼ(PDE)酵素の複合スーパーファミリーによって制御される。ホスホジエステラーゼ(PDE)のインヒビターは、酵素とのアロステリック相互作用

10

20

30

40

50

または酵素の活性部位への結合を介して活性化または抑制のいずれかを行い得る因子である。PDEファミリーは、少なくとも19の異なる遺伝子および少なくとも11のPDEイソ酵素ファミリーを含み、50を超えるイソ酵素がこれまで同定されている。PDEは、(a)基質特異性、すなわち、cGMP特異性PDE、cAMP特異性PDE、または非特異性PDEであるか、(b)組織分布、細胞分布、またはさらには亜細胞分布、および(c)別のアロステリックアクチベーターまたはインヒビターによる調節によって区別される。PDEインヒビターは、非特異性PDEインヒビターおよび特異性PDEインヒビター(単一のタイプのホスホジエステラーゼを阻害するインヒビターであって、他のホスホジエステラーゼに対する効果を(たとえあったとしても)ほとんど有しないインヒビターである)の両方を含む。さらに他の有用なPDEインヒビターは、二重選択性PDEインヒビター(例えば、PDE III/IVインヒビターまたはPDE II/IVインヒビター)である。以下に、本発明の方法に有用である種々のPDEインヒビターを記載する表を示す。

10

【0047】

【表1】

イソ酵素ファミリー	調節特性	選択インヒビター
I	Ca ²⁺ 、カルモジュリン調節 cGおよびcA加水分解について異なるKm値を有する	ビンボセチン
III	CG阻害cA加水分解;cAおよびcGについて低Km	ミルリノン、 アムリノン、 ピモベンダン、 シロスタミド、 エノキシモン、 ベルオキシモン、 ベサリノン
IV	cA加水分解について低Km	ロリプラム; RO-20-1724
V	cG特異的加水分解について高および低Kmアイソフォーム	ザプリナスト; ジピリダモル

20

30

1つの実施形態において、PDEインヒビターは、PDE Vインヒビターである。有用なホスホジエステラーゼV型インヒビターとしては、例えば、シアリス(cialis)、タナダフィル(tanadafil)、ザプリナスト(zaprinast)、MBCQ、MY-5445、ジピリダモールおよびシルデナフィル(sildenafil)が挙げられる。別の実施形態において、この組成物は、ホスホジエステラーゼII型(PDE II)インヒビター(例えば、EHNA)を含む。なお別の実施形態において、この組成物は、ホスホジエステラーゼIV型(PDE IV)インヒビターを含む。適切なホスホジエステラーゼIV型インヒビターとしては、限定しないが、ロフルミラスト(roflumilast)、アリフロ(ariflo)(SB207499)、RP73401、CDP840、ロリプラム、RO-20-1724、およびLAS31025が挙げられる。なお別の実施形態において、ホスホジエステラーゼインヒビターは、2重選択的ホスホジエステラーゼインヒビター(例えば、PDE III/IVインヒビター(例え

40

50

ば、ザルダベリン (zardaverine)) である。

【0048】

別の実施形態において、PDEインヒビターは、PDE I Vアイソザイムファミリー、またはcAMP特異的およびロリプラム感受性PDE（これらは、cAMPを優先的に加水分解する）である。

【0049】

なお別の実施形態において、この組成物は、非特異的ホスホジエステラーゼインヒビターである薬剤を含む。適切な非特異的ホスホジエステラーゼインヒビターとしては、限定しないが、テオブロミン、ダイフィリン、IBM X、テオフィリン、アミノフィリン、ペントキシフィリン、パパベリン、カフェインおよび他のメチルキサンチン誘導体が挙げられる。 10

【0050】

(F. cAMP依存性タンパク質キナーゼアクチベーター)

他の好ましい実施形態において、本明細書中に記載される障害を処置するために使用される化合物は、cAMP依存性タンパク質キナーゼアクチベーターである。cAMP依存性タンパク質キナーゼアクチベーターの例としては、cAMP模倣物または2重cGMP/cAMP依存性タンパク質キナーゼアクチベーターが挙げられる。適切なcAMP模倣物またはアナログとしては、cAMPと構造的に類似し、そして類似の機能（例えば、cAMPのような活性）を有する化合物が挙げられる。適切なcAMP模倣物の例としては、限定しないが、8-ブロモ-cAMP、ジブチル-cAMP、Rp-cAMPSおよびSp-cAMPSが挙げられ、そして有用な2重アクチベーターとしては、例えば、Sp-8-pCPT-cGMP S、Sp-8-ブロモ-cGMP Sおよび8-CPT-cAMPのような化合物が挙げられる。 20

【0051】

(G. スーパーオキシドスカベンジャー)

別の局面において、本発明の組成物および方法で使用される化合物は、スーパーオキシドアニオン (O_2^-) スカベンジャーである。スーパーオキシドは、NOと反応し得、その生物学的効果を劇的に減少させ得る。従って、スーパーオキシドアニオンを除去する薬剤は、NOの効果を増強し得る。スーパーオキシドスカベンジャーの例としては、限定しないが、外因性のMnまたはCu/Znスーパーオキシドジスムターゼ (SOD) または低分子SOD模倣物（例えば、Mn (III) テトラ (4-安息香酸) ポルフィリンクロライド (MnTBAP) およびM40403）が挙げられる（例えば、Salveminiら、Science, 286 (5438) : 304-306 (1999) を参照のこと）。 30

【0052】

(H. カリウムチャネルアクチベーター)

別の局面において、本発明は、カリウムチャネルアクチベーターを含む薬学的組成物を提供する。1つの実施形態において、カリウムチャネルアクチベーターは、ATP感受性カリウムチャネルアクチベーターである。ATP感受性Kチャネルを活性化する合成化合物は、平滑筋弛緩薬である。このような化合物としては、限定しないが、ミノキシジル、ミノキシジルスルフェート、ピノシジル (pinocidil)、ジアゾキシド、レブクロモカリム (levcromokalim)、クロモカリウム (cromokalim)、など（例えば、Whiteら、Eur. J. Pharmacol., 357: 41-51 (1998) を参照のこと）。さらに適切なATP感受性カリウムチャネルアクチベーターは、例えば、Bristolら、「Annual Reports in Medicinal Chemistry」, 29巻, 8章, 73-82頁, Academic Press (1991) に見出され得る。別の実施形態において、カリウムチャネルアクチベーターは、Maxi-Kチャネルアクチベーターである。Maxi-Kチャネルのアクチベーターの例としては、限定しないが、エストロゲン様化合物（例えば、エストラジオール (Valverdeら、SCIENCE, 285: 1929-1931 を参照のこと) 40 50

))が挙げられる。

【0053】

(I. エストロゲン様化合物)

別の局面において、本発明は、エストロゲン様化合物を含む薬学的組成物を提供する。エストロゲン様化合物としては、エストロゲンレセプターに結合し、そのアゴニストとして作用する化合物が挙げられる。エストロゲン様化合物としては、限定しないが、 $17-\beta$ -エストラジオール、エストロン、メストラノール、エストラジオールバレレート、エストラジオールジピオネート (dypionate)、エチニルエストロジル (estrodil)、キネストロール、エストロンスルフェート、植物エストロゲン (例えば、フラボン、イソフラボン (例えば、ゲニステイン)、レスベルラトロール (resveratrol)、クメスタン (coumestran) 誘導体、他の合成エストロゲン様化合物 (殺虫薬 (例えば、 p, p' -DDT)、可塑剤 (例えば、ビスフェノール A)、および種々の他の工業化化合物 (例えば、ポリ塩素化ビフェニル) (例えば、Goodman and Gilman, 上記、を参照のこと)。

10

【0054】

(J. テストステロン様化合物)

別の局面において、本発明は、テストステロン様化合物を含む薬学的組成物を提供する。テストステロン様化合物としては、テストステロンレセプターに結合し、そしてそのアゴニストとして作用する化合物が挙げられる。テストステロン様化合物としては、限定しないが、テストステロン、テストステロンプロピオネート、テストステロンエナテート (enantate)、テストステロンシピオネート (cypionate)、テストステロンウンデセノエート、ジヒドロテストステロン、ダナゾール、フルオキシメステロン、メチルテストステロン、オキサンドロロン、DHEAおよびチボロン (tibolone) (例えば、GoodmanおよびGilman, 上記、を参照のこと)が挙げられる。

20

【0055】

(K. ベンゾジアゼピン)

別の局面において、本発明は、ベンゾジアゼピンを含む薬学的組成物を提供する。適切なベンゾジアゼピンとしては、限定しないが、アルプラゾラム、プロチゾラム、クロルジアゼポキシド、クロバザム、クロナゼパム、クロラゼパート (chlorazepate)、デモキセパム (demoxepam)、ジアゼパム、エスタゾラム、フルマゼニル、フルラゼパム、ハラゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム、ニトラゼパム、ノルダゼパム、オキサゼパム、プラゼパム、クアゼパム、テマゼパム、およびトリアゾラム (例えば、GoodmanおよびGilman, 上記、を参照のこと)が挙げられる。

30

【0056】

(L. アドレナリン作動神経インヒビター)

別の局面において、本発明の化合物は、アドレナリン作動神経を阻害する化合物である。アドレナリン作動神経インヒビターとしては、交感神経終端を破壊する化合物 (例えば、 $6-\text{ヒドロキシドーパミン}$ およびそのアナログ (例えば、GoodmanおよびGilman, 上記、を参照のこと))が挙げられる。アドレナリン作動神経インヒビターとしてはまた、ノルエピネフリン貯蔵を枯渇させる (ノルエピネフリン生合成を阻害するかまたは貯蔵を枯渇させるかのいずれかによる) 化合物、およびノルエピネフリン放出を阻害する化合物が挙げられる。ノルエピネフリン生合成を阻害する化合物としては、限定しないが、 α -メチルチロシンが挙げられる。ノルエピネフリン貯蔵を枯渇させる化合物としては、限定しないが、レセルピン、グアネチジンおよびブレチリウムが挙げられる。ノルエピネフリン放出を阻害する化合物としては、限定しないが、クロニジンおよび他の α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニストが挙げられる。交感神経終端を破壊剤の例としては、限定しないが、 α_2 -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニストが挙げられる。

40

【0057】

(M. 下痢止め剤)

50

別の局面において、本発明の化合物は、下痢止め剤である。適切な下痢止め剤の例としては、限定しないが、ジフェノキシシレート、ロペラミド、ビスマスサブサリチレート、オクトレオチドなど（例えば、GoodmanおよびGilman、上記、を参照のこと）が挙げられる。

【0058】

（N. HMG-C o Aレダクターゼインヒビター）

別の局面において、本発明の化合物は、HMG-C o Aレダクターゼインヒビターである。HMG-C o Aレダクターゼインヒビターの例としては、限定しないが、メバスタチン、ロバスタチン、シンバスタチン、プラバスタチン、セリバスタチン（cerivastatin）、ダルバスタチン（dalvastatin）、アトラバスタチン（atorvastatin）、フルバスタチン（fluvastatin）などが挙げられる（例えば、GoodmanおよびGilman、上記、を参照のこと）。

10

【0059】

（O. 平滑筋弛緩剤）

他の実施形態において、本発明の化合物は、平滑筋弛緩剤（例えば、ヒドララジン、パパベリン、チロプラミド（tiropramide）、シ克蘭デレート、イソクスプリンおよびナイリドリンがある。

【0060】

（P. アデノシンレセプターモジュレーター）

別の局面において、本発明は、アデノシンレセプターモジュレーターを、単独または別の薬剤とともに、のいずれかで含む、尿生殖路障害の処置のための組成物を提供する。これらの組成物の使用のための方法もまた、提供される。1つの群の実施形態において、アデノシンレセプターモジュレーターは、単独で使用される。別の群の実施形態において、アデノシンレセプターモジュレーターは、少なくとも1つの他の尿生殖器筋肉弛緩剤と組み合わせられる。他の実施形態において、本発明の化合物は、メチルキサンチンのようなアデノシンレセプターモジュレーターである。アデノシンレセプターモジュレーターの例としては、テオフィリンおよびダイフィリンが挙げられる。他の例について、GoodmanおよびGilman、上記、を参照のこと。好ましい薬剤は、単一の薬剤または上記組み合わせの組成物を参照して記載される薬剤から選択される。

20

【0061】

テオフィリン（植物由来のメチルキサンチン）は、数十年間、気管支喘息の処置のために使用されている。テオフィリンは、実験的にスパスモゲンと接触されているか、または臨床的に喘息において、平滑筋（特に、気管支筋肉）を弛緩させる。メチルキサンチンが誘導する生理学および薬理学的効果の提案される機構は、以下である：1）ホスホジエステラーゼの阻害、それによる、細胞内サイクリックAMPの増加、2）細胞内カルシウム濃度に対する直接的効果、3）細胞膜過分極を介する細胞内カルシウム濃度に対する間接的効果、4）細胞内カルシウムの脱共役が筋肉収縮エレメントとともに増加する、および5）アデノシンレセプターの拮抗作用。

30

【0062】

関連化合物（すなわち、ダイフィリン）は、好ましいアデノシンレセプターモジュレーターである。この化合物は、肝臓によって代謝されず、そして腎臓によって未変化で排泄され、従って、その薬物動態および血漿レベルは、喫煙、年齢、うっ血性心不全、または肝臓機能に影響する他の薬物の使用のような、肝臓酵素に影響する因子から独立する。

40

【0063】

（Q. アデニルシクラーゼアクチベーター）

別の局面において、本発明は、アデニルシクラーゼアクチベーターを、単独でまたは本明細書中に記載される他の化合物または薬剤とともに、のいずれかで含む組成物を提供する。アデニルシクラーゼアクチベーターフォルスコリンが好ましい。アデニルシクラーゼアクチベーターの他の例としては、限定しないが、N6, O2'-ジブチルル-cAMP、8-クロロ-cAMP、およびアデノシン3', 5'-サイクリックモノホスホロ

50

チオエートの R p - ジアステレオマー、および関連アナログ（例えば、R p - 8 - ブロモ - アデノシン 3' , 5' - サイクリックモノホスホロチオエート）、ならびにフォルスコリンの誘導体（コルホルシンドロペート（colforsin darpate）塩酸塩を含む）が挙げられる。

【0064】

（R．エンドセリンレセプターアンタゴニスト）

別の局面において、本発明は、エンドセリンレセプターアンタゴニストを、単独でまたは本明細書中に記載される他の化合物または薬剤とともに、のいずれかで含む組成物を提供する。エンドセリンレセプターアンタゴニストの例としては、限定しないが、以下が挙げられる：BE 1827B、JKC-301、JKC-302、BQ-610、W-73 10
38A、IRL-1038、LRL-1620、ボセタン（basetan）、ABT 627、Ro 48-5695、Ro 61-1790、テソセンタン（tesosentan）（Ro 61-0612、ZD1611、BMS187308、BMS-182874、BMS-193884、シタクセンタン（sitaxsentan）（TBC 11251）、TBC 2576、TBC 3214、TBC-10950、ABT-627、アントラセンタン（atrasentan）、A-192621、A-308165、A-216546、CI-1020、EMD 122946、J-104132（L753037）、LU 127043、LU 135252、LU 302872、TAK-044（69）、SB 209670、SB 234551、SB 247083、ATZ1993、PABSA、L-749, 329、RPR111723、RPR11 20
801A、PD 164800、PD 180988（CI1034）、IRL 3630、IRL 2500、およびこれらの誘導体（Doherty, Annual Reports in Medicinal Chemistry, 35巻, 73-82頁, Academic Press, 2000を参照のこと）。他のエテンシルホンアミド誘導体（エンドセリンレセプターアンタゴニストであり、そして本発明の方法において有用である）は、Haradaら、Chem. Pharm. Bull., 49（12）：1593-1603（2001）によって開示される。

【0065】

（S．ビスホスホネート）

別の局面において、本発明は、ビスホスホネートを、単独でまたは他の薬剤とともに、の 30
いずれかで含む組成物を提供する。本発明の方法における使用に適切な、適切なビスホスホネートとしては、限定しないが、アレンドロン酸ナトリウム（alendronate sodium）（Fosamax）、パミドロン酸二ナトリウム（Aredia）、エチドロン酸二ナトリウム（Ididronel）などが挙げられる。

【0066】

（T．cGMP依存性プロテインキナーゼアクチベーター）

別の局面において、本発明は、cGMP依存性プロテインキナーゼアクチベーターを、単独でまたは本明細書中に記載される他の薬剤とともに、のいずれかで含む組成物を提供する。適切なcGMP依存性プロテインキナーゼアクチベーターとしては、限定しないが、cGMP模倣物または二重cGMP/cAMP依存性プロテインキナーゼアクチベーター 40
が挙げられる。適切なcGMP模倣物またはアナログとしては、cGMPに構造的に類似し、そして類似の機能（例えば、cGMPのような活性）を有する化合物が挙げられる。適切なcGMP模倣物の例としては、限定しないが、8-ブロモ-cGMP、ジブチリル-cGMP、Rp-cGMPs、およびSp-cGMPsが挙げられ、そして有用な二重アクチベーターとしては、例えば、Sp-8-pCPT-cGMPs、Sp-8-ブロモ-cGMPsおよび8-CPT-cAMPのような化合物が挙げられる。

【0067】

（III．薬学的組成物および投与）

本発明はまた、本明細書中に記載される化合物（例えば、NO供与体、カルシウムチャネルブロッカー、コリン作動性モジュレーター、α-アドレナリン作動性レセプターアンタ 50

ゴニスト、 β -アドレナリン作動性レセプターアゴニスト、ホスホジエステラーゼインヒビター、cAMP依存性プロテインキナーゼアクチベーター（例えば、cAMP模倣物）、スーパーオキシドスカベンジャー、カリウムチャンネルアクチベーター、エストロゲン様化合物、テストステロン様化合物、ベンゾジアゼピン、アドレナリン作動性神経インヒビター、下痢止め剤、HMG-CoAレダクターゼインヒビター、平滑筋弛緩薬、アデノシンレセプターモジュレーター、アデニリルシクラーゼアクチベーター、エンドセリンレセプターアンタゴニスト、ビスホスホネートおよびcGMP依存性プロテインキナーゼアクチベーター（例えば、cGMP模倣物）をそれが必要な患者に投与するための薬学的組成物を提供する。本発明の文脈において、用語「患者」とは、本発明の化合物が投与され得る被験体をいう。好ましくは、患者は、哺乳動物（例えば、齧歯類、霊長類またはヒト）である。患者がヒトである場合、ヒトは、男または女のいずれかであり得る。患者は、疾患に罹患し得るか、または検出可能な疾患がなくあり得、本発明の化合物および組成物が予防的に投与される。本発明の組成物は、尿生殖障害（例えば、例えば、腔瘻、性交疼痛症、慢性の外陰病変（外陰部の腔前庭炎を含む）、間質性膀胱炎、非特異性尿道炎（すなわち、非特異性疼痛および／または尿路の灼熱感）のような種々の尿生殖障害）を有する患者、あるいは例えば、女性性的覚醒障害および女性性的オルガズム障害のような性機能障害に罹患する患者に投与され得る。

10

【0068】

当業者は、適切な処方物が、用いられる送達の形態に依存し、そしてこのような形態のすべてが本発明によって意図されることを理解する。さらに、ある実施形態では、薬剤の組み合わせが単一処方物中で使用されるが、他の実施形態では、薬剤は、別個に処方されるが組み合わせてまたは続けて投与される。以下の考察において、単一薬剤の組成物は、2つ以上の薬剤の組成物を包含することが理解される。なおさらに、異なる投与経路によって薬剤が別個または続けて投与される、異なる処方物が、これらの実施形態のために使用され得る。

20

【0069】

本発明の化合物は、種々の経路（例えば、予防的および／または治療的処置のために、全身もしくは局所送達のために、または好ましくは、（例えば、尿道または生殖管へのような）局所投与のために、経口、静脈内、筋内、皮下、経口、肺、経皮、鼻内、子宮頸部、膣内、舌下、肛門直腸、尿道を含む）のいずれかを用いて投与されるように処方され得る。本発明の化合物はまた、膀胱への注入によって投与され得る。

30

【0070】

本発明の化合物は、治療的および／または予防的投与のために種々の組成物に取り込まれ得る。本発明における使用のための多数の適切な処方物は、Remington, Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th ed. (1985); および Dermatological Formulations: Percutaneous absorption, Barry (編), Marcel Dekker Inc. (1983) において見出される。さらに、薬物送達についての方法の簡潔な概要については、Langer, Science, 249: 1527-1533 (1990) を参照のこと。本明細書中に記載の薬学的組成物は、当業者に公知である様式で、すなわち、従来の混合、溶解、磨り潰し、乳化、カプセル化、包括、または凍結乾燥プロセスによって、製造され得る。本発明の方法および賦形剤は例示であって、いかなるようにも限定されないことが理解される。

40

【0071】

(A. 局所処方物)

以上のように、本発明は、尿生殖障害を処置するため、および哺乳動物（ヒトを含む）の痙攣を処置するために有用な局所組成物を提供する。これは、膣の筋系の収縮を減少させる有効量の化合物および薬学的に受容可能キャリアを含む。本発明の局所組成物において有用な化合物は、NO供与体、カルシウムチャンネル遮断剤、コリン作動性モジュレーター

50

、 α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト、 β -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト、ホスホジエステラーゼインヒビター、cAMP依存性プロテインキナーゼアクチベーター（例えば、cAMP模倣物）、スーパーオキシドスカベンジャー、カリウムチャンネルアクチベーター、エストロゲン様化合物、テストステロン様化合物、ベンゾジアゼピン、アドレナリン作動性神経インヒビター、下痢止め剤、HMG-CoAレダクターゼインヒビター、平滑筋弛緩薬、アデノシンレセプターモジュレーター、アデニリルシクラーゼアクチベーター、エンドセリンレセプターアンタゴニスト、ビスホスホネート、およびcGMP依存性プロテインキナーゼアクチベーター（例えば、cGMP模倣物）が挙げられるが、これらに限定されない。

【0072】

関連の実施形態では、本発明は、単位投薬量当たり、上記にて提供された化合物または組み合わせの、このような処置を必要とする被験体において尿生殖障害を処置するために有効である量を含む、単位投薬形態の局部薬学的組成物を提供する。代表的には、化合物は、薬学的に受容可能なキャリアと組み合わせられる。このような組成物は、尿生殖障害と関連した疼痛（例えば、膣の疼痛、下方の腹部の疼痛、尿管の疼痛、外陰部の疼痛、性交と関連した疼痛）を処置または減少させるため、ならびに膣（特に、膣の下から3分の1の箇所）の筋系の痙攣を処置するために有用である。本発明の局部組成物はまた、膣の筋系の痙攣と関連した状態（膣痙および性交疼痛症を含む）を処置するために有用である。さらに、本明細書中に記載の局部組成物は、膣の下から3分の1の筋系を弛緩し、そして婦人科検査、器具の挿入、および手順（例えば、手術）の前、間、および後の疼痛を減少させるために有用である。

10

20

【0073】

本発明の化合物の局部投与のための投薬形態としては、散剤、噴霧剤、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル剤、溶液、パッチ、坐薬、およびリポソーム調製物が挙げられる。投薬形態は、尿生殖領域への活性成分の持続的放出のために粘膜付着性ポリマーを用いて処方され得る。活性化合物は、薬学的に受容可能なキャリアと、および必要であり得る任意の保存剤、緩衝液、または推進薬（propellants）と滅菌条件下で混合され得る。局部調製物は、目的の化合物を、乾燥粉末、液体、クリーム、およびエアロゾル状の局部処方物において一般に用いられる、従来の薬学的希釈剤およびキャリアと組み合わせることにより調製され得る。軟膏およびクリームは、例えば、適切な濃化剤およびゲル化剤の添加と共に、水性基剤または油性基剤を用いて処方され得る。このような基剤は、水および／または油（例えば、液体パラフィンまたは植物油（例えば、落花生油またはヒマシ油））を含み得る。基剤の性質に従って使用され得る濃化剤は、軟性パラフィン、ステアリン酸アルミニウム、セトステアリルアルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、羊毛脂、硬化ラノリン、蜜ろうなどが挙げられる。ローション剤は、水性または油性基剤を用いて処方され得、そして一般に、以下の1つ以上もまた含む：安定剤、乳化剤、分散剤、懸濁剤、濃化剤、着色剤、香料など。散剤は、任意の適切な粉末基剤（例えば、滑石、ラクトース、デンプンなど）を用いて形成され得る。ドロップは、1つ以上の分散剤、懸濁剤、溶解剤などをも含む水性基剤または非水性基剤を用いて処方され得る。

30

40

【0074】

軟膏、ペースト、クリーム、およびゲル剤もまた、賦形剤（例えば、動物および植物の脂、油、ろう、パラフィン、デンプン、トラガカント、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト、珪酸、滑石および酸化亜鉛、またはそれらの混合物）を含み得る。散剤および噴霧剤もまた、賦形剤（例えば、ラクトース、滑石、珪酸、水酸化アルミニウム、珪酸カルシウム、およびポリアミド粉末、またはこれらの物質の混合物）を含み得る。噴霧剤はさらに、慣用の推進薬（例えば、クロロフルオロ炭化水素および揮発性未置換炭化水素（例えば、ブタンおよびプロパン））を含み得る。

【0075】

代表的な組成物としては、以下の第一の薬理学的化合物の1つ以上：NO供与体、カルシ

50

ウムチャンネル遮断剤、コリン作動性モジュレーター、 α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト、 β -アドレナリン作動性レセプターアゴニスト、ホスホジエステラーゼインヒビター、cAMP依存性プロテインキナーゼアクチベーター（例えば、cAMP模倣物）、スーパーオキシドスカベンジャー、カリウムチャンネルアクチベーター、エストロゲン様化合物、テストステロン様化合物、ベンゾジアゼピン、アドレナリン作動性神経インヒビター、下痢止め剤、HMG-CoAレダクターゼインヒビター、平滑筋弛緩薬、アデノシンレセプターモジュレーター、アデニリルシクラーゼアクチベーター、エンドセリンレセプターアンタゴニスト、ビスホスホネート、およびcGMP依存性プロテインキナーゼアクチベーター（例えば、cGMP模倣物）を、薬学的に受容可能なキャリアおよび少なくとも1つの以下の第二の薬理学的因子：局所麻酔薬（例えば、リドカイン、プリロカインなど）、局所抗炎症剤（例えば、ナプロキセン、プラモキシカム（pramoxi cam）など）、コルチコステロイド（例えば、コルチゾン、ヒドロコルチゾンなど）、鎮痒剤（例えば、ロペラミド、ジフィレンオキサレート（diphylenoxalate）など）、二価および三価金属イオン（例えば、マンガン、カルシウム、ストロンチウム、ニッケル、ランタン、セリウム、亜鉛など）を含む末梢感覚神経の活性化を妨害する薬剤、鎮痛薬、酵母ベースの産物（例えば、凍結乾燥酵母、酵母抽出物など）、再上皮形成を促進することが知られている成長促進剤および／または創傷治癒促進剤（例えば、血小板由来増殖因子（PDGF）、インターロイキン-11（IL-11）など）、抗微生物剤（例えば、ネオスポリン、ポリミキシンBスルフェート、亜鉛バシトラシンなど）、粘膜炎着剤（例えば、セルロース誘導体など）、細胞保護剤（例えば、コロイドビスマス、ミソプロストール、スクラルファートなど）（GoodmanおよびGilman, The Pharmacological Basis of Therapeutics、前出にて定義される）またはメントールと組み合わせて含む局部組成物が挙げられる。少なくとも1つの第一の薬理学的化合物は、代表的には、第一の医学的状态（1つまたは複数）（例えば、尿生殖疾患または伴う疼痛）の処置に有効な単位投薬形態の組成物中に存在する。少なくとも1つの第二の薬理学的化合物は、代表的には、第二の医学的状态（1つまたは複数）、または第一の医学的状态（1つまたは複数）と関連したまたはそれから生じる状態（1つまたは複数）、症状（1つまたは複数）もしくは影響（1つまたは複数）の処置に有効な単位投薬形態の組成物中に存在する。

【0076】

局部薬学的組成物はまた、1つ以上の保存剤または静菌剤（例えば、ヒドロキシ安息香酸メチル、ヒドロキシ安息香酸プロピル、クロロクレゾール、塩化ベンザルコニウムなど）を含み得る。局部薬学的組成物はまた、他の活性成分（例えば、抗微生物剤（特に抗生物質）、麻酔薬、鎮痛薬、および抗利尿薬）を含み得る。

【0077】

局部処方物の1つの例は、75%（w/w）白色ワセリンUSP、4%（w/w）パラフィンろうUSP/NF、ラノリン14%（w/w）、2%セスキオレイン酸ソルビタンNF、4%プロピレングリコールUSP、および1%本発明の化合物を含む。

【0078】

特定の化合物の投薬量は、当業者に周知の多くの要因に依存する。例えば、個々の化合物；処置される状態；レシピエント患者の年齢、体重、および臨床状態；ならびに臨床家または治療を実施する医師の経験および判断。化合物の有効量は、症状の主観的な緩和または臨床家または他の有資格監視者により客観的に同定可能な改善のいずれかを提供する量である。投薬量範囲は、用いる化合物、投与経路、および個々の化合物の効力によって変動する。

【0079】

（B. 持続送達処方物または制御送達処方物）

さらに他の実施形態では、本発明は、尿生殖障害を処置するために、1つ以上の上述の薬理学的化合物、および薬学的に受容可能なキャリアを含む、局所的な徐放性（sustained and prolonged release）の薬学的組成物を提供する。

このような組成物は、このような尿生殖障害の処置において、およびそれらに関連した疼痛の制御および減少において有用である。このような組成物は、尿生殖障害の処置において、およびそれらに関連した疼痛の制御および緩和において有効である、1つ以上の個々の活性因子（1つまたは複数）（例えば、NO供与体、カルシウムチャネル遮断剤、コリン作動性モジュレーター、 α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト、 β -アドレナリン作動性レセプターアゴニスト、ホスホジエステラーゼインヒビター、cAMP依存性プロテインキナーゼアクチベーター、スーパーオキシドスカベンジャー、カリウムチャネルアクチベーター、エストロゲン様化合物、テストステロン様化合物、ベンゾジアゼピン、アドレナリン作動性神経インヒビター、下痢止め剤、HMG-CoAレダクターゼインヒビター、平滑筋弛緩薬、アデノシンレセプターモジュレーター、アデニリルシクラーゼアクチベーター、cAMP模倣物、エンドセリンレセプターアンタゴニスト、ビスホスホネート、およびcGMP依存性プロテインキナーゼアクチベーター、cGMP模倣物）の単位投薬量を含み得る。好ましくは、組成物は、このような処置を必要とする被験体に単位投薬形態で投与される。局所的な徐放性組成物は、代表的に、1) 親水性基剤（hydrophilic base）中の吸収剤；2) 疎水性基剤（hydrophobic base）中の吸収剤；および3) 適切なビヒクル中に分散された吸収性マトリックスを含むコーティングビーズを含む、改変体である。尿生殖障害を処置する方法であって、このような処置を必要とする被験体の適切な尿生殖領域にこのような組成物の有効量（例えば、単位投薬形態で）を局部投与する工程を包含する方法もまた提供される。

10

【0080】

20

本発明のこのような親水性の組成物および調製物は、本発明の化合物、およびポリマー（例えば、セルロース（メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなど）、高分子量ポリエチレングリコール、メタクリル酸-アクリル酸エマルジョン、ヒドロゲル、カルボポリ（carbopol）、エチル酢酸ビニルコポリマー、またはポリエステルなど）を含み、目的の化合物をポリマーに結合させる。次いで、化合物-ポリマーマトリックスが親水性ビヒクル中に分散されて、半固形物が形成される。適切な尿生殖領域（例えば、膣または尿道）へのこのような親水性組成物の投与後、半固形組成物中の水が吸着され、そして活性成分（すなわち、薬学的化合物）を有するポリマーマトリックスは、それが適用された領域においてコーティングとして残存する。次いで、この薬学的化合物が、このコーティングから緩慢に放出される。

30

【0081】

本発明の疎水性の組成物および調製物は、親水性調製物において使用されるのと類似のポリマーを用いるが、ポリマー/化合物マトリックスは、疎水性組成物および調製物中でビヒクル（例えば、可塑性基剤（plastic base））中に分散される。可塑性基剤は、薬学的化合物を部分的にのみ溶解する鉱油基剤である。半固形状組成物は、組成物が適用された尿生殖領域（例えば、膣または尿道のような）上に薄層コーティングを形成し、そして活性化合物を緩慢に放出する。この持続性作用は、主にビヒクル中の活性成分の溶解度によって制御される。

【0082】

本発明はまた、本発明の化合物または化合物の組み合わせを、ポリエチレングリコール、充填剤、結合剤、および他の賦形剤と混合したセルロース材上にまず吸収させることにより生成されるコーティングビーズを提供する。次いで、得られるマトリックスが押し出しされ、そして球体化（例えば、球体に作製するプロセス）されて、小ビーズを作製する。次いで、このビーズは、1つ以上の適切な材料（例えば、メタクリル酸-アクリル酸ポリマー、ポリウレタン、エチル酢酸ビニルコポリマー、ポリエステル、シラスティックなど）で適切な厚さにコーティングされる。ビーズ上のコーティングは、コアビーズからの化合物の放出を調節する速度制御膜として作用する。

40

【0083】

他の実施形態において、本発明は、経口投与に適切な薬学的組成物を提供し、これは、単位投薬量当たり、NO供与体、カルシウムチャネルブロッカー、コリン作動性モジュレー

50

ター、 α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト、 β -アドレナリン作動性レセプターアゴニスト、ホスホジエステラーゼインヒビター、cAMP依存性プロテインキナーゼアクチベーター、スーパーオキシドスカベンジャー、カリウムチャネルアクチベーター、エストロゲン様化合物、テストステロン様化合物、ベンゾジアゼピン、アドレナリン作動性神経インヒビター、下痢止め剤、HMG-CoAレダクターゼインヒビター、平滑筋弛緩薬、アデノシンレセプターモジュレーター、アデニリルシクラーゼアクチベーター、cAMP模倣物、エンドセリンレセプターアンタゴニスト、ビスホスホネート、cGMP依存性プロテインキナーゼアクチベーター、cGMP模倣物および薬学的に受容可能なキャリアを含む単位投薬形態で提供される。このような組成物は、上記の障害および状態を含む尿生殖障害を処置するために有用である。

10

【0084】

頬膜への送達のために、代表的には、経口処方物（例えば、ロゼンジ、錠剤またはカプセル）が使用される。これらの処方物の製造方法は当該分野で公知であり、以下が挙げられるが、これらに限定されない：予め製造された錠剤への薬理的因子の添加；不活性な充填剤、結合剤、および薬理的化合物またはこの化合物を含有する基質のいずれかの、冷却圧縮（米国特許第4,806,356号に記載されるような）；ならびにカプセル化。別の経口処方物は、例えば、米国特許第4,940,587号に記載されるような、接着剤（例えば、セルロース誘導体、ヒドロキシプロピルセルロース）を用いて口腔粘膜に適用され得る処方物である。この頬接着処方物は、頬粘膜に適用される場合、口腔への、および頬粘膜を介した薬理的因子の制御放出を可能にする。本発明の化合物は、これらの処方物に同様に組込まれ得る。

20

【0085】

（C. エアロゾル処方物）

鼻または気管支の膜への送達のために、代表的には、エアロゾル処方物が使用される。用語「エアロゾル」は、細気管支または鼻通路へと吸入され得る、薬理的因子の任意の気体支持（gas-borne）懸濁相を含む。具体的には、エアロゾルは、計量された用量の吸入器もしくは噴霧器、または霧スプレーで生成され得るような本発明の化合物の液滴の気体支持懸濁相を含む。エアロゾルはまた、空気または他のキャリア気体中に懸濁された目的の薬理的化合物の乾燥粉末組成物を含み、これは、例えば、吸入デバイスからのガス吸入によって送達され得る。エアロゾルを作製するために使用される溶液について、薬理的因子の好ましい濃度範囲は、0.1~100mg/ml、より好ましくは0.1~30mg/ml、そして最も好ましくは1~10mg/mlである。通常、この溶液は、生理学的に適合性の緩衝液（例えば、ホスフェートまたはピカルボネート）で緩衝化されている。通常のpH範囲は、5~9、好ましくは6.5~7.8、そしてより好ましくは7.0~7.6である。代表的に、塩化ナトリウムが、浸透圧を生理学的範囲、好ましくは等張の10%以内に調節するために添加される。エアロゾル吸入剤を作製するためのこのような溶液の処方法は、Remington, Pharmaceutical Sciencesにおいて考察される。Gander-tonら、Drug Delivery to the Respiratory Tract、Ellis Horwood（1987）；Gonda, Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems、6:273-313（1990）；およびRaeburnら、J. Pharmacol. Toxicol. Methods、27:143-159（1992）もまた参照のこと。

30

40

【0086】

（IV. 尿生殖障害を処置する方法）

別の局面において、本発明は、尿生殖障害を処置するための方法を提供し、この方法は、このような処置を必要とする被験体の適切な領域または罹患した尿生殖組織（例えば、膣または尿路）に、有効量の上記で提供される任意の組成物を投与する工程を包含する。本発明のこのような方法を使用することによって、膣の筋系の痙攣は緩和され、そして尿生殖障害に伴う徴候および症状（例えば、膣痙、性交疼痛症、慢性の外陰病変、外陰部の膣

50

前庭炎、非特異性尿道炎（すなわち、非特異的疼痛、痒みまたは尿路の灼熱感）、間質性膀胱炎、およびこれらに伴う疼痛）は改善される。本明細書中に記載される方法はまた、再発性尿生殖疾患の処置に適用可能であり、そしてまた、膣の筋系を弛緩するため、および（障害を有する患者および有さない患者における）産婦人科試験の間の疼痛、特に、機器が膣に挿入される手順の間の疼痛を低減するために有用である。本明細書中に記載される方法および化合物はまた、膣の潤滑、陰核または唇部の感受性および充血、ならびに膣平滑筋の弛緩からなる群より選択される状態を増加させるために有用である。

【0087】

本発明はさらに、局所麻酔剤（例えば、リドカイン、プリロカインなど）と組み合わせて上記組成物を使用する方法を提供する。各組成物は、代表的に、尿生殖の医学的状态について10の有効な処置としての、薬学的に受容可能な投薬形態である。これらの薬学的調製物はまた、膣の筋系の痙攣（例えば、膣痙および性交疼痛症が挙げられるが、これらに限定されない）に関連するか、またはそれから生じる状態を処置する際に有用である。別の局面において、本発明は、尿生殖障害を処置するための方法を提供し、この方法は、局所麻酔剤と共に、有効量の本明細書中に記載される組成物の1つを、このような処置を必要とする被験体に投与する工程を包含する。このような組成物は、経口的、経皮的、経粘膜的または非経口的に投与され得る。

【0088】

同様に、本発明は、尿生殖の医学的状态（例えば、膣痙、性交疼痛症、慢性の外陰病変、外陰部の膣前庭炎、非特異性尿道炎（すなわち、非特異的疼痛、痒みまたは尿路の灼熱感）20、間質性膀胱炎など）についての有効な処置として、薬学的に受容可能な形態で、局所的抗炎症剤（例えば、ナプロキセンまたはピロキシカム）と組み合わせて上記組成物を使用する方法を提供する。これらの薬学的調製物はまた、膣の筋系の痙攣に伴う状態を処置する際に有用である。別の局面において、本発明は、尿生殖障害を処置するための方法を提供し、この方法は、局所麻酔剤と共に、有効量のこのような組成物を、このような処置を必要とする被験体に投与する工程を包含する。このような組成物は、経口的、経皮的、経粘膜的または非経口的に投与され得る。

【0089】

本発明によって提供されるさらなる方法は、NO供与体、カルシウムチャネルブロッカー、コリン作動性モジュレーター、 α -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト、 β 30-アドレナリン作動性レセプターアゴニスト、ホスホジエステラーゼインヒビター、cAMP依存性プロテインキナーゼアクチベーター、スーパーオキシドスカベンジャー、カリウムチャネルアクチベーター、エストロゲン様化合物、テストステロン様化合物、ベンゾジアゼピン、アドレナリン作動性神経インヒビター、下痢止め剤、HMG-CoAレダクターゼインヒビター、平滑筋弛緩薬、アデノシンレセプターモジュレーター、アデニリルシクラーゼアクチベーター、cAMP模倣物、エンドセリンレセプターアンタゴニスト、ビスホスホネート、cGMP依存性プロテインキナーゼアクチベーター、cGMP模倣物から30選択される2種以上の薬剤が、組み合わせてかまたは連続してかのいずれかで投与されて増強された治療的利益を提供する方法である。上記列挙された化合物からの2種の化合物の使用は、単独で使用される場合の単一化合物の等しく有効な用量よりも、より少ない重篤な副作用を提供し得る。より具体的には、組み合わせでの2種の化合物の使用は、40単独で使用される化合物と比較して、同じ利益を達成するために使用される各化合物の量の減少を可能にし、そして有意に減少した副作用の発生および持続期間を提供する。

【実施例】

【0090】

（実施例1：）

以下の処方物および手順を使用して、ミノキシジル軟膏を調製した。

【0091】

（処方物：）

成分	供給業者	（重量／重量）%	50
----	------	----------	----

ミノキシジル、U S P	S p e c t r u m C h e m i c a l	0 . 2 0
白色ペトロラタム、U S P	P e n r e c o , I n c .	8 2 . 8 0
パラフィンワックス、U S P	S p e c t r u m C h e m i c a l	5 . 0 0
プロピレングリコール、U S P	S p e c t r u m C h e m i c a l	8 . 0 0
セスキオレイン酸ソルビタン、N F	S p e c t r u m C h e m i c a l	4 . 0

(手順：)

1. 全ての成分を計量し、重量を記録し、そして適切にラベルを付ける。
2. プロピレングリコールを攪拌しながら40℃まで加熱し、そして維持する。
3. 工程1の温プロピレングリコールにミノキシジルを添加し、そして溶解するまで攪拌する。
4. 工程2の溶液にセスキオレイン酸ソルビタンを添加し、そして懸濁物が形成されるまでホモジェナイズする。
5. 別個の容器で、単一の透明な相が形成されるまで、穏やかに攪拌しながらパラフィンワックスを加熱して融解する。温度を記録し、維持する。
6. 白色ペトロラタムを、ミキサーのボウル中で70℃と75℃との間まで加熱する。
7. 工程5の融解したワックスを、工程6の融解したペトロラタムに添加し、そして混合する。
8. 50℃まで空気冷却しながら、工程7の混和物をパドルで混合する。
9. ペトロラタムーパラフィンワックス溶液が50℃に達した時点で、パドル混合をやめ、そしてボウル中にホモジェナイザーを配置し、そして中程度の速度で混合しながら工程3の温懸濁物中に注ぐ。中程度の速度で、10分間ホモジェナイズする。
10. ミキサーにパドルを再配置し、そして生成物が30℃未満に冷却されるまで、工程9の懸濁物を遅い速度でパドル混合する。
11. ネジキャップ付のガラス瓶に生成物をパッケージングし、そして適切にラベルを付ける。

【0092】

0.05%w/w～2.0%w/wの範囲の濃度のミノキシジル軟膏を、上記処方物において列挙された賦形剤の量を調節し、上記と同じ手順を使用することによって作製し得る。

【0093】

(実施例2：)

アミノフィリンクリームを、以下の処方物および方法を使用して調製した。

【0094】

(処方物：)

成分	供給業者	(重量／重量) %
アミノフィリン、U S P	S p e c t r u m C h e m i c a l	1 . 0 0
精製水、U S P	B a x t e r , I n c .	8 7 . 2 5
セトステアリルアルコール	S p e c t r u m C h e m i c a l	7 . 5 0
B r i d j 5 8	S p e c t r u m C h e m i c a l	3 . 7 5
I m i d u r e a	S p e c t r u m C h e m i c a l	0 . 5 0

(手順：)

1. 全ての成分を計量し、重量を記録し、そして適切にラベルを付ける。
2. セトステアリルアルコールおよびB r i d j 5 8を適切な容器に添加する。融解したワックスが70℃と75℃との間に達するまで攪拌しながら加熱し、そして維持する。
3. 別個の容器で、精製水を攪拌しながら、60℃と65℃との間まで加熱する。
4. I m i d u r e aを工程3の熱水に添加し、溶解するまで攪拌する。
5. 工程4の混合物中にアミノフィリンを攪拌しながら溶解し、そして直ぐに工程6に進む。
6. 工程5の水溶液中にホモジェナイザーを配置し、そして遅い～中程度の速度で、工程2の熱融解ワックスを添加しながらホモジェナイズする。

10

20

30

40

50

7. 工程6で形成される乳濁物を40℃と45℃との間に冷却させ、そして遅い～中程度の速度でホモジェナイズしながら維持する。

8. 工程6で形成される乳濁物からホモジェナイザーを取り出し、そしてプロペラミキサーを差し込む。クリームを30℃未満まで冷却させながら、遅い速度でプロペラミキサーを用いて混合する。

9. ネジキャップ付のガラス瓶に生成物をパッケージングし、そして適切にラベルを付ける。

【0095】

0.05%w/w～10.0%w/wの範囲の濃度のアミノフィリンクリームを、上記処方物において列挙された賦形剤の量を調節し、上記と同じ手順を使用することによって作製し得る。 10

【0096】

(実施例3：)

患者を最初に腔瘻と診断し、そして各患者についての腔瘻挙動スケール(VABESCS)スコア(Wijmaら、Scand. J. Behaviour Therapy、26(4)：147-156(1997))を基線で記録する。ニトログリセリン軟膏を、1日に1～4回、腔の外側3分の1に腔内適用して、腔の筋肉を弛緩させる。ニトログリセリン軟膏をまた、必要な限り何回でも腔の入口に適用して、所望の効果を達成し得る。あるいは、ニトログリセリン軟膏を性交の5～15分前に適用して、腔の筋肉を弛緩させ得；こうして、VABESCSスコアの有意な変化を伴ってかまたは伴わずにかのいずれかで、首尾よい性交を可能にする。ニトログリセリン軟膏の濃度は、2.0%(w/v)～0.05%、より好ましくは0.1%～0.6%の間で変化して、所望の効果を達成する。所望の効果としては、迅速な疼痛の緩和、局所的組織弛緩および血流の増加が挙げられるが、これらに限定されない。患者はまた、そのままでかまたは適切な濃度に希釈して、市販のNitro-Bid(登録商標)軟膏、Percutol(登録商標)軟膏またはRectogesic(登録商標)軟膏を使用し得る。 20

【0097】

(実施例4)

患者を、まず腔瘻と診断し、各患者についてのVABESCSスコアを、ベースラインで記録する。医師の補助を受けて、ジルチアゼム(カルシウムチャネルブロッカー)を含む子宮内避妊器具(IUD)を、患者の子宮に挿入する。IUDからの制御されかつ連続的なジルチアゼムの放出によって、腔筋の弛緩、そして、性交の間の腔への挿入が可能になる。所望の場合、ジルチアゼムIUDを使用する患者はまた、性交前にニトログリセリン軟膏を塗布し、この弛緩を最大にし得る。 30

【0098】

(実施例5)

患者を、まず腔瘻と診断し、各患者についてのVABESCSスコアを、ベースラインで記録する。患者が、他の心臓血管疾患合併症を有さない場合、経口的なニフェジピンまたは他のカルシウムチャネルブロッカー錠剤(またはキャプレッツ、丸剤など)が、性交の約45分前～4時間前に投与され得、所望の効果を生じる。あるいは、患者は、1日に1回～3回、カルシウムチャネルブロッカーを経口的に摂取し、性交前にニトログリセリン軟膏または局所用ジルチアゼムクリームを塗布し、所望の効果を最大にし得る。この所望の効果としては、即時の疼痛軽減、局所的な組織の弛緩、および血流の増加が挙げられ得る。 40

【0099】

(実施例6)

患者を、まず腔瘻と診断し、各患者についてのVABESCSスコアを、ベースラインで記録する。局所用アミノフィリンクリームを、腔口に外的または腔管の外側3分の1に内的のいずれかで塗布し、疼痛軽減、筋肉弛緩、および血流の増加を達成する。あるいは、アミノフィリンを含む腔坐剤または錠剤を、所望の効果を達成するために、1日に1回また 50

は必要とされる場合に挿入する。

【0100】

(実施例7)

患者を、まず性交疼痛症（例えば、表面性性交疼痛症、腔的性交疼痛症または深部性交疼痛症）と診断する。疾患の発現部位に依存して、局所用ロペラミド溶液を、疼痛を予防するために性交前、または疼痛の軽減のために数日続けて1日に1～4回性交後のいずれかでこの部位に塗布する。疼痛の予防または軽減は、ロペラミド溶液と共にまたはそれと連続的に、ニトログリセリン軟膏またはジルチアゼムクリームの内いずれかを使用することによって、さらに改善される。ジルチアゼムクリームの濃度は、4.0%（w/v）～0.5%であり、より好ましくは、このジルチアゼムクリームの濃度は、効果に依存して、3～1%である。 10

【0101】

(実施例8)

外陰部の腔前庭炎と診断された患者を、症状が減少するまで毎日、1回または複数回、疾患の部位へ局所的にニフェジピン軟膏で処置する。一旦、外陰部の腔前庭炎がもはや虚脱化しなくなると、個体によって、無疼痛の性交を達成し得る。あるいは、患者は、医師の推奨に従って、糖質コルチコイドまたはNSAIDsのような抗炎症剤を摂取し得る。その後、局所用カルシウムチャンネルブロッカークリーム（例えば、ジルチアゼムクリーム）を、性交前に塗布し、無疼痛の性交を容易にする。

【0102】

(実施例9)

間質性膀胱炎（IC）に罹患する患者は、潰瘍性ICまたは非潰瘍性ICの内いずれかを有する。ICに関連する症状を軽減するために、ロバスタチンを含む腔リングを、腔に挿入する。ロバスタチンの連続的な放出によって、これらの衰弱性症状の軽減が非常に容易になる。あるいは、患者は、ロバスタチン腔リングが定位置に存在する間、医師によって推奨された頻度で、経口的に、糖質コルチコイドまたはNSAIDsのような抗炎症剤を摂取し得る。別のアプローチは、患者が、さらなる症状の軽減のために、ロバスタチン腔リングを使用する間、経口用抗生物質を摂取することである。 20

【0103】

(実施例10)

腔前庭炎および二次的腔瘻を有する4人の患者を研究に採用した。全ての患者に、必要に応じて使用するための0.2%ニトログリセリン（NTG）軟膏を塗布する。罹患領域に有効量のニトログリセリン軟膏を塗布するように患者に教示した。これらの患者のいくらかは、以前にエストロゲンクリーム、MetroGelまたは抗酵母産物を使用していたが、これらの療法には応答せず、そして、正常な性行動を営むのがほとんど不可能であった。0.2%のNTG処置に続いて、全ての患者は、疼痛の軽減の有意な好転を経験し、この療法の後、正常な性行動を営むことが可能であった。疼痛の軽減のような、症状の軽減のいくつかは、即時であった。4人の患者は、逆の反応を報告せず；研究において、頭痛またはめまい感は、報告されなかった。ニトログリセリン軟膏を用いた処置が、腔前庭炎および腔瘻の両方を有する患者の処置において、有効であることが結論付けられた。 40

【0104】

(実施例11)

実施例9は、慢性の外陰病変を有する女性における、0.2%ニトログリセリン軟膏を用いた、腔および口唇の疼痛および灼熱感の軽減を示す。慢性の外陰病変の詳細に記録された病歴を有する患者は、診療所で0.2%NTG軟膏（茶匙1/8）（Nitro-Bid（登録商標）軟膏、Aventis Pharmaceuticals, Parsippany, NJ, 白色ワセリンで0.2%に希釈された）を受け取り、次いで、自宅での性的関係の前に、必要に応じてこの軟膏を使用するように教示された。各患者は、使用の頻度、投薬量、塗布位置、満足度、および副作用を評価するためのアンケートを完成した。標準化された疼痛の尺度を、処置前および処置後の疼痛を評価するために使用した。 50

【0105】

疼痛の原発性の症状を膣領域および口唇領域に有する12人の女性全員は、医薬を受けた。平均年齢は、32歳であった。疼痛は、処置の開始5ヶ月～6年前に存在していた。12人の患者のうち8人では、研究を完了した。12人の患者全ては、診療所で再現性の疼痛を有し、その疼痛は、塗布の5分以内に軽減された。2人は、頭痛のために、診療所の外ではこの軟膏を使用しなかった。残りの6人は、3ヶ月の追跡調査で、0（無痛）～5（耐え難い疼痛）の尺度において、疼痛強度の有意な減少を有した（4.3～1.4 $P < 0.01$ ）。全ての患者によって、性行動の間の疼痛の「好転」が報告された。逆の減少は、生じなかった。

【0106】

10

0.2%NTG軟膏での処置は、慢性の外陰病変を有する女性における膣疼痛および口唇疼痛の一時的な軽減を提供する際に有効であった。特に、性行動の前に塗布される0.2%NTGの塗布は、膣への挿入に関連する疼痛を有意に減少した。かなり我慢できるが、ほとんどの女性で頭痛が生じた。従って、より低い容量のニトログリセリンは、この副作用の発生の制御または限定において有利になる。好ましい濃度は、0.2%未満で、および約0.01%～約0.1%の範囲である。

【0107】

（実施例12）

患者を、まず膣瘻と診断し、Vaginismus Behaviour Scale（VABES C）スコアを、ベースラインで記録し得る。ヨヒンビン軟膏を、1日1回～4回、膣の外側3分の1に膣内的に塗布し、膣筋を弛緩する。ヨヒンビン軟膏をまた、所望の効果を達成するために必要な頻度で、膣口に塗布し得る。あるいは、ヨヒンビン軟膏を、性交前に、膣筋を弛緩するために塗布し得、従って、VABES Cスコアにおける有意な変化を有するかまたは有しないかのいずれかで、首尾よい性交を可能にする。好ましくは、膣筋への所望の効果を達成するように、軟膏を、性交5分前～1時間前に塗布する。ヨヒンビン軟膏濃度は、所望の効果を達成するために、2.0%（w/v）～0.05%の間、好ましくは、0.05%～0.1%または0.1%～0.5%との間で変動する。所望の効果としては、即時の疼痛軽減、局所的な組織弛緩、および血流の増加が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0108】

30

（実施例13）

患者を、まず膣瘻と診断し、Vaginismus Behaviour Scale（VABES C）スコアを、ベースラインで記録し得る。ヨヒンビン錠剤（10mg）を、1日1回～4回、経口的に摂取し、膣筋を弛緩する。さらに、ヨヒンビン軟膏をまた、所望の効果を達成するために必要とされる頻度で、膣口に塗布し得る。あるいは、ヨヒンビン錠剤の投与に加えて、ヨヒンビン軟膏を、性交前に、膣筋を弛緩するために塗布し得、従って、VABES Cスコアにおける有意な変化を有するかまたは有しないかのいずれかで、首尾よい性交を可能にする。好ましくは、膣筋への所望の効果を達成するように、軟膏を、性交5分前～1時間前に塗布する。ヨヒンビン軟膏濃度は、所望の効果を達成するために、2.0%（w/v）～0.05%の間、好ましくは、0.05%～0.1%または0.1%～0.5%との間で変動する。所望の効果としては、即時の疼痛軽減、局所的な組織弛緩、および血流の増加が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0109】

（実施例14）

ベンゾジアゼピンは、膣平滑筋弛緩を達成するために有用であり得る。例えば、患者を、まず膣瘻と診断し、Vaginismus Behaviour Scale（VABES C）スコア（Wijma, Bら、Scand. J. Behavior Therapy, 1997, 26（4）, 147-156）を、各患者に対してベースラインで記録し得る。ジアゼパム（ベンゾジアゼピン）軟膏を、1日1回～4回、膣の外側3分の1に膣内的に塗布し、膣筋を弛緩する。ジアゼパム軟膏をまた、所望の効果を達成するために必要

50

とされる頻度で、膣口に塗布し得る。あるいは、ジアゼパム軟膏を、性交前に、膣筋を弛緩するために塗布し得、従って、V A B E S Cスコアにおける有意な変化を有するかまたは有しないかのいずれかで、首尾よい性交を可能にする。好ましくは、この軟膏を、性交の5分～1時間前に塗布し、膣筋への所望の効果を達成する。ジアゼパム軟膏濃度は、所望の効果を達成するために、2.0% (w/v)～0.05%の間、好ましくは、0.05%～0.1%または0.1%～0.5%との間で変動する。所望の効果としては、即時の疼痛軽減、局所的な組織弛緩、および血流の増加が挙げられるが、これらに限定されない。

【0110】

(実施例15)

患者を、まず性交疼痛症（例えば、表面性性交疼痛症、膣的性交疼痛症または深部性交疼痛症）と診断する。疾患の発現部位に依存して、局所用ベサミコール (vesamicol) 溶液または軟膏を、疼痛を予防するために性交前、または疼痛の軽減のために数日続けて1日に1～4回性交後のいずれかで、この部位に塗布する。疼痛の予防または軽減は、ベサミコールと共にまたはそれと連続的に、ニトログリセリン軟膏またはジルチアゼムクリーム of のいずれかを使用することによって、さらに改善され得る。ジルチアゼムクリームの濃度は、4.0% (w/v)～0.5%であり、より好ましくは、このジルチアゼムクリームの濃度は、効果に依存して、3～1%である。

【0111】

(実施例16)

α_2 -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニストは、膣平滑筋弛緩を必要とする患者の処置において有用であり得る。例えば、患者を、まず性交疼痛症（例えば、表面性性交疼痛症、膣的性交疼痛症または深部性交疼痛症）と診断し得る。疾患の発現部位に依存して、局所用 α_2 -アドレナリン作動性レセプターアンタゴニスト（例えば、ヨヒンビン）溶液を、疼痛を予防するために性交前、または疼痛の軽減のために数日続けて1日に1～4回性交後のいずれかで、この部位に塗布する。疼痛の予防または軽減は、ヨヒンビンと共にまたはそれと連続的に、ニトログリセリン軟膏またはジルチアゼムクリームのいずれかを使用することによって、さらに改善され得る。ジルチアゼムクリームの濃度は、4.0% (w/v)～0.5%であり、より好ましくは、このジルチアゼムクリームの濃度は、効果に依存して、3～1%である。

【0112】

ヨヒンビンの場合、この化合物は、滅菌水中0.8%までの水性処方物として処方され得る。ヨヒンビンはまた、水性のゲルもしくはわずかにアルコール性のゲルを含む局所用組成物としてまたは尿生殖部への直接の塗布のためのクリームもしくはローション剤の形態で、処方され得る。

【0113】

(実施例17)

アセチルコリン貯蔵ブロッカーは、膣平滑筋弛緩の必要のある患者において、有用であり得る。例えば、患者は最初に、膣痙を有すると診断され得、そして膣痙挙動尺度 (Vaginismus Behaviour Scale) (V A B E S C) スコアが記録され得る。アセチルコリン貯蔵ブロッカー（例えば、ベサミコール）の軟膏を、膣筋肉を弛緩させるために、1日当たり1～4回、膣の外側3分の1に膣内適用する。この軟膏をまた、所望の効果を實現するために必要とされる頻度で膣開口部に適用し得る。あるいは、この軟膏を、膣筋肉を弛緩させるために性交前に適用し得；このようにして、V A B E S Cスコアにおいて有意な変化を伴うか、または伴わないかのどちらか一方である、首尾よい性交を見込み得る。好ましくは、この軟膏は膣筋肉に対して所望の効果を實現するために、性交の5分～1時間前に適用する。このアセチルコリン貯蔵ブロッカーがベサミコールの場合、所望の効果を實現するために、このベサミコール軟膏の濃度は2.0% (w/v)～0.05%の間で変動し、好ましくは0.05%～0.1%の間、または0.1%～0.5%の間で変動する。所望の効果としては、速効性の疼痛軽減、局所的な組織の弛緩

10

20

30

40

50

、および血流の増加が挙げられるが、これらに限定されない。

【0114】

ベサミコールは、水性ゲルまたは水性ローションの形態の処方物において適用され得る。

【0115】

(実施例18)

アデノシンレセプターモジュレーターは、膣平滑筋弛緩の必要のある患者において、有用であり得る。例えば、患者は最初に、膣痙を有すると診断され得、そして膣痙挙動尺度 (V A B E S C) スコアが記録され得る。アデノシンレセプターモジュレーター (例えば、テオフィリンまたはジフィリン) の軟膏を、膣筋肉を弛緩させるために、1日当たり1~4回、膣の外側3分の1に膣内適用する。この軟膏をまた、所望の効果を実現するために必要とされる頻度で膣開口部に適用し得る。あるいは、この軟膏を、膣筋肉を弛緩させるために性交前に適用し得；このようにして、V A B E S Cスコアの有意な変化を伴うか、または伴わないかのどちらか一方である首尾よい性交を見込み得る。好ましくは、この軟膏を、膣筋肉に対して所望の効果を実現するために、性交の5分~1時間前に適用する。このアデノシンレセプターモジュレーターの軟膏の濃度は、所望の効果を實現するために、2.0% (w/v) ~ 0.05%の間で変動し、好ましくは0.05%から0.1%の間、または0.1%~0.5%の間で変動する。所望の効果としては、速効性の疼痛軽減、局所的な組織の弛緩、および血流の増加が挙げられるが、これらに限定されない。

【0116】

(実施例19)

アデノシンレセプターモジュレーターは、膣平滑筋弛緩の必要のある患者の処置において、有用であり得る。例えば、患者は最初に、性交疼痛症 (例えば、浅い性交疼痛症、膣性交疼痛症または深部の性交疼痛症) を有すると診断され得る。疾患症状の部位に応じて、局所的なアデノシンレセプターモジュレーター (例えば、テオフィリンまたはジフィリン) の軟膏を、疼痛を予防するために性交前にか、または疼痛軽減のために性交後1日当たり1~4回数日間連続してのいずれかで、部位に適用する。疼痛の予防または軽減は、さらに、ニトログリセリン軟膏またはジルチアゼムクリーム of のどちらか一方を、ヨヒンビンと組み合わせて使用することによってか、またはどちらか一方を使用して連続してヨヒンビンを用いることによって、改善され得る。ジルチアゼムクリームの濃度は、4.0% (w/v) ~ 0.5%であり；より好ましくは、このジルチアゼムクリームの濃度は、3~1%であり、効力に依存する。

【0117】

(実施例20)

性欲消失および／または性交中の疼痛を訴える閉経期の女性 (外科手術的原因または自然的原因のいずれかに起因する) を、最初に、性腺ホルモンレベルについて試験する。具体的には、その女性らについてテストステロン (総量、遊離したものおよび生物利用可能なもの)、エストラジオール、D H E A および D H E A 硫酸塩のレベルを決定して、そして若い健康な女性 (経口避妊薬のようなホルモン薬剤を全く受けていない女性) において観察される正常なレベルと比較する。アンドロゲンレベルにおいて欠乏が見出される場合、その女性にアンドロゲン代償療法を処方する (例えば、局所的テストステロンゲルまたは経口 D H E A 補充剤)。あるいは、エストロゲンレベルのみが低い場合、その女性がまだ無処置の子宮を有しているか否かに応じて、プロゲステンを含むかまたは含まない、標準的 E R T (エストロゲン代償療法、例えば P r e m a r i n (登録商標)) をその女性に処方し得る。エストロゲンレベルおよびアンドロゲンレベルの両方が、若い健康な女性において観察されたレベルよりも低い場合、E s t r a T e s t または E s t r a T e s t H S (局所的エストロゲンゲルと組み合わせた局所的テストステロンゲル) を使用して、ホルモン欠乏を処置し得る。3~6ヶ月クールのホルモン代償療法の後に性交疼痛が継続する場合、さらなる投薬を使用してこの問題を処置し得る。このシナリオの下で、女性はそれぞれのホルモン治療を継続して、そして性交を行う前に局所的なベサミコール軟膏を使用すべきである。

【0118】

(実施例21)

再発性の尿路の疼痛、かゆみまたは灼熱感を訴える患者を、炎症および感染の徴候、骨盤床外科手術の過去の病歴、ならびに他の全ての病理徴候について評価する。患者らがこれらの病状のいずれもないことが見出され、そしてなお依然として継続性の尿路の疼痛、かゆみまたは灼熱感を有する場合、ニトログリセリンを用いた局所的な処置を処方する。0.2%の局所ニトログリセリン軟膏を、症状の重篤さに応じて、1日当たり1回または効力を実現するために必要とされる頻度でのどちらかで、罹患した領域に適用する。軽減の効力を、10cmの目視の物差しまたは患者の自己診断に基づいて、評価し得る。患者を軽症の感染を有すると診断する場合、より早期の症状軽減を助長するために、局所ニトログリセリン軟膏を抗生物質処置と組み合わせて使用し得る。 10

【0119】

(実施例22)

尿道の炎症を訴える患者を、炎症および感染の徴候、ならびに他の全ての病理徴候について評価する。患者らは感染のないことが見出されて、そしてなお依然として継続性の尿道の炎症を有する場合、ニトログリセリンを用いた局所的な処置を処方する。0.2%の局所ニトログリセリン軟膏を、炎症の重篤度に応じて、1日当たり1回または効力を実現するために必要とされる頻度でのどちらかで、尿道開口部およびその周囲の領域に適用する。軽減の効力を、10cmの目視の物差しまたは患者の自己診断に基づいて、評価し得る。 20

【0120】

(実施例23)

興奮状態になりにくいことを訴える女性を最初に、性腺ホルモンレベルについて試験する。具体的には、最初に、性腺ホルモンレベルについて試験する。具体的には、それらの女性についてテストステロン（総量、遊離したものおよび生物利用可能なもの）、エストラジオール、DHEAおよびDHEA硫酸塩のレベルを決定して、そして若い健康な女性（経口避妊薬のようなホルモン薬剤を全く受けていない女性）において観察される正常レベルと比較する。アンドロゲンレベルにおいて欠乏が見出される場合、その女性にアンドロゲン代償療法（例えば、局所的テストステロンゲルまたは経口DHEA補充剤）を処方する。あるいは、エストロゲンレベルのみが低い場合、その女性がまだ無処置の子宮を有しているかどうかに応じて、その女性を、プロゲスチンを含むかまたはプロゲスチンを含まない、標準的ERT（エストロゲン代償療法、例えばPremarin（登録商標））に処し得る。エストロゲンレベルおよびアンドロゲンレベルの両方が、若く健康な女性において観察されたレベルよりも低い場合、EstraTestまたはEstraTest HS（局所的エストロゲンゲルと組み合わせた局所的テストステロンゲル）を使用して、ホルモン欠乏を処置し得る。興奮状態になりにくいことが、3～6ヶ月クールのホルモン代償療法の後に継続する場合、さらなる投薬を使用して、この問題を処置し得る。このシナリオの下で、女性はそれぞれのホルモン代償治療を継続して、そして性交を行う前に、局所ミノキシジル軟膏を使用するべきである。このミノキシジル軟膏の濃度は、患者が興奮状態になるのを補助するために、0.05%（w/v）～5.0%の間で変動し、好ましくは、0.1%～2.0%の間で変動する。このミノキシジル軟膏を、1日当たり1～4回、膣の外側3分の1に膣内適用し、そして陰核および陰唇に適用する。このミノキシジル軟膏をまた、所望の効果を実現するために必要とされる頻度で膣開口部に適用し得る。あるいは、このミノキシジル軟膏を、性交直前に適用し得る。好ましくは、このクリームを、所望の効果を実現するために、性交の5分～1時間前に適用する。 40

【0121】

(実施例24)

オルガズムに達しにくいことを訴える女性に最初に、彼女らが選択的セロトニン再取り込みインヒビター（SSRI）を用いて処置されているか否かについて質問する。彼女らがSSRIを摂取している場合、彼女らを異なるSSRIに処して、その異なるSSRIが 50

もっと僅かな性的副作用しか生じないか否かについて決定する。オルガズムに達しにくいことが、その異なるSSRIを用いた3～6ヶ月クルの治療の後に継続する場合か、または彼女らがSSRI治療を受けていない場合には、局所アミノフィリンクリームを用いた処置を使用して、この問題を処理し得る。その女性は、性交を行う前に局所アミノフィリンクリームを使用する。このアミノフィリンクリームを、1日当たり1～4回、膣の外側3分の1に膣内適用する。このアミノフィリンクリームはまた、所望の効果を實現するために必要とされる頻度で、膣開口部に適用し得る。あるいは、このアミノフィリンクリームを性交前に適用し得；このようにして、首尾良いオルガズムを見込み得る。好ましくは、このクリームは所望の効果を實現するために、性交の5分～1時間前に適用する。このアミノフィリンクリームの濃度は、患者がオルガズムに達するのを補助するために、0.05% (w/v)～5.0%の間で変動し、好ましくは、0.1%～2.0%の間で変動する。

【0122】

(実施例25)

膣の不十分な潤滑を訴える女性を、局所アミノフィリンクリームを用いて処置する。その女性は、性交を行う前に局所アミノフィリンクリームを使用する。このアミノフィリンクリームを、性的活動を行う前に、膣の外側3分の1に膣内適用する。このアミノフィリンクリームをまた、所望の効果を實現するために、膣の開口部に適用する。あるいは、このアミノフィリンクリームを陰唇および陰核に適用し得る。好ましくは、このクリームを、所望の効果を實現するよう、性交の5分～1時間前に適用する。このアミノフィリンクリームの濃度は、膣の潤滑を増加させるために、0.05% (w/v)～5.0%の間で変動し、好ましくは、0.1%～2.0%の間で変動する。

【0123】

(実施例26)

陰核および／または陰唇の不十分な感度を訴える女性に、局所ミノキシジル軟膏を用いて処置する。その女性は、性交を行う前に局所ミノキシジル軟膏を使用する。このミノキシジル軟膏を、性的活動を行う前に、陰唇および陰核に膣内適用する。このミノキシジル軟膏をまた、所望の効果を實現するために、膣の開口部に適用する。あるいは、このミノキシジル軟膏を、膣の外側3分の1に適用し得る。好ましくは、この軟膏を、所望の効果を實現するよう、性交の5分～1時間前に適用する。このミノキシジル軟膏の濃度は、陰核および／または陰唇の感度を増加させるために、0.05% (w/v)～5.0%の間で変動し、好ましくは、0.1%～2.0%の間で変動する。

【0124】

(実施例27)

陰核および／または陰唇の不十分な充血を訴える女性を、局所ミノキシジル軟膏を用いて処置する。その女性は、性交を行う前に局所ミノキシジル軟膏を使用する。このミノキシジル軟膏を、性的活動を行う前に、陰唇および陰核に膣内適用する。このミノキシジル軟膏をまた、所望の効果を實現するために、膣の開口部にも適用する。あるいは、このミノキシジル軟膏を、膣の外側3分の1に適用し得る。好ましくは、この軟膏を、所望の効果を實現するよう、性交の5分～1時間前に適用する。このミノキシジル軟膏の濃度は、陰核および／または陰唇の充血を増加させるために、0.05% (w/v)～5.0%の間で変動し、好ましくは、0.1%～2.0%の間で変動する。

【0125】

この明細書中に掲載された、全ての刊行物、特許および特許出願は、各々個別の刊行物、特許または特許出願が具体的に、かつ個別に参考として援用されることが示されるかのように、本明細書中で参考として援用される。

【0126】

前述の発明は、理解の明瞭さを目的として、例示および実施例によりいくらか詳細に記載されているが、添付の特許請求の範囲の精神または範囲から逸脱すること無く、特定の変更および改変がそれらに対してなされ得ることは、本発明の教示を考慮すると、当業者に

は直ちに明らかとなるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0127】

【図1】 図1は、本発明の方法および組成物において有用である化合物を例示する。

【図1】

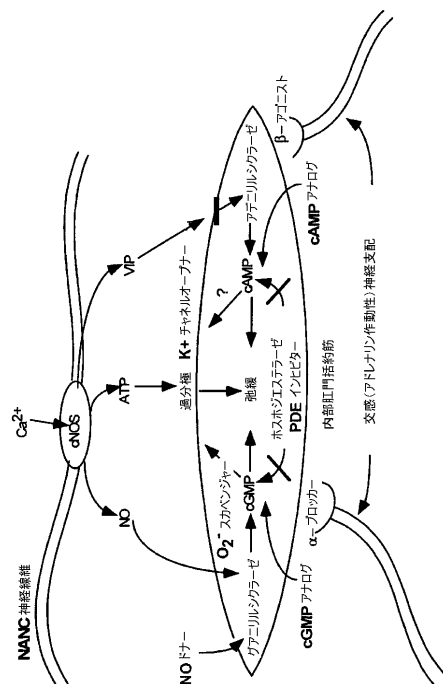


FIG. 1

【国際公開パンフレット】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
12 September 2002 (12.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/069906 A2

(51) International Patent Classification: A61K
(21) International Application Number: PCT/US02/07026
(22) International Filing Date: 6 March 2002 (06.03.2002)
(25) Filing Language: English
(26) Publication Language: English
(30) Priority Data:
60/273,901 6 March 2001 (06.03.2001) US
60/334,903 24 October 2001 (24.10.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **CELL-EGY PHARMACEUTICALS, INC.** [US/US]; 349 Oyster Point Boulevard, Suite 200, S. San Francisco, CA 94080 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **MAK, Vivien, H.**, W. [US/US]; 1185 Newell Road, Palo Alto, CA 94303 (US); **GRAYSON, Stephen** [US/US]; 27 Mount Foraker Drive, San Rafael, CA 94903 (US).

(74) Agents: **GARRETT-WACKOWSKI, Eugenia** et al.; Townsend and Townsend and Crew LLP, Two Embarcadero Center, 8th Floor, San Francisco, CA 94111-3834 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

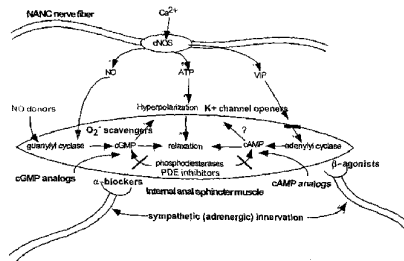
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NI, SN, TD, TG).

Declaration under Rule 4.17:

— of inventorship (Rule 4.17(iv)) for US only

[Continued on next page]

(54) Title: COMPOUNDS AND METHODS FOR THE TREATMENT OF UROGENITAL DISORDERS



(57) Abstract: The present invention provides methods for treating a variety of urogenital disorders, such as, for example, vaginismus, dyspareunia, vulvodynia (including vulvar vestibulitis), interstitial cystitis, nonspecific urethritis (i.e., nonspecific pain and/or burning of the urinary tract) and sexual dysfunctions, such as, for example, female sexual arousal disorders and female sexual orgasmic disorders, using a variety of compounds, including, but not limited to, NO donors, calcium channel blockers, cholinergic modulators, α -adrenergic receptor antagonists, β -adrenergic receptor agonists, phosphodiesterase inhibitors, cAMP-dependent protein kinase activators (e.g., cAMP mimetics), superoxide scavengers, potassium channel activators, estrogen-like compounds, testosterone-like compounds, benzodiazepines, adrenergic nerve inhibitors, antidiarrheal agents, HMG-CoA reductase inhibitors, smooth muscle relaxants, adenosine receptor modulators, adenylyl cyclase activators, endothelin receptor antagonists, bisphosphonates and cGMP-dependent protein kinase activators (e.g., cGMP mimetics).

WO 02/069906 A2

**Published:**

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/069906

PCT/US02/07026

**COMPOUNDS AND METHODS FOR THE TREATMENT OF
UROGENITAL DISORDERS****CROSS-REFERENCES TO RELATED APPLICATIONS**

[01] The present application claims priority to U.S. Provisional Patent Application Nos. 60/273,901, filed March 6, 2001, and 60/334,903, filed October 24, 2001, the teachings of both of which are incorporated herein by reference for all purposes.

5 **BACKGROUND OF THE INVENTION**

[02] Urogenital disorders affect a large number of women and can have profound effects on life quality. Although a number of treatments are available for some of the most serious gynecological and urinary tract diseases, many urogenital disorders are still poorly understood. As a consequence, treatments are often nonexistent, inefficient and/or
10 invasive.

[03] One example of a relatively rare, yet highly debilitating, urogenital disorder is vaginismus. Vaginismus results from the involuntary spasm of the pelvic muscles surrounding the outer third of the vagina, and interferes with a woman's ability to have a sexual relationship. This disorder is a major cause of unconsummated marriage, and can
15 result in marked distress, interpersonal difficulty, and infertility. In addition, women suffering from vaginismus are sometimes unable to undergo a routine gynecological exam. Typical treatments of vaginismus include, for example, psychological therapy, Kegel exercises, and the use of a plastic dilator to progressively stretch the contracted muscles of the vagina. Although often effective, these treatments are time-consuming and cause high
20 levels of anxiety.

[04] Dyspareunia is also characterized by difficult or painful sexual intercourse, although, unlike with vaginismus, vaginal penetration is possible. Only symptomatic treatments, such as the use of lubricants, are typically employed.

[05] Another poorly understood disorder is vulvodynia, which involves a
25 number of syndromes, including vulvar vestibulitis, which is characterized by pain in the vulvar area. Women with vulvodynia may even experience discomfort from clothing such as tight jeans. Furthermore, vulvodynia also affects a woman's ability to have sexual intercourse. To date, only treatments that alleviate the symptoms of vulvodynia are available.

[06] Interstitial cystitis is a complex, chronic disorder characterized by an
30 inflamed or irritated bladder wall. An estimated 700,000 people have interstitial cystitis, and

WO 02/069906

PCT/US02/07026

about 90 percent of them are women. Interstitial cystitis can severely affect life quality, as patients suffer from bladder pain, frequency and/or urgency of urination. People with severe cases of interstitial cystitis may urinate as many as 60 times a day. Also, people with interstitial cystitis often experience pain during sexual intercourse. Only treatments that alleviate the symptoms of interstitial cystitis are available. These treatments are often ineffective, invasive and recurrence of the symptoms is frequently observed.

[07] Female sexual arousal disorder (FSAD) is the persistent and recurring inability to attain or maintain sufficient sexual excitement, or a lack of genital lubrication, swelling or other somatic response (Berman, *et al.*, "Anatomy and Physiology of Female Sexual Function and Dysfunction," *Eur. Urol.*, 2000, 38:20-29). FSAD has been reported to have an overall prevalence of 14 % in United States (Laumann, *et al.*, Sexual Function in United States, *JAMA*, 281:537-544 (1999)). Symptoms commonly associated with FSAD include: lack of or diminished vaginal lubrication, decreased clitoral and labial sensation and engorgement, and lack of vaginal smooth muscle relaxation. FSAD can occur secondarily to psychological disorders, but often is associated with medical or physiological changes. Currently, the only approved treatment for FSAD is a device called EORS, a vacuum pump device that induces clitoral engorgement. Sildenafil (*i.e.*, Viagra®) has demonstrated efficacy in women with spinal cord injury, and in women using antidepressants such as serotonin reuptake inhibitors. However, it failed to show efficacy in a larger clinical trial including other patients suffering from FSAD. Phentolamine and testosterone have been used to treat FSAD, but these treatments may not effectively treat all of the symptoms associated with FSAD, and can be accompanied by significant side effects. An effective medical treatment is in need to treat this highly prevalent disorder.

[08] Female sexual orgasmic disorder (FSOD) is defined as the persistent and recurrent difficulty, delay in or absence of attaining orgasm following sufficient sexual stimulation and arousal, and which causes personal distress. An effective medical treatment is in need to treat this highly prevalent disorder.

[09] In view of the foregoing, it is readily apparent that there is a largely unmet medical need for effective, noninvasive and safe treatments of a large number of urogenital disorders including, but not limited to, vaginismus, dyspareunia, vulvodynia (including vulvar vestibulitis), interstitial cystitis, nonspecific urethritis (*i.e.*, nonspecific pain and/or burning of the urinary tract), and sexual dysfunctions including, but not limited to, female sexual arousal disorders and female sexual orgasmic disorders. The present invention addresses these and other needs.

WO 02/069906

PCT/US02/07026

SUMMARY OF THE INVENTION

[10] The present invention is based on the discovery that compounds such as NO donors, calcium channel blockers, cholinergic modulators, α -adrenergic receptor antagonists, β -adrenergic receptor agonists, phosphodiesterase inhibitors, cAMP-dependent protein kinase activators (*e.g.*, cAMP mimetics), superoxide scavengers, potassium channel activators (including ATP-sensitive potassium channel activators and activators of the Maxi-K channels), estrogen-like compounds, testosterone-like compounds, benzodiazepines, adrenergic nerve inhibitors, antidiarrheal agents, HMG-CoA reductase inhibitors, smooth muscle relaxants, adenosine receptor modulators, adenylyl cyclase activators, endothelin receptor antagonists, bisphosphonates, cGMP-dependent protein kinase activators (*e.g.*, cGMP mimetics), either alone or in combination, are effective for treating a variety of urogenital disorders including, but not limited to, vaginismus, dyspareunia, vulvodynia (including vulvar vestibulitis), interstitial cystitis, nonspecific urethritis (*i.e.*, nonspecific pain and/or burning of the urinary tract), and a variety of sexual dysfunctions including, but not limited to, female sexual arousal disorders and female sexual orgasmic disorders..

[11] In one aspect, the present invention provides a method for treating urogenital disorders, the method comprising administering to a patient in need thereof a compound selected from the group consisting of NO donors, calcium channel blockers, cholinergic modulators, α -adrenergic receptor antagonists, β -adrenergic receptor agonists, phosphodiesterase inhibitors, cAMP-dependent protein kinase activators (*e.g.*, cAMP mimetics), superoxide scavengers, potassium channel activators, estrogen-like compounds, testosterone-like compounds, benzodiazepines, adrenergic nerve inhibitors, antidiarrheal agents, HMG-CoA reductase inhibitors, smooth muscle relaxants, adenosine receptor modulators, adenylyl cyclase activators, endothelin receptor antagonists, bisphosphonates, cGMP-dependent protein kinase activators (*e.g.*, cGMP mimetics). In one embodiment, the urogenital disorder is selected from the group consisting of vaginismus, dyspareunia, vulvodynia (including vulvar vestibulitis), interstitial cystitis, nonspecific urethritis (*i.e.*, nonspecific pain and/or burning of the urinary tract). In another embodiment, at least two different compounds selected from the foregoing list of compounds are administered to the patient. In some embodiments, the at least two compounds are selected from the same class of compounds (*e.g.*, both compounds are phosphodiesterase inhibitors), whereas in other embodiments, the at least two compounds are selected from different classes of compounds (*e.g.*, one compound is a phosphodiesterase inhibitor and the other compound is an NO

WO 02/069906

PCT/US02/07026

donor). The compound(s) may be administered via the oral, parenteral (intravenous, intramuscular or subcutaneous), transdermal, transurethral (or intraurethral), pulmonary or transmucosal (nasal, buccal, cervical, vaginal, anorectal) route for systemic and/or local delivery. For topical administration to the skin and mucous membranes, the compound may be formulated as a gel, ointment, cream, lotion, powder, solution, suspension, spray, paste, oil, or foam. In some embodiments, the compound is administered by installation into the bladder. In yet other embodiments, plastic dilators of the type used to progressively stretch the contracted muscles of the vagina can be impregnated with the compound to deliver the compound topically to the vagina while stretching the vaginal muscles. In other

embodiments, the compound is delivered continuously. For continuous delivery, a vaginal suppository, a cervical ring or an intrauterine device or a ring impregnated with the compound is inserted at the affected site.

[12] In a second aspect, the present invention provides a method for treating vaginismus, the method comprising administering to a patient in need thereof a compound selected from the group consisting of calcium channel blockers, cholinergic modulators, α -adrenergic receptor antagonists, β -adrenergic receptor agonists, cAMP-dependent protein kinase activators (*e.g.*, cAMP mimetics), superoxide scavengers, potassium channel activators, estrogen-like compounds, testosterone-like compounds, benzodiazepines, adrenergic nerve inhibitors, antidiarrheal agents, HMG-CoA reductase inhibitors, smooth muscle relaxants, adenosine receptor modulators and adenylyl cyclase activators. In another embodiment, at least two different compounds selected from the foregoing list of compounds are administered to the patient. In some embodiments, the at least two compounds are selected from the same class of compounds (*e.g.*, both compounds are phosphodiesterase inhibitors), whereas in other embodiments, the at least two compounds are selected from different classes of compounds (*e.g.*, one compound is a phosphodiesterase inhibitor and the other compound is an NO donor). In another embodiment, the method further comprises administering to the patient a second compound selected from the group consisting of NO donors, phosphodiesterase inhibitors, cGMP-dependent protein kinase activators (*e.g.*, cGMP mimetics). The compound may be administered via the oral, parenteral (intravenous, intramuscular or subcutaneous), transdermal, transurethral (or intraurethral), pulmonary or transmucosal (nasal, buccal, cervical, vaginal, anorectal) route for systemic and/or local delivery. For topical administration to the skin and/or mucous membranes, the compounds may be formulated as a gel, ointment, cream, lotion, powder, solution, suspension, spray,

WO 02/069906

PCT/US02/07026

paste, oil, or foam. Plastic dilators of the type used to progressively stretch the contracted muscles of the vagina impregnated with the compound can be used to deliver the compound topically to the vagina while simultaneously stretching the vaginal muscles. The compound may also be delivered continuously via a vaginal suppository, a cervical ring, or an

5 intrauterine device or a ring inserted at the affected site.

[13] In another aspect, the present invention provides a method for treating dyspareunia, the method comprising administering to a patient in need thereof a compound selected from the group consisting of cholinergic modulators, α -adrenergic receptor antagonists, cAMP-dependent protein kinase activators (*e.g.*, cAMP mimetics), superoxide
10 scavengers, potassium channel activators, testosterone-like compounds, benzodiazepines, adrenergic nerve inhibitors, antidiarrheal agents, HMG-CoA reductase inhibitors, smooth muscle relaxants, adenosine receptor modulators and adenylyl cyclase activators. In one embodiment, at least two compounds selected from the foregoing list of compounds are administered to the patient. In some embodiments, the at least two compounds are selected
15 from the same class of compounds (*e.g.*, both compounds are phosphodiesterase inhibitors), whereas in other embodiments, the at least two compounds are selected from different classes of compounds (*e.g.*, one compound is a phosphodiesterase inhibitor and the other compound is an NO donor). In another embodiment, the method further comprises administering to the patient a second compound selected from the group consisting of NO donors,
20 phosphodiesterase inhibitors, β -adrenergic receptor antagonists, estrogen-like compounds, cGMP-dependent protein kinase activators (*e.g.*, cGMP mimetics). Again, the compounds may be administered via the oral, parenteral (intravenous, intramuscular or subcutaneous), transdermal, transurethral (or intraurethral), pulmonary or transmucosal (nasal, buccal, cervical, vaginal, anorectal) route for systemic and/or local delivery. In one embodiment, the
25 compounds are administered topically to the skin and/or mucous membranes and are in a form selected from the group consisting of gel, ointment, cream, lotion, powder, solution, suspension, spray, paste, oil, and foam. In another embodiment, the compound is delivered continuously by inserting at the affected site a vaginal suppository, a cervical ring, or an intrauterine device or a ring impregnated with the compound.

[14] In yet another aspect, the present invention is directed to a method for
30 treating interstitial cystitis, the method comprising administering to a patient in need thereof a compound selected from the group consisting of NO donors, β -adrenergic receptor agonists, phosphodiesterase inhibitors, cAMP-dependent protein kinase activators (*e.g.*, cAMP

WO 02/069906

PCT/US02/07026

mimetics), superoxide scavengers, potassium channel activators, testosterone-like compounds, benzodiazepines, antidiarrheal agents, HMG-CoA reductase inhibitors, smooth muscle relaxants, adenosine receptor modulators, adenylyl cyclase activators and endothelin receptor antagonists. In one embodiment, the method comprises administering to the patient at least two compounds selected from the foregoing list of compounds. In some embodiments, the at least two compounds are selected from the same class of compounds (e.g., both compounds are phosphodiesterase inhibitors), whereas in other embodiments, the at least two compounds are selected from different classes of compounds (e.g., one compound is a phosphodiesterase inhibitor and the other compound is an NO donor). In another embodiment, the method further comprises administering to the patient a second compound selected from the group consisting of calcium channel blockers, cholinergic modulators, α -adrenergic receptor antagonists, estrogen-like compounds, adrenergic nerve inhibitors, cGMP-dependent protein kinase activators (e.g., cGMP mimetics). In particular embodiments, the compounds are administered via the oral, parenteral (intravenous, intramuscular or subcutaneous), transdermal, transurethral (or intraurethral), pulmonary or transmucosal (nasal, buccal, cervical, vaginal, anorectal) route for systemic and/or local delivery. For topical administration to the skin and/or mucous membranes, the compounds are preferably in a form selected from the group consisting of gel, ointment, cream, lotion, powder, solution, suspension, spray, paste, oil, and foam. In a preferred embodiment, the compound is administered by installation into the bladder. In other embodiments, the compound is delivered continuously. For continuous delivery, a vaginal suppository, a cervical ring, or an intrauterine device or a ring impregnated with the compound is inserted at the affected site.

[15] In still another aspect, a method for treating vulvodynia, including vulvar vestibulitis, is provided herein, the method comprising administering to a patient in need thereof a compound selected from the group consisting of NO donors, calcium channel blockers, cholinergic modulators, α -adrenergic receptor antagonists, β -adrenergic receptor agonists, phosphodiesterase inhibitors, cAMP-dependent protein kinase activators (e.g., cAMP mimetics), superoxide scavengers, potassium channel activators, estrogen-like compounds, testosterone-like compounds, benzodiazepines, adrenergic nerve inhibitors, antidiarrheal agents, HMG-CoA reductase inhibitors, smooth muscle relaxants, adenosine receptor modulators, adenylyl cyclase activators and bisphosphonates. Again, the compounds may be administered alone or in combination. In one embodiment, at least two

WO 02/069906

PCT/US02/07026

compounds selected from the foregoing list of compounds are administered to the patient. In some embodiments, the at least two compounds are selected from the same class of compounds (*e.g.*, both compounds are phosphodiesterase inhibitors), whereas in other embodiments, the at least two compounds are selected from different classes of compounds (*e.g.*, one compound is a phosphodiesterase inhibitor and the other compound is an NO donor). In another embodiment, the method further comprises administering to the patient a second compound selected from the group consisting of cGMP-dependent protein kinase activators (*e.g.*, cGMP mimetics). Administration may be via the oral, parenteral (intravenous, intramuscular or subcutaneous), transdermal, transurethral (or intraurethral), pulmonary or transmucosal (nasal, buccal, cervical, vaginal, anorectal) route for systemic and/or local delivery. For topical administration to the skin and/or mucous membranes, the compounds may be formulated as a gel, ointment, cream, lotion, powder, solution, suspension, spray, paste, oil, or foam. Administration can also be by continuous delivery. For continuous delivery, a vaginal suppository, a cervical ring or an intrauterine device or a ring impregnated with said compound is inserted at the affected site.

[16] In still another aspect, a method for treating vulvar vestibulitis, is provided herein, the method comprising administering to a patient in need thereof a compound selected from the group consisting of NO donors, calcium channel blockers, cholinergic modulators, α -adrenergic receptor antagonists, β -adrenergic receptor agonists, phosphodiesterase inhibitors, cAMP-dependent protein kinase activators (*e.g.*, cAMP mimetics), superoxide scavengers, potassium channel activators, estrogen-like compounds, testosterone-like compounds, benzodiazepines, adrenergic nerve inhibitors, antidiarrheal agents, HMG-CoA reductase inhibitors, smooth muscle relaxants, adenosine receptor modulators, adenylyl cyclase activators and bisphosphonates. Again, the compounds may be administered alone or in combination. In one embodiment, at least two compounds selected from the foregoing list of compounds are administered to the patient. In some embodiments, the at least two compounds are selected from the same class of compounds (*e.g.*, both compounds are phosphodiesterase inhibitors), whereas in other embodiments, the at least two compounds are selected from different classes of compounds (*e.g.*, one compound is a phosphodiesterase inhibitor and the other compound is an NO donor). In another embodiment, the method further comprises administering to the patient a second compound selected from the group consisting of cGMP-dependent protein kinase activators (*e.g.*, cGMP mimetics). Administration may be via the oral, parenteral (intravenous, intramuscular or

WO 02/069906

PCT/US02/07026

subcutaneous), transdermal, transurethral (or intraurethral), pulmonary or transmucosal (nasal, buccal, cervical, vaginal, anorectal) route for systemic and/or local delivery. For topical administration to the skin and/or mucous membranes, the compounds may be formulated as a gel, ointment, cream, lotion, powder, solution, suspension, spray, paste, oil, or foam. Administration can also be by continuous delivery. For continuous delivery, a vaginal suppository, a cervical ring or an intrauterine device or a ring impregnated with the compound is inserted at the affected site.

[17] In still another aspect, a method for treating nonspecific urethritis (*i.e.*, nonspecific pain, itching or burning of the urinary tract), is provided herein, the method comprising administering to a patient in need thereof a compound selected from the group consisting of NO donors, calcium channel blockers, cholinergic modulators, α -adrenergic receptor antagonists, β -adrenergic receptor agonists, phosphodiesterase inhibitors, cAMP-dependent protein kinase activators (*e.g.*, cAMP mimetics), superoxide scavengers, potassium channel activators, estrogen-like compounds, testosterone-like compounds, benzodiazepines, adrenergic nerve inhibitors, antidiarrheal agents, HMG-CoA reductase inhibitors, smooth muscle relaxants, adenosine receptor modulators, adenylyl cyclase activators, endothelin receptor antagonists and bisphosphonates. Again, the compounds may be administered alone or in combination. In one embodiment, at least two compounds selected from the foregoing list of compounds are administered to the patient. In some embodiments, the at least two compounds are selected from the same class of compounds (*e.g.*, both compounds are phosphodiesterase inhibitors), whereas in other embodiments, the at least two compounds are selected from different classes of compounds (*e.g.*, one compound is a phosphodiesterase inhibitor and the other compound is an NO donor). In another embodiment, the method further comprises administering to the patient a second compound selected from the group consisting of cGMP-dependent protein kinase activators (*e.g.*, cGMP mimetics). In another embodiment, the method further comprises administering an anti-microbial agent to the patient. In a preferred embodiment, the anti-microbial agent is effective against microorganisms such as gonorrhea, chlamydeous, *etc.* Administration may be via the oral, parenteral (intravenous, intramuscular or subcutaneous), transdermal, transurethral (or intraurethral), pulmonary or transmucosal (nasal, buccal, cervical, vaginal, anorectal) route for systemic and/or local delivery. For topical administration to the skin and/or mucous membranes, the compounds may be formulated as a gel, ointment, cream, lotion, powder, solution, suspension, spray, paste, oil, or foam. In a preferred embodiment, the compound is

WO 02/069906

PCT/US02/07026

administered by installation into the bladder. Administration can also be by continuous delivery. For continuous delivery, a vaginal suppository, a cervical ring or an intrauterine device or a ring impregnated with the compound is inserted at the affected site.

[18] In still another aspect, a method for treating female sexual arousal disorders, is provided herein, the method comprising administering to a patient in need thereof a compound selected from the group consisting of NO donors, calcium channel blockers, cholinergic modulators, α -adrenergic receptor antagonists, β -adrenergic receptor agonists, phosphodiesterase inhibitors, cAMP-dependent protein kinase activators (*e.g.*, cAMP mimetics), superoxide scavengers, potassium channel activators, estrogen-like compounds, benzodiazepines, adrenergic nerve inhibitors, antidiarrheal agents, HMG-CoA reductase inhibitors, smooth muscle relaxants, adenosine receptor modulators, and adenylyl cyclase activators. Again, the compounds may be administered alone or in combination. In one embodiment, at least two compounds selected from the foregoing list of compounds are administered to the patient. In some embodiments, the at least two compounds are selected from the same class of compounds (*e.g.*, both compounds are phosphodiesterase inhibitors), whereas in other embodiments, the at least two compounds are selected from different classes of compounds (*e.g.*, one compound is a phosphodiesterase inhibitor and the other compound is an NO donor). In another embodiment, the method further comprises administering to the patient a second compound selected from the group consisting of testosterone-like compounds, prostaglandin- E_1 , cGMP-dependent protein kinase activators (*e.g.*, cGMP mimetics). Administration may be via the oral, parenteral (intravenous, intramuscular or subcutaneous), transdermal, transurethral (or intraurethral), pulmonary or transmucosal (nasal, buccal, cervical, vaginal, anorectal) route for systemic and/or local delivery. For topical administration to the skin and/or mucous membranes, the compounds may be formulated as a gel, ointment, cream, lotion, powder, solution, suspension, spray, paste, oil, or foam. Administration can also be by continuous delivery. For continuous delivery, a vaginal suppository, a cervical ring or an intrauterine device or a ring impregnated with the compound is inserted at the affected site.

[19] In still another aspect, a method for treating female sexual orgasmic disorders, is provided herein, the method comprising administering to a patient in need thereof a compound selected from the group consisting of NO donors, calcium channel blockers, cholinergic modulators, α -adrenergic receptor antagonists, β -adrenergic receptor agonists, phosphodiesterase inhibitors, cAMP-dependent protein kinase activators (*e.g.*,

WO 02/069906

PCT/US02/07026

cAMP mimetics), superoxide scavengers, potassium channel activators, estrogen-like compounds, benzodiazepines, adrenergic nerve inhibitors, antidiarrheal agents, HMG-CoA reductase inhibitors, smooth muscle relaxants, adenosine receptor modulators and adenylyl cyclase activators. Again, the compounds may be administered alone or in combination. In one embodiment, at least two compounds selected from the foregoing list of compounds are administered to the patient. In some embodiments, the at least two compounds are selected from the same class of compounds (*e.g.*, both compounds are phosphodiesterase inhibitors), whereas in other embodiments, the at least two compounds are selected from different classes of compounds (*e.g.*, one compound is a phosphodiesterase inhibitor and the other compound is an NO donor). In another embodiment, the method further comprises administering to the patient a second compound selected from the group consisting of testosterone-like compounds, prostaglandin-E₁, cGMP-dependent protein kinase activators (*e.g.*, cGMP mimetics). Administration may be via the oral, parenteral (intravenous, intramuscular or subcutaneous), transdermal, transurethral (or intraurethral), pulmonary or transmucosal (nasal, buccal, cervical, vaginal, anorectal) route for systemic and/or local delivery. For topical administration to the skin and/or mucous membranes, the compounds may be formulated as a gel, ointment, cream, lotion, powder, solution, suspension, spray, paste, oil, or foam. Administration can also be by continuous delivery. For continuous delivery, a vaginal suppository, a cervical ring or an intrauterine device or a ring impregnated with the compound is inserted at the affected site.

[20] In still another aspect, a method for facilitating a gynecological procedure is provided, the method comprising administering to a patient in need thereof a compound selected from the group consisting of NO donors, calcium channel blockers, cholinergic modulators, α -adrenergic receptor antagonists, β -adrenergic receptor agonists, phosphodiesterase inhibitors, cAMP-dependent protein kinase activators (*e.g.*, cAMP mimetics), superoxide scavengers, potassium channel activators, estrogen-like compounds, testosterone-like compounds, benzodiazepines, adrenergic nerve inhibitors, antidiarrheal agents, HMG-CoA reductase inhibitors, smooth muscle relaxants, adenosine receptor modulators, adenylyl cyclase activators and cGMP-dependent protein kinase activators (*e.g.*, cGMP mimetics). In some embodiment, at least two compounds selected from the foregoing list of compounds are administered to the patient. In some embodiments, the at least two compounds are selected from the same class of compounds (*e.g.*, both compounds are phosphodiesterase inhibitors), whereas in other embodiments, the at least two compounds are

WO 02/069906

PCT/US02/07026

selected from different classes of compounds (*e.g.*, one compound is a phosphodiesterase inhibitor and the other compound is an NO donor). In one embodiment, the gynecological procedure is a gynecological exam. In another embodiment, the gynecological procedure is a gynecological surgery. In one embodiment, the compound reduces the pain or discomfort associated with the gynecological procedure. Administration may be via the oral, parenteral (intravenous, intramuscular or subcutaneous), transdermal, transurethral (or intraurethral), pulmonary or transmucosal (nasal, buccal, cervical, vaginal, anorectal) route for systemic and/or local delivery. For topical administration to the skin and/or mucous membranes, the compounds may be formulated as a gel, ointment, cream, lotion, powder, solution, suspension, spray, paste, oil, or foam. Administration can also be by continuous delivery. For continuous delivery, a vaginal suppository, a cervical ring or an intrauterine device or a ring impregnated with the compound is inserted at the affected site.

[21] In still another aspect, a method for increasing a condition selected from the group consisting of vaginal lubrication, clitoral or labial sensitivity and engorgement and relaxation of vaginal smooth muscle is provided, the method comprising administering to a patient in need thereof a compound selected from the group consisting of NO donors, calcium channel blockers, cholinergic modulators, α -adrenergic receptor antagonists, β -adrenergic receptor agonists, phosphodiesterase inhibitors, cAMP-dependent protein kinase activators (*e.g.*, cAMP mimetics), superoxide scavengers, potassium channel activators, estrogen-like compounds, testosterone-like compounds, benzodiazepines, adrenergic nerve inhibitors, antidiarrheal agents, HMG-CoA reductase inhibitors, smooth muscle relaxants, adenosine receptor modulators, and adenylyl cyclase activators. In some embodiment, at least two compounds selected from the foregoing list of compounds are administered to the patient. In some embodiments, the at least two compounds are selected from the same class of compounds (*e.g.*, both compounds are phosphodiesterase inhibitors), whereas in other embodiments, the at least two compounds are selected from different classes of compounds (*e.g.*, one compound is a phosphodiesterase inhibitor and the other compound is an NO donor). In other embodiments, the method further comprises administering to the patient a second compound selected from the group consisting of cGMP-dependent protein kinase activators (*e.g.*, cGMP mimetics). Administration may be via the oral, parenteral (intravenous, intramuscular or subcutaneous), transdermal, transurethral (or intraurethral), pulmonary or transmucosal (nasal, buccal, cervical, vaginal, anorectal) route for systemic and/or local delivery. For topical administration to the skin and/or mucous membranes, the

WO 02/069906

PCT/US02/07026

compounds may be formulated as a gel, ointment, cream, lotion, powder, solution, suspension, spray, paste, oil, or foam. Administration can also be by continuous delivery. For continuous delivery, a vaginal suppository, a cervical ring or an intrauterine device or a ring impregnated with the compound is inserted at the affected site.

- 5 [22] In still another aspect, pharmaceutical kits comprising one or more containers filled with one or more of the ingredients of the pharmaceutical compounds and/or compositions of the present invention are provided herein. Such kits can also include, for example, other compounds and/or compositions (*e.g.*, permeation enhancers, lubricants, *etc.*), a device(s) for administering the compound and/or compositions, and written instructions in a
- 10 form prescribed by a government agency regulating the manufacture, use or sale of pharmaceuticals, medical devices or biological products, which instructions can also reflect approval by the agency of manufacture, use or sale for human administration.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWING

- [23] Figure 1 illustrates compounds useful in the methods and compositions
- 15 of the present invention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

- [24] The present invention provides novel, noninvasive methods for treating urogenital disorders using nitric oxide (NO) donors and other agents that either interfere with the downstream biochemical events leading to smooth muscle relaxation, or block signals for
- 20 smooth muscle contraction. The present invention also provides novel, noninvasive methods for treating urogenital disorders in men and women using NO donors and other agents that interfere with the downstream biochemical events leading to suppression of pain and discomfort due to infections, inflammation or nonspecific nociceptive activation. Such compounds are effective for treating a variety of urogenital disorders including, but not
- 25 limited to, vaginismus, dyspareunia, vulvodynia (including vulvar vestibulitis), interstitial cystitis, nonspecific urethritis (*i.e.*, nonspecific pain and/or burning of the urinary tract) and sexual dysfunctions including, but not limited to, female sexual arousal disorders and female sexual orgasmic disorders. Suitable compounds for use with the methods of the present invention are described *infra* and include, in particular, NO donors, calcium channel blockers,
- 30 cholinergic modulators (including acetylcholine storage blocking agents and acetylcholine vesicle transport blocking agents), α -adrenergic receptor antagonists (including α_1 -adrenergic receptor antagonists and α_2 -adrenergic receptor antagonists), β -adrenergic receptor agonists

WO 02/069906

PCT/US02/07026

(including β_2 -adrenergic receptor agonists and β_3 -adrenergic receptor agonists), phosphodiesterase inhibitors, cAMP-dependent protein kinase activators (*e.g.*, cAMP mimetics), superoxide scavengers, potassium channel activators, estrogen-like compounds, testosterone-like compounds, benzodiazepines, adrenergic nerve inhibitors, antidiarrheal agents, HMG-CoA reductase inhibitors, smooth muscle relaxants, adenosine receptor

5 modulators, adenylyl cyclase activators, endothelin receptor antagonists, bisphosphonates, cGMP-dependent protein kinase activators (*e.g.*, cGMP mimetics). These compounds may be administered in stand-alone therapy, in combination therapy or as separate dosage forms administered simultaneously or in succession.

10 [25] The compounds of the present invention may be administered therapeutically to a patient affected with one or more of the above-listed disorders, as well as prior to urological or gynecological examination. Administration can be via the oral, parenteral (intravenous, intramuscular or subcutaneous), transdermal, transurethral (or intraurethral), pulmonary or transmucosal (nasal, buccal, cervical, vaginal, anorectal) route,

15 for systemic and/or local delivery, with local delivery being preferred. Administration can also be by installation into the bladder. To provide pharmacological therapy in conjunction with traditional muscle stretch therapy used to treat vaginismus, plastic dilators impregnated with the compound may be used to deliver the compound topically to the vagina while simultaneously stretching the vaginal muscles. To prevent the relapse or to treat a chronic

20 condition, a vaginal suppository, a cervical ring, or an intrauterine device or ring impregnated with one or more of the compounds described herein can be inserted at the affected site to provide continuous delivery.

I. UROGENITAL DISORDERS

[26] In the context of the present invention, the term "urogenital disorder"

25 encompasses any disease or disorder in a patient that affects the urogenital tract. Urogenital disorders can occur in men, women and other mammals, can be idiopathic or can arise due to a number of factors including infection, inflammation, surgery, circumcision, trauma, such as childbirth, pelvic and perineal injuries, *etc.*, acute or chronic illnesses, such as diabetes, cardiovascular disorders, cancers, *etc.*, chemotherapy, radiation therapy or genital mutilation.

30 A number of urogenital conditions and diseases can lead to subsequent female sexual dysfunction.

[27] Female sexual dysfunction refers to any disorder affecting sexual intercourse, including sexual pain disorders, impossible intercourse, dyspareunia, vaginismus,

WO 02/069906

PCT/US02/07026

arousal disorders, *etc.* Sexual dysfunction can be caused by a variety of factors, including but not limited to, menopause, pregnancy, aftermath of childbirth, cancer, surgery, radiation therapy, chronic medical illness or medications. One of the benefits of the methods of the present invention is that they treat the underlying urogenital disorder, thereby treating the resulting sexual dysfunction. The patient is preferably a mammal and most preferably a human.

A. Vaginismus

[28] Vaginismus is a relatively rare, but highly debilitating, urogenital disorder. Vaginismus can be defined as a recurrent or persistent involuntary spasm of the musculature of the lower third of the vagina that surrounds the vaginal opening. This muscular contraction makes any attempt at vaginal penetration either extremely painful or impossible (for further information *see, e.g.*, The Human Sexuality Web, <http://www.umkc.edu/sites/hsw/issues/vaginis.html>), and it may also affect a woman's ability to undergo a routine gynecological exam or to use tampons. Vaginismus may have both physical and psychological causes. Vaginismus is most commonly treated with progressive vaginal dilation, if necessary, along with counseling or couples therapy. Progressive vaginal dilation involves the use of vaginal inserts, each progressively larger than the last, which help condition the vaginal opening. As one becomes comfortable, the next larger size is inserted in the vagina and worn until it is comfortable. This continues until the vagina has been dilated sufficiently for intercourse to take place painlessly.

B. Dyspareunia

[29] Dyspareunia is a disorder characterized by difficult or painful sexual intercourse. With dyspareunia, unlike vaginismus, vaginal penetration is possible, but is usually very uncomfortable. Dyspareunia may be caused by a number of physical factors such as, for example, tension, thinning of the labia as a woman ages, inadequate lubrication, gynecological conditions such as endometriosis, fibroid or other uterine tumors, infection of the genitals, pressure against the vaginal wall caused by scarring from operations or radiation treatment, allergic reactions, the aftermath of childbirth, *etc.* In some cases, dyspareunia may be caused by a number of psychological factors, and fatigue, overwork, stress, recent illness, and alcohol consumption may increase the symptoms. For further information *see, e.g.*, <http://www.dyspareunia.org/>.

WO 02/069906

PCT/US02/07026

[30] Typical symptomatic treatments of dyspareunia include, for example, the use of lubricants such as egg white, K-Y surgical lubrication jelly, Astroglide®, Replens®, etc. (see, e.g., Semmens, *Medical Aspects of Human Sexuality*, 8:85-86 (1974); and Frishmen, et al., *Fertility and Sterility*, 58:630 (1992)). When symptomatic treatment fails, pharmacological treatment may be indicated (see, e.g., Nadelson, et al. (eds.) *Treatment Interventions in Human Sexuality*, Plenum Press, NY (1983)).

C. Interstitial cystitis

[31] Interstitial cystitis (IC) is a disorder associated with chronic inflammation of the bladder wall and primarily manifested by bladder pain and irritative voiding (i.e., day and/or night frequency of urination). Additional symptoms include, but are not limited to, urgency, sometimes accompanied by pain, pressure or spasms, lower abdominal, urethral or vaginal pain, as well as pain associated with sexual intercourse. Unlike common cystitis, which is caused by bacteria and is usually successfully treated with antibiotics, the causes of interstitial cystitis are unknown and IC does not respond to conventional antibiotic therapy. Although IC can affect people of any age, race or sex, it is most commonly found in women. For further information see, e.g., Interstitial Cystitis Association, <http://www.ichelp.org/>.

[32] At this time there is no cure for IC, nor is there an effective treatment which works for everyone. A number of treatments appear to alleviate the symptoms of IC, including, but not limited to, oral administration of ELMIRON® (pentosan polysulfate sodium), anti-inflammatory agents, antispasmodics, antihistamines, muscle relaxants, and tricyclic antidepressants such as Elavil® (amitriptyline), bladder distention, direct instillation into the bladder of DMSO (dimethyl sulfoxide), CYSTISTAT® (hyaluronic acid), heparin, silver nitrate, or Clorpactin® (oxychlorosene sodium), Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation, and a number of surgical procedures. These treatments do not always work, are associated with a number of side effects, and are often invasive. Furthermore, even when symptoms disappear, recurrence is frequently observed.

D. Vulvodynia

[33] Vulvodynia refers to a number of syndromes characterized by vulvar pain. Typically, the vulva is so sensitive that even light pressure can be painful. The entire vulva or only a portion of the vulva surrounding the entry to the vagina (i.e., the vestibule) may be involved. Women with vulvodynia may experience rashes or scaly patches on the

WO 02/069906

PCT/US02/07026

vulva with visible areas of redness or irritation, but may also not have any physical abnormalities of the vagina. Additional symptoms associated with vulvodynia include, but are not limited to, painful penetration, recurrent, intractable vaginal infections, vaginal secretions, dryness, inability to tolerate speculum exams, swollen feeling, pelvic floor spasms, decreased sex drive, dysmenorrhea, *etc.* The condition varies in persistence and location, and pain may be constant or intermittent, localized or diffuse.

[34] The exact causes of vulvodynia are unknown, although it has been suggested that neurological injury, skin conditions or dermatoses may be involved in some types of vulvodynia. External causes including, for example, previous treatments such as laser surgery, or sensitivity to corticosteroid drugs may also play a role.

[35] There are several subcategories of vulvodynia, including periorificial dermatitis or vulvar dermatoses (skin condition involved), pudendal neuralgia or dysthetic vulvodynia (nerve injury involved), vulvar vestibulitis (only the area around the opening to the vagina, or vestibule, is involved) and cyclic vulvovaginitis (*Candida* yeast involved). For further information on vulvodynia *see, e.g.*, National Vulvodynia Association <http://www.nva.org/>, Interstitial Cystitis Association, <http://www.ichelp.org/>.

[36] Currently, there is no cure for vulvodynia. Treatments directed toward symptom relief include, for example, drug therapies such as tricyclic antidepressants or anticonvulsants, nerve blocks, interferon, biofeedback, diet modification, and in some cases surgical intervention.

E. Nonspecific Urethritis

[37] Nonspecific urethritis (*i.e.*, nonspecific pain, itching or burning of the urinary tract) is a syndrome of unknown etiology that occurs most often in women. Upon medical examination, these women have no previous history of pelvic floor surgery, no interstitial cystitis and no signs of infection or inflammation. However, pain, itching and/or burning occurs during urination, but the pain, itching or burning sensation is not necessarily limited to urination. Currently, there is no effective medical therapy for treating this disorder.

F. Female Sexual Arousal Disorders

[38] The female sexual response is a complex and integrated process involving multiple factors, including both CNS-stimulated and peripherally-stimulated, neurotransmitter-mediated vascular and smooth muscle relaxation, which results in increased vaginal lubrication, vaginal wall engorgement, and increased luminal volume, and clitoral

WO 02/069906

PCT/US02/07026

length and size. The cascade of events surrounding female sexual arousal is intimately connected with, among other factors, relationship issues, psychological and socioeconomic status, other medical conditions, and the patient's own sense of well being.

[39] Female sexual arousal disorder (FSAD) is defined as the persistent and
5 recurring inability to attain or maintain sufficient sexual excitement, which causes personal distress. It may be experienced as a lack of subjective excitement or as the lack of genital lubrication, swelling or other somatic response (Berman, *et al.*, *Anatomy and Physiology of Female Sexual Function and Dysfunction*, Eur. Urol., 38:20-29 (2000)). The symptoms of FSAD include, but are not limited to, lack of or diminished vaginal lubrication, decreased
10 clitoral and labial sensation and engorgement, and lack of vaginal smooth muscle relaxation. These conditions can occur secondarily to psychological disorders, but often are associated with medical or physiological changes.

G. Female Sexual Orgasmic Disorders

[40] Female sexual orgasmic disorder is defined as the persistent and
15 recurrent difficulty, delay in or absence of attaining orgasm following sufficient sexual stimulation and arousal, and which causes personal distress.

II. COMPOUNDS OF THE INVENTION

[41] The present invention provides methods for treating the urogenital disorders described *supra*. Suitable compounds for use with the methods of the present
20 invention are well known in the art and are described, *e.g.*, in Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics* (9th Ed.), McGraw-Hill, Inc. (1996); *The Merck Index* (12th Ed.), Merck & Co., Inc. (1996); *The Physician's Desk Reference* (49th Ed.), Medical Economics (1995); and *Drug Facts and Comparisons*, Facts and Comparisons (1993).

25 A. NO donors

[42] In preferred embodiments, the compounds of the present invention are NO donors. The nitric oxide donor can be any of a variety of NO donors including, for example, organic NO donors, inorganic NO donors and prodrug forms of NO donors. Additional suitable NO donors include compounds that can be metabolized *in vivo* into a
30 compound which delivers nitric oxide (*e.g.*, a prodrug form of a NO donor, or a binary NO generating system, such as acidified nitrates), or compounds that serve as physiological

WO 02/069906

PCT/US02/07026

precursor of nitric oxide, such as L-arginine and salts of L-arginine. The NO donor may include at least one organic nitrate (including esters of nitric acid) and can be either a cyclic or acyclic compound. For example, suitable NO donors include nitroglycerin (NTG), isosorbide dinitrate (ISDN), isosorbide mononitrate (ISMN) which may include isosorbide-2-
 5 mononitrate (IS2N) and/or isosorbide-5-mononitrate (IS5N), erythrityl tetranitrate (ETN), pentaerythritol tetranitrate (PETN), ethylene glycol dinitrate, isopropyl nitrate, glyceryl-1-mononitrate, glyceryl-1,2-dinitrate, glyceryl-1,3-dinitrate, butane-1,2,4-triol trinitrate, and the like. Nitroglycerin and other organic nitrates including ISDN, ETN, and PETN, have been given regulatory approval for use in treatments in other fields of medicine on human subjects.
 10 Additional NO donors include sodium nitroprusside, N,O-diacetyl-N-hydroxy-4-chlorobenzenesulfonamide, N^G-hydroxy-L-arginine (NOHA), hydroxyguanine sulfate, molsidomine, 3-morpholinosydnonimine (SIN-1), (±)-S-nitroso-N-acetylpenicillamine (SNAP), S-nitrosoglutathione (GSNO), (±)-(E)-ethyl-2-[(E)-hydroxyimino]-5-nitro-3-hexeneamide (FK409), (±)-N-[(E)-4-ethyl-3-[(Z)-hydroxyimino]-5-nitro-3-hexen-1-yl]-3-
 15 pyridinecarboxamide (FR144420), and 4-hydroxymethyl-3-furoxancarboxamide. In addition, compounds that interfere with the breakdown of NO *in vivo* may be administered.

B. Calcium channel blockers

[43] Ca²⁺ channel blockers are compounds that inhibit the entry of Ca²⁺ into the cell from the extracellular fluid. Suitable Ca²⁺ channel blockers for use with the methods
 20 of the present invention include, but are not limited to, nifedipine, nimodipine, felodipine, nicardipine, isradipine, amlodipine, diltiazem, bepridil, verapamil, *etc.* (*see, e.g.*, WO 98/36733). L-type Ca²⁺ channel blockers are also available

C. Cholinergic Modulators

[44] Other preferred compounds for use in the context of the present
 25 invention include cholinergic modulators (*see, e.g.*, WO 98/36733). Cholinergic modulators suitable for use with the methods of the present invention include, but are not limited to, ambenonium, bethanechol, cisapride, edrophonium, neostigmine, physostigmine, pilocarpine, pyridostigmine, succinylcholine, tacrine, *etc.* Compounds (*e.g.*, Botulinum Toxin) that can terminate the release of neurotransmitters (*e.g.*, acetylcholine) are also suitable for use in the
 30 methods of the present invention. Acetylcholine storage blocking agents and acetylcholine vesicle transport blocking agents, such as vesamicol, are also preferred. Vesamicol prevents

WO 02/069906

PCT/US02/07026

the storage of acetylcholine in the presynaptic storage vesicles as well as the release and transport of acetylcholine from these vesicles.

A. α -adrenergic receptor antagonists and β -adrenergic receptor agonists

[45] Additional preferred compounds for use in the context of the present invention include, *e.g.*, α -adrenergic receptor antagonists and β -adrenergic receptor agonists. Suitable α -adrenergic receptor antagonists include, for example, α_1 -adrenergic receptor antagonists, α_2 -adrenergic receptor antagonists and other nonspecific α -adrenergic receptor antagonists. Preferred α_1 -adrenergic receptor antagonists include, but are not limited to, prazosin, doxazosin, phenoxybenzamine, phentolamine, terazosin, tolazoline, *etc.*, and are described in Goodman and Gilman, "*The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*," 9th Edition, Hardman, *et al.* (ed.), McGraw-Hill (1996). Suitable α_2 -adrenergic receptor antagonists include, but are not limited to, yohimbine and are also described in Goodman and Gilman, "*The Pharmaceutical Basis of Therapeutics*," 9th Edition, Hardman, *et al.* (ed.), McGraw-Hill (1996). Other suitable antagonists are α_2 -adrenergic antagonists include, for example, post-synaptic α_2 -adrenergic antagonists. These post-synaptic α_2 -adrenergic antagonists include, but are not limited to, imiloxan, ARC 239 dihydrochloride and other pharmaceutically acceptable salts thereof. ARC 239 dihydrochloride is 2-[2-(4-(2-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl)ethyl]-4,4-dimethyl-1,3-(2H,4H)-isoquinolindone dihydrochloride. Other suitable post-synaptic α_2 -adrenergic antagonists include, but are not limited to, idazoxan, rauwolscine, efaroxan, mianserin, and mirtazapine. Of these, mianserin and mirtazapine are particularly preferred.

[46] Suitable β -adrenergic receptor agonists for use with the methods of the present invention include, but are not limited to, β_1 -adrenergic receptor agonists, β_2 -adrenergic receptor agonists, β_3 -adrenergic receptor agonists and other nonspecific β -adrenergic receptor agonists. In a preferred embodiment, the β -adrenergic receptor agonist is a β_2 -adrenergic receptor agonist or a β_3 -adrenergic receptor agonists. Examples of β -adrenergic receptor agonists suitable for use with the methods of the present invention include, but are not limited to, albuterol, bitolterol, salbutamol, terbutaline, metaproterenol, procaterol, salmeterol, clenbuterol, isoproterenol, zinterol, BRL 37344, CL316243, CGP-12177A, GS 332, L-757793, L-760087, L-764646, and L-766892, *etc.* (*see, e.g.*, Goodman and Gilman, *supra*).

WO 02/069906

PCT/US02/07026

E. Phosphodiesterase inhibitors

[47] In another preferred embodiment, the compound is a phosphodiesterase inhibitor. Cyclic nucleotide second messengers (cAMP and cGMP) play a central role in signal transductions and regulation of physiologic responses. Their intracellular levels are controlled by the complex superfamily of cyclic nucleotide phosphodiesterases (PDE) enzymes. Inhibitors of phosphodiesterases (PDE) are agents that can either activate or suppress PDEs via allosteric interaction with the enzymes or binding to the active site of the enzymes. The PDE family includes at least 19 different genes and at least 11 PDE isozyme families, with over 50 isozymes having been identified thus far. The PDEs are distinguished by (a) substrate specificity, *i.e.*, cGMP-specific, cAMP-specific or nonspecific PDEs, (b) tissue, cellular or even sub-cellular distribution, and (c) regulation by distinct allosteric activators or inhibitors. PDE inhibitors include both nonspecific PDE inhibitors and specific PDE inhibitors (those that inhibit a single type of phosphodiesterase with little, if any, effect on any other type of phosphodiesterase). Still other useful PDE inhibitors are the dual selective PDE inhibitors (*e.g.*, PDE III/IV inhibitors or PDE II/IV inhibitors). Below is a table setting forth various PDE inhibitors that are useful in the methods of the present invention.

Isozyme Family	Regulatory Characteristics	Selective Inhibitors
I	Ca ²⁺ , Calmodulin-regulated with different K_m values for cG and cA hydrolysis	Vinpocetine
III	CG-inhibited cA hydrolysis; low K_m for cA and cG	Milrinone, Amrinone, Pimobendan, Cilostamide, Enoximone, Peroximone, Vesarinone
IV	Low K_m for cA hydrolysis	Rolipram; RO-20-1724
V	High and low K_m isoforms for cG specific hydrolysis	Zaprinast; Dipyridamole

WO 02/069906

PCT/US02/07026

- [48] In one embodiment, the PDE inhibitor is a PDE V inhibitor. Useful phosphodiesterase type V inhibitors include, *e.g.*, cialis, tanadafil, zaprinast, MBCQ, MY-5445, dipyridamole and sildenafil. In another embodiment, the composition contains a phosphodiesterase type II (PDE II) inhibitor such as, *e.g.*, EHNA. In yet another embodiment, the composition contains a phosphodiesterase type IV (PDE IV) inhibitor. Suitable phosphodiesterase type IV inhibitors include, but are not limited to, roflumilast, ariflo (SB207499), RP73401, CDP840, rolipram, RO-20-1724, and LAS31025. In still another embodiment, the phosphodiesterase inhibitor is a dual selective phosphodiesterase inhibitor such as, *e.g.*, a PDE III/IV inhibitor (*e.g.*, zardaverine).
- [49] In another embodiment, the PDE inhibitor is an inhibitor of the PDE IV isozyme family, or cAMP-specific and rolipram sensitive PDEs, which preferentially hydrolyze cAMP.
- [50] In yet another embodiment, the composition contains an agent that is a nonspecific phosphodiesterase inhibitor. Suitable nonspecific phosphodiesterase inhibitors include, but are not limited to, theobromine, dyphylline, IBMX, theophylline, aminophylline, pentoxifylline, papaverine, caffeine and other methylxanthine derivatives.

F. cAMP-dependent protein kinase activators

- [51] In other preferred embodiments, the compound used to treat the disorders described herein is a cAMP-dependent protein kinase activator. Examples of cAMP-dependent protein kinase activators include cAMP mimetics or dual cGMP/cAMP-dependent protein kinase activators. Suitable cAMP mimetics or analogs include those compounds that are structurally similar to cAMP and that have similar functions *e.g.*, activities, as cAMP. Examples of suitable cAMP mimetics include, but are not limited to, 8-bromo-cAMP, dibutyl-AMP, Rp-cAMPS, and Sp-cAMPS, and useful dual activators include compounds such as, *e.g.*, Sp-8-pCPT-cGMPS, Sp-8-bromo-cGMPS and 8-CPT-cAMP.

G. Superoxide scavengers

- [52] In another aspect, the compound used in the compositions and methods of the present invention is a superoxide anion (O_2^-) scavenger. Superoxide can react with NO and dramatically reduce its biological effects. Accordingly, agents that scavenge superoxide

PCT/US02/07026

anions can enhance the effects of NO. Examples of superoxide scavengers include, but are not limited to, exogenous Mn or Cu/Zn superoxide dismutase (SOD) or small molecule SOD mimetics such as, e.g., Mn(III) tetra(4-benzoic acid) porphyrin chloride (MnTBAP) and M40403 (see, e.g., Salvemini, *et al.*, *Science*, 286(5438):304-306 (1999)).

5 H. Potassium channel activators

[53] In another aspect, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising a potassium channel activator. In one embodiment, the potassium channel activator is an ATP-sensitive potassium channel activator. Synthetic compounds that activate ATP-sensitive K channels are smooth muscle relaxants. Such compounds include, but are not limited to, minoxidil, minoxidil sulfate, pinocidil, diazoxide, levcromokalim, cromokalim, *etc.* (see, e.g., White, *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, 357:41-51 (1998)). Additional suitable ATP-sensitive K channel activators can be found in, e.g., Bristol, *et al.*, "Annual Reports in Medicinal Chemistry," Vol. 29, Chap. 8, pp. 73-82, Academic Press (1991). In another embodiment, the potassium channel activator is a Maxi-K channel activator.

15 Examples of activators of the Maxi-K channels include, but are not limited to, estrogen-like compounds, such as estradiol (*see*, Valverde, *et al.*, *SCIENCE*, 285:1929-1931).

I. Estrogen-like compounds

[54] In another aspect, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising an estrogen-like compound. Estrogen-like compounds include those compounds that bind to the estrogen receptor and act as agonists thereof. Estrogen-like compounds include, but are not limited to, 17- β -estradiol, estrone, mestranol, estradiol valerate, estradiol dypionate, ethynyl estradiol, quinestrol, estrone sulfate, phytoestrogens such as flavones, isoflavones (*e.g.*, genistein), resveratrol, coumestan derivatives, other synthetic estrogenic compounds including pesticides (*e.g.*, p,p'-DDT), plasticizers (*e.g.*, bisphenol A), and a variety of other industrial chemicals (*e.g.*, polychlorinated biphenyls) (*see, e.g.*, Goodman and Gilman, *supra*).

J. Testosterone-like compounds

[55] In another aspect, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising a testosterone-like compound. Testosterone-like compounds include those compounds that bind to the testosterone receptor and act as agonists thereof. Testosterone-like compounds include, but are not limited to, testosterone, testosterone

WO 02/069906

PCT/US02/07026

propionate, testosterone enanthate, testosterone cypionate, testosterone undecenoate, dihydrotestosterone, danazol, fluoxymesterone, methyltestosterone, oxandrolone, DHEA and tibolone (see, e.g., Goodman and Gilman, *supra*).

K. Benzodiazepines

5 [56] In another aspect, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising a benzodiazepine. Suitable benzodiazepines include, but are not limited to, alprazolam, brotizolam, chlordiazepoxide, clobazam, clonazepam, chlorazepate, demoxepam, diazepam, estazolam, flumazenil, flurazepam, halazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, and
10 triazolam (see, e.g., Goodman and Gilman, *supra*).

L. Adrenergic Nerve Inhibitors

[57] In another aspect, the compounds of the present invention are compounds that inhibit adrenergic nerves. Adrenergic nerve inhibitors include compounds that destroy sympathetic nerve terminals, such as 6-hydroxydopamine and its analogs (see,
15 e.g., Goodman and Gilman, *supra*). Adrenergic nerve inhibitors also include compounds that deplete norepinephrine storage, either by inhibiting norepinephrine biosynthesis or by depleting stores, and compounds that inhibit norepinephrine release. Compounds that inhibit norepinephrine biosynthesis include, but are not limited to, α -methyltyrosine. Compounds that deplete norepinephrine stores include, but are not limited to, reserpine, guanethidine and
20 bretylium. Compounds that inhibit norepinephrine release include, but are not limited to, clonidine and other α_2 -adrenergic receptor antagonists. Examples of sympathetic nerve terminal destroyers include, but are not limited to, α_2 -adrenergic receptor antagonists.

M. Antidiarrheal Agents

[58] In another aspect, the compounds of the present invention are
25 antidiarrheal agents. Examples of suitable antidiarrheal agents include, but are not limited to, diphenoxylate, loperamide, bismuth subsalicylate, octreotide, etc. (see, e.g., Goodman and Gilman, *supra*).

N. HMG-CoA Reductase Inhibitors

[59] In another aspect, the compounds of the present invention are HMG-
30 CoA reductase inhibitors. Examples of HMG-CoA reductase inhibitors include, but are not

WO 02/069906

PCT/US02/07026

limited to, mevastatin, lovastatin, simvastatin, pravastatin, cerivastatin, dalvastatin, atorvastatin, fluvastatin, *etc.* (see, e.g., Goodman and Gilman, *supra*).

O. Smooth Muscle Relaxants

[60] In other embodiments, the compounds of the present invention are
5 smooth muscle relaxants such as, e.g., hydralazine, papaverine, tiropamide, cyclandelate, isoxsuprine and nylidrin.

P. Adenosine Receptor Modulators

[61] In another aspect, the present invention provides compositions for the
treatment of urogenital tract disorders comprising adenosine receptor modulators, either alone
10 or in combination with another agent. Methods for the use of these compositions are also
provided. In one group of embodiments, adenosine receptor modulators are used alone. In
another group of embodiments, the adenosine receptor modulators are combined with at least
one other urogenital muscle-relaxing agent. In other embodiments, the compounds of the
present invention are adenosine receptor modulators such as methylxanthines. Examples of
15 adenosine receptor modulators include theophylline and dyphylline. For other examples see,
Goodman & Gilman, *supra*). Preferred agents are selected from those described with
reference to the compositions of single agents or combinations above.

[62] Theophylline, a plant-derived methylxanthine, has been used for the
treatment of bronchial asthma for decades. Theophylline relaxes smooth muscle, notably
20 bronchial muscle, that has been contacted experimentally with a spasmogen, or clinically in
asthma. Proposed mechanisms of methylxanthine-induced physiologic and pharmacological
effects include: 1) inhibition of phosphodiesterases, thereby increasing intracellular cyclic
AMP, 2) direct effects on intracellular calcium concentration, 3) indirect effects on
intracellular calcium concentrations via cell membrane hyperpolarization, 4) uncoupling of
25 intracellular calcium increases with muscle contractile elements, and 5) antagonism of
adenosine receptors.

[63] A related compound, *i.e.*, dyphylline, is a preferred adenosine receptor
modulator. This compound is not metabolized by the liver and is excreted unchanged by the
kidneys, therefore its pharmacokinetics and plasma levels are independent of factors that
30 effect liver enzymes such as smoking, age, congestive heart failure, or the use of other drugs
that affect liver function.

WO 02/069906

PCT/US02/07026

Q. Adenylyl Cyclase Activators

[64] In another aspect, the present invention provides compositions comprising adenylyl cyclase activators, either alone or in combination with other compounds or agents described herein. The adenylyl cyclase activator forskolin is preferred. Other examples of adenylyl cyclase activators, include, but are not limited to, N⁶, O^{2'}-dibutyryl-cAMP, 8-chloro-cAMP, and Rp-diastereomers of adenosine 3',5'-cyclic monophosphorothioate, and related analogs, such as Rp-8-bromo-adenosine 3', 5'-cyclic monophosphorothioate, and derivatives of forskolin, including colforsin daropate hydrochloride.

R. Endothelin Receptor Antagonists

[65] In another aspect, the present invention provides compositions comprising endothelin receptor antagonist, either alone or in combination with other compounds disclosed herein. Examples of endothelin receptor antagonists include, but are not limited to, BE 1827B, JKC-301, JKC-302, BQ-610, W-7338A, IRL-1038, IRL-1620, bosetan, ABT 627, Ro 48-5695, Ro 61-1790, tesosentan (Ro 61-0612, ZD1611, BMS-187308, BMS-182874, BMS-193884, sitaxsentan (TBC 11251), TBC 2576, TBC 3214, TBC-10950, ABT-627, atrasentan, A-192621, A-308165, A-216546, CI-1020, EMD 122946, J-104132 (L753037), LU 127043, LU 135252, LU 302872, TAK-044 (69), SB 209670, SB 234551, SB 247083, ATZ1993, PABSA, L-749,329, RPR111723, RPR11801A, PD 164800, PD 180988 (CI1034), IRL 3630, IRL 2500, and their derivatives, *etc.* (see, Doherty, Annual Reports in Medicinal Chemistry, Volume 35, pp. 73-82, Academic Press, 2000). Other ethenesulfonamide derivatives, which are endothelin receptor antagonists and which are useful in the methods of the present invention, are disclosed by Harada, *et al.*, *Chem. Pharm. Bull.*, 49(12):1593-1603 (2001).

S. Bisphosphonates

[66] In another aspect, the present invention provides compositions comprising bisphosphonates, either alone or in combination with other agents. Suitable bisphosphonates suitable for use in the methods of the present invention include, but are not limited to, alendronate sodium (Fosamax), pamidronate disodium (Aredia), etidronate disodium (Ididronel) and the like.

WO 02/069906

PCT/US02/07026

T. cGMP-dependent Protein Kinase Activators

[67] In another aspect, the present invention provides cGMP-dependent protein kinase activators, either alone or in combination with other agents disclosed herein. Suitable cGMP-dependent protein kinase activators include, but are not limited to, cGMP mimetics or dual cGMP/cAMP-dependent protein kinase activators. Suitable cGMP mimetics or analogs include those compounds that are structurally similar to cGMP and that have similar functions, *e.g.*, activities, as cGMP. Examples of suitable cGMP mimetics include, but are not limited to, 8-bromo-cGMP, dibutyryl-cGMP, Rp-cGMPS, and Sp-cGMPS, and useful dual activators include compounds such as, *e.g.*, Sp-8-pCPT-cGMPS, Sp-8-bromo-cGMPS and 8-CPT-cAMP.

III. PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND ADMINISTRATION

[68] The present invention also provides pharmaceutical compositions for the administration of the herein-described compounds, *e.g.*, the NO donors, calcium channel blockers, cholinergic modulators, α -adrenergic receptor antagonists, β -adrenergic receptor agonists, phosphodiesterase inhibitors, cAMP-dependent protein kinase activators (*e.g.*, cAMP mimetics), superoxide scavengers, potassium channel activators, estrogen-like compounds, testosterone-like compounds, benzodiazepines, adrenergic nerve inhibitors, antidiarrheal agents, HMG-CoA reductase inhibitors, smooth muscle relaxants, adenosine receptor modulators, adenylyl cyclase activators, endothelin receptor antagonists, bisphosphonates, cGMP-dependent protein kinase activators (*e.g.*, cGMP mimetics), to a patient in need thereof. In the context of the present invention, the term "patient" refers to a subject to which the compounds of the invention can be administered. Preferably, a patient is a mammal, *e.g.*, a rodent, a primate or a human. If the patient is a human, the human can be either male or female. A patient may be affected with a disease, or may be free of detectable disease in which case the compounds and compositions of the present invention are administered prophylactically. The compositions of the present invention can be administered to patients with a urogenital disorder such as, for example, vaginismus, dyspareunia, vulvodynia (including vulvar vestibulitis), interstitial cystitis, nonspecific urethritis (*i.e.*, nonspecific pain and/or burning of the urinary tract) or suffering from sexual dysfunctions such as, for example, female sexual arousal disorders and female sexual orgasmic disorders.

WO 02/069906

PCT/US02/07026

[69] One of skill in the art will appreciate that suitable formulations are dependent on the form of delivery to be employed, and all such forms are contemplated by the present invention. Additionally, in some embodiments, combinations of agents are employed in a single formulation, while in other embodiments, agents are formulated separately, but administered in combination, or sequentially. In the discussion below, compositions of single agents will be understood to also include compositions of two or more agents. Still further, different formulations can be used for those embodiments in which agents are administered separately or sequentially, by different routes of administration.

[70] The compounds of the present invention can be formulated to be administered using any of a variety of routes, including, e.g., oral, intravenous, intramuscular, subcutaneous, oral, pulmonary, transdermal, nasal, cervical, vaginal, buccal, anorectal, urethral for systemic or local delivery or, preferably, topical administration, such as, e.g., to the urethral or genital tract, for prophylactic and/or therapeutic treatment. The compounds of the present invention can also be administered by installation into the bladder.

[71] The present compounds can be incorporated into a variety of compositions for therapeutic and/or prophylactic administration. A number of suitable formulations for use in the present invention are found in Remington, *Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Philadelphia, PA, 17th ed. (1985); and in *Dermatological Formulations: Percutaneous absorption*, Barry (Ed.), Marcel Dekker Inc. (1983). Moreover, for a brief review of methods for drug delivery, see, Langer, *Science*, 249:1527-1533 (1990). The pharmaceutical compositions described herein can be manufactured in a manner that is known to those of skill in the art, i.e., by means of conventional mixing, dissolving, levigating, emulsifying, encapsulating, entrapping or lyophilizing processes. It will be appreciated that the present methods and excipients are merely exemplary and are in no way limiting.

A. Topical formulations

[72] In view of the above, the present invention provides topical compositions useful for treating urogenital disorders and for treating spasms of mammals, including humans, which comprise an effective amount of a compound that reduces the contraction of the musculature of the vagina and a pharmaceutically acceptable carrier. The compound for use in the topical compositions of the present invention include, but are not limited to, NO donors, calcium channel blockers, cholinergic modulators, α -adrenergic receptor antagonists, β -adrenergic receptor agonists, phosphodiesterase inhibitors, cAMP-

WO 02/069906

PCT/US02/07026

dependent protein kinase activators (e.g., cAMP mimetics), superoxide scavengers, potassium channel activators, estrogen-like compounds, testosterone-like compounds, benzodiazepines, adrenergic nerve inhibitors, antidiarrheal agents, HMG-CoA reductase inhibitors, smooth muscle relaxants, adenosine receptor modulators, adenylyl cyclase activators, endothelin
 5 receptor antagonists, bisphosphonates and cGMP-dependent protein kinase activators (e.g., cGMP mimetics).

[73] In related embodiments, the present invention provides topical pharmaceutical compositions in unit dosage form comprising per unit dosage an amount of the compound or combination provided above, which is effective for treating a urogenital
 10 disorder in a subject in need of such treatment. Typically the compounds are in combination with a pharmaceutically acceptable carrier. Such compositions are useful for treating or reducing pain associated with urogenital disorders, such as vaginal pain, lower abdominal pain, urinary tract pain, vulvar pain, pain associated with sexual intercourse, and for treating spasms of the musculature of the vagina, in particular of the lower third of the vagina. The
 15 topical compositions of the invention are also useful for treating conditions associated with spasms of the musculature of the vagina, including vaginismus and dyspareunia. In addition, the topical compositions described herein are useful for relaxing the musculature of the lower third of the vagina and reducing pain before, during and after gynecological examinations, insertion of instruments and procedures, such as surgery.

[74] Dosage forms for the topical administration of the compounds of this invention include powders, sprays, ointments, pastes, creams, lotions, gels, solutions, patches, suppositories and liposomal preparations. The dosage forms may be formulated with mucoadhesive polymers for sustained release of active ingredients at the urogenital area. The active compound may be mixed under sterile conditions with a pharmaceutically acceptable
 25 carrier, and with any preservatives, buffers, or propellants, which may be required. Topical preparations can be prepared by combining the compound of interest with conventional pharmaceutical diluents and carriers commonly used in topical dry, liquid, cream and aerosol formulations. Ointment and creams may, for example, be formulated with an aqueous or oily base with the addition of suitable thickening and/or gelling agents. Such bases may include
 30 water and/or an oil such as liquid paraffin or a vegetable oil such as peanut oil or castor oil. Thickening agents which may be used according to the nature of the base include soft paraffin, aluminum stearate, cetostearyl alcohol, propylene glycol, polyethylene glycols, woolfat, hydrogenated lanolin, beeswax, and the like. Lotions may be formulated with an aqueous or oily base and, in general, also include one or more of the following: stabilizing

WO 02/069906

PCT/US02/07026

agents, emulsifying agents, dispersing agents, suspending agents, thickening agents, coloring agents, perfumes, and the like. Powders may be formed with the aid of any suitable powder base, *e.g.*, talc, lactose, starch, and the like. Drops may be formulated with an aqueous base or nonaqueous base also comprising one or more dispersing agents, suspending agents, solubilizing agents, and the like.

[75] The ointments, pastes, creams and gels also may contain excipients, such as animal and vegetable fats, oils, waxes, paraffins, starch, tragacanth, cellulose derivatives, polyethylene glycols, silicones, bentonites, silicic acid, talc and zinc oxide, or mixtures thereof. Powders and sprays also can contain excipients such as lactose, talc, silicic acid, aluminum hydroxide, calcium silicates and polyamide powder, or mixtures of these substances. Sprays can additionally contain customary propellants, such as chlorofluorohydrocarbons and volatile unsubstituted hydrocarbons, such as butane and propane.

[76] Representative compositions include topical compositions comprising one or more of the following first pharmacological compounds: NO donors, calcium channel blockers, cholinergic modulators, α -adrenergic receptor antagonists, β -adrenergic receptor agonists, phosphodiesterase inhibitors, cAMP-dependent protein kinase activators (*e.g.*, cAMP mimetics), superoxide scavengers, potassium channel activators, estrogen-like compounds, testosterone-like compounds, benzodiazepines, adrenergic nerve inhibitors, antidiarrheal agents, HMG-CoA reductase inhibitors, smooth muscle relaxants, adenosine receptor modulators, adenylyl cyclase activators, endothelin receptor antagonists, bisphosphonates and cGMP-dependent protein kinase activators (*e.g.*, cGMP mimetics) in combination with a pharmaceutically acceptable carrier and at least one of the following second pharmacologic agents: a local anesthetic (*e.g.*, lidocaine, prilocaine, *etc.*), local anti-inflammatory agent (*e.g.*, naproxen, pramoxicam, *etc.*), corticosteroid (*e.g.*, cortisone, hydrocortisone, *etc.*), anti-itch agent (*e.g.*, looperamide, diphenoxalate, *etc.*), an agent that interferes with the activation of peripheral sensory neurons, including divalent and trivalent metal ions (*e.g.*, manganese, calcium, strontium, nickel, lanthanum, cerium, zinc, *etc.*), analgesic agents, yeast-based product (*e.g.*, lyophilized yeast, yeast extract, *etc.*), growth-promoting and/or wound healing-promoting agent known to promote re-epithelialization (*e.g.*, platelet-derived growth factor (PDGF), interleukin-11 (IL-11), *etc.*), anti-microbial agent (*e.g.*, Neosporin, polymyxin B sulfate, bacitracin zinc, *etc.*), mucoadhesive agent (*e.g.*, cellulose derivatives, *etc.*), cytoprotectant agent (*e.g.*, colloidal bismuth, misoprostol,

WO 02/069906

PCT/US02/07026

5 sucralfate, etc.) as defined in Goodman and Gilman, *The Pharmacological Basis of Therapeutics, supra*, or menthol. The at least one first pharmacological compound is typically present in the composition in unit dosage form effective for the treatment of a first medical condition(s), such as a urogenital disease or pain associated. The at least one second
 10 pharmacological compound is typically present in the composition in unit dosage effective for the treatment of a second medical condition(s), or a condition(s), symptom(s) or effect(s) associated with or resulting from the first medical condition(s).

[77] The topical pharmaceutical compositions can also include one or more preservatives or bacteriostatic agents, e.g., methyl hydroxybenzoate, propyl hydroxybenzoate,
 10 chlorocresol, benzalkonium chlorides, and the like. The topical pharmaceutical compositions also can contain other active ingredients such as antimicrobial agents, particularly antibiotics, anesthetics, analgesics, and antipruritic agents.

[78] One example of a topical formulation includes 75% (w/w) white petrolatum USP, 4% (w/w) paraffin wax USP/NF, lanolin 14% (w/w), 2% sorbitan
 15 sesquiolate NF, 4% propylene glycol USP, and 1% compound of the present invention.

[79] The dosage of a specific compound depends upon many factors that are well known to those skilled in the art, for example, the particular compound; the condition being treated; the age, weight, and clinical condition of the recipient patient; and the experience and judgment of the clinician or practitioner administering the therapy. An
 20 effective amount of the compound is that which provides either subjective relief of symptoms or an objectively identifiable improvement as noted by the clinician or other qualified observer. The dosing range varies with the compound used, the route of administration and the potency of the particular compound.

B. Sustained or controlled delivery formulations

25 [80] In yet other embodiments, the invention provides topical sustained and prolonged release pharmaceutical compositions comprising one or more pharmacological compounds described *supra*, and a pharmaceutically acceptable carrier, to treat urogenital disorders. Such compositions are useful in the treatment of such urogenital disorders and in
 30 controlling and reducing pain associated therewith. Such compositions may comprise a unit dosage of one or more particular active agent(s) (e.g., a NO donor, calcium channel blocker, cholinergic modulator, α -adrenergic receptor antagonist, β -adrenergic receptor agonist, phosphodiesterase inhibitor, cAMP-dependent protein kinase activator, superoxide scavenger, potassium channel activator, estrogen-like compound, testosterone-like compound,

WO 02/069906

PCT/US02/07026

benzodiazepine, adrenergic nerve inhibitor, antidiarrheal agent, HMG-CoA reductase inhibitor, smooth muscle relaxant, adenosine receptor modulator, adenylyl cyclase activator, cAMP mimetic, endothelin receptor antagonist, bisphosphonate, cGMP-dependent protein kinase activator, cGMP mimetic) which is effective in treating urogenital disorders and in
5 controlling and alleviating pain associated therewith. Preferably, the compositions are administered in unit dosage form to a subject in need of such treatment. Topical sustained and prolonged release compositions are typically variants which include 1) an absorbent in a hydrophilic base; 2) an absorbent in a hydrophobic base; and 3) coated beads containing an absorbent matrix dispersed in a suitable vehicle. Also provided are methods of treating
10 urogenital disorders comprising topically administering an effective amount of such compositions (*e.g.*, in unit dosage form) to the appropriate urogenital area of the subject in need of such treatment.

[81] Such hydrophilic compositions and preparations of the invention comprise a compound of the invention and a polymer, such as cellulose (methyl cellulose, ethyl cellulose, hydroxy propyl cellulose, *etc.*), higher molecular weight polyethylene glycol, methacrylic-acrylic acid emulsion, hydrogel, carbopol, ethyl vinyl acetate copolymer, or polyester, *etc.*, to bind the compound of interest to the polymer. The compound-polymer matrix is then dispersed in a hydrophilic vehicle to form a semi-solid. After administration of such hydrophilic composition into the appropriate urogenital area, such as, *e.g.*, the vagina or urethral tract, the water in the semi-solid preparation is adsorbed and the polymer matrix with the active ingredient (*i.e.*, the pharmaceutical compound) remains as a coating in the area to which it has been applied. The pharmaceutical compound is then slowly released from this coating.

[82] Hydrophobic compositions and preparations of the invention employ similar polymers as used in the hydrophilic preparations, but the polymer/compound matrix is dispersed into a vehicle, such as a plastibase, in the hydrophobic compositions and preparations. Plastibase is a mineral oil base that only partially dissolves the pharmaceutical compound. The semi-solid composition forms a thin coating on the urogenital region to which the composition has been applied (such as, *e.g.*, the vagina or urethral tract) and slowly releases the active compound. The prolonged action is controlled principally by the solubility of the active ingredient in the vehicle.

[83] The present invention also provides coated beads which are produced by first absorbing a compound of the present invention, or a combination of compounds, on a cellulosic material blended with polyethylene glycol, filler, binder and other excipients. The

WO 02/069906

PCT/US02/07026

resulting matrix is then extruded and spheronized (*e.g.*, the process of making into spheres) to create small beads. The beads are then coated to an appropriate thickness with one or more of a suitable material, such as a methacrylic-acrylic polymer, polyurethane, ethyl vinyl acetate copolymer, polyester, silastic, *etc.* The coating on the beads acts as a rate controlling membrane that regulates the release of the compound from the core beads.

[84] In other embodiments, the invention provides pharmaceutical compositions suitable for oral administration which are provided in unit dosage form comprising per unit dosage a NO donor, calcium channel blocker, cholinergic modulator, α -adrenergic receptor antagonist, β -adrenergic receptor agonist, phosphodiesterase inhibitor, cAMP-dependent protein kinase activator, superoxide scavenger, potassium channel activator, estrogen-like compound, testosterone-like compound, benzodiazepine, adrenergic nerve inhibitor, antidiarrheal agent, HMG-CoA reductase inhibitor, smooth muscle relaxant, adenosine receptor modulator, adenylyl cyclase activator, cAMP mimetic, endothelin receptor antagonist, bisphosphonate, cGMP-dependent protein kinase activator, cGMP mimetic, and a pharmaceutically acceptable carrier. Such compositions are useful for treating urogenital disorders, including those disorders and conditions described above.

[85] For delivery to the buccal membranes, typically an oral formulation, such as a lozenge, tablet, or capsule is used. Methods of manufacture of these formulations are known in the art, including but not limited to, the addition of a pharmacological agent to a pre-manufactured tablet; cold compression of an inert filler, a binder, and either a pharmacological compound or a substance containing the compound (as described in U.S. Patent No. 4,806,356); and encapsulation. Another oral formulation is one that can be applied with an adhesive, such as the cellulose derivative, hydroxypropyl cellulose, to the oral mucosa, for example as described in U.S. Patent No. 4,940,587. This buccal adhesive formulation, when applied to the buccal mucosa, allows for controlled release of the pharmacological agent into the mouth and through the buccal mucosa. The compounds of the present invention can be incorporated into these formulations as well.

C. Aerosol formulations

[86] For delivery to the nasal or bronchial membranes, typically an aerosol formulation is employed. The term "aerosol" includes any gas-borne suspended phase of the pharmacological agent that is capable of being inhaled into the bronchioles or nasal passages. Specifically, aerosol includes a gas-borne suspension of droplets of the compounds of the instant invention, as may be produced in a metered dose inhaler or nebulizer, or in a mist

WO 02/069906

PCT/US02/07026

sprayer. Aerosol also includes a dry powder composition of a pharmacological compound of interest suspended in air or other carrier gas, which may be delivered by insufflation from an inhaler device, for example. For solutions used in making aerosols, the preferred range of concentration of the pharmacological agent is 0.1-100 mg/ml, more preferably 0.1-30 mg/ml, and most preferably, 1-10 mg/ml. Usually the solutions are buffered with a physiologically compatible buffer such as phosphate or bicarbonate. The usual pH range is 5 to 9, preferably 6.5 to 7.8, and more preferably 7.0 to 7.6. Typically, sodium chloride is added to adjust the osmolality to the physiological range, preferably within 10% of isotonic. Formulation of such solutions for creating aerosol inhalants is discussed in Remington, *Pharmaceutical Sciences*, see also, Ganderton, *et al.*, *Drug Delivery to the Respiratory Tract*, Ellis Horwood (1987); Gonda, *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 6:273-313 (1990); and Raeburn, *et al.*, *J. Pharmacol. Toxicol. Methods*, 27:143-159 (1992).

IV. METHODS OF TREATING UROGENITAL DISORDERS

[87] In another aspect, the present invention provides methods for treating urogenital disorders which comprise administering to an appropriate area or affected urogenital tissue (e.g., vagina or urinary tract) of a subject in need of such treatment an effective amount of any of the compositions provided above. By use of such methods of the invention, spasms of the musculature of the vagina are relieved and signs and symptoms associated with urogenital disorders, e.g., vaginismus, dyspareunia, vulvodynia, vulvar vestibulitis, nonspecific urethritis (i.e., nonspecific pain, itching or burning of the urinary tract), interstitial cystitis, and pain associated therewith are improved. The methods described herein are also applicable to the treatment of recurrent urogenital diseases, and are also useful for relaxing the musculature of the vagina and reducing pain during gynecological exams (in patients with and without disorders), particularly during procedures where instruments are inserted into the vagina. The methods and compounds described herein are also useful for increasing a condition selected from the group consisting of vaginal lubrication, clitoral or labial sensitivity and engorgement and relaxation of vaginal smooth muscle.

[88] The present invention further provides methods of using the above-described compositions in combination with local anesthetic agents, such as, for example, lidocaine, prilocaine, etc. Each of the compositions will typically be in a pharmaceutically acceptable dosage form as an effective treatment for a urogenital medical condition. These pharmaceutical preparations are also useful in treating conditions associated with or resulting

WO 02/069906

PCT/US02/07026

from spasms of the musculature of the vagina including, but not limited to, vaginismus and dyspareunia. In another aspect, the present invention provides methods for treating urogenital disorders which comprise administering an effective amount of one a composition described herein along with a local anesthetic agent to a subject in need of such treatment.

5 Such compositions can be administered orally, transdermally, transmucosally or parenterally.

[89] Similarly, the invention provides methods of using the above-described compositions in combination with local anti-inflammatory agents, for example, naproxen or piroxicam, in a pharmaceutically acceptable dosage form as an effective treatment for a urogenital medical condition such as, *e.g.*, vaginismus, dyspareunia, vulvodynia, vulvar
10 vestibulitis, nonspecific urethritis (*i.e.*, nonspecific pain, itching or burning of the urinary tract), interstitial cystitis, *etc.* These pharmaceutical preparations are also useful in treating conditions associated with spasms of the musculature of the vagina. In another aspect, the present invention provides methods for treating urogenital disorders which comprise administering an effective amount of such composition along with a local anesthetic agent to
15 a subject in need of such treatment. Such compositions can be administered orally, transdermally, transmucosally or parenterally.

[90] Additional methods provided by the present invention are those in which two or more agents selected from a NO donor, calcium channel blocker, cholinergic modulator, α -adrenergic receptor antagonist, β -adrenergic receptor agonist,
20 phosphodiesterase inhibitor, cAMP-dependent protein kinase activator, superoxide scavenger, potassium channel activator, estrogen-like compound, testosterone-like compound, benzodiazepine, adrenergic nerve inhibitor, antidiarrheal agent, HMG-CoA reductase inhibitor, smooth muscle relaxant, adenosine receptor modulator, adenylyl cyclase activator, cAMP mimetic, endothelin receptor antagonist, bisphosphonate, cGMP-dependent protein
25 kinase activator, cGMP mimetic, are administered either in combination or sequentially to provide an enhanced therapeutic benefit. The use of two compounds from those listed above can provide fewer and less severe side effects than equally effective doses of a single compound, if used alone. More particularly, the use of two compounds in combination allows for decreased amounts of each compound to be used to achieve the same benefit
30 relative to a compound used alone, and provides significantly reduced occurrence and duration of side effects.

WO 02/069906

PCT/US02/07026

EXAMPLES

Example 1:

[91] Minoxidil ointment was prepared using the following formulation and procedure:

5	Formulation:		
	<u>Ingredient</u>	<u>Supplier</u>	<u>% weight per weight</u>
	Minoxidil, USP	Spectrum Chemical	0.20
	White Petrolatum, USP	Penreco, Inc.	82.80
	Paraffin Wax, USP	Spectrum Chemical	5.00
10	Propylene Glycol, USP	Spectrum Chemical	8.00
	Sorbitan Sesquioleate, NF	Spectrum Chemical	4.0

Procedure:

1. Weigh all ingredients, record weights, and label appropriately.
2. Heat the propylene glycol to 40°C with stirring and maintain.
3. Add the Minoxidil to the warm propylene glycol from step 1 and stir until dissolved.
4. Add the sorbitan sesquioleate to the solution in step 2 and homogenize until a suspension forms.
5. In a separate container, heat and melt the paraffin wax with gentle stirring, until a single clear phase is formed. Record temperature and maintain.
6. Heat the white petrolatum to between 70°C and 75°C in the bowl of mixer.
7. Add and mix the melted wax from step 5 to the melted petrolatum from step 6.
8. Paddle mix the blend from step 7 while air cooling to 50°C.
9. When the petrolatum-paraffin wax solution has reached 50°C, stop the paddle mixing and place a homogenizer in the bowl and pour in the warm suspension from step 3 while mixing at moderate speed. Homogenize at moderate speed for 10 minutes.
10. Replace the paddle on the mixer and paddle mix the suspension from step 9 on slow speed until the product had cooled below 30°C.
11. Package the product in screw capped glass jars and label appropriately.

[92] Minoxidil ointment concentrations ranging from 0.05%w/w to 2.0%w/w can be made by modifying the amounts of the excipients listed in the above formulation, and using the same procedure as given above.

WO 02/069906

PCT/US02/07026

Example 2:

[93] Aminophylline cream was prepared using the following formulation and procedure:

5 **Formulation:**

	<u>Ingredient</u>	<u>Supplier</u>	<u>% weight per weight</u>
	Aminophylline, USP	Spectrum Chemical	1.00
	Purified Water, USP	Baxter, Inc.	87.25
	Cetostearyl Alcohol	Spectrum Chemical	7.50
10	Bridj 58	Spectrum Chemical	3.75
	Imidurea	Spectrum Chemical	0.50

Procedure:

1. Weigh all ingredients, record weights, and label appropriately.
- 15 2. Add the Cetostearyl Alcohol and Bridj 58 to a suitable vessel. Heat with stirring until the melted waxes reach between 70°C and 75°C and maintain.
3. Heat the Purified Water in a separate vessel to between 60°C and 65°C with stirring.
- 20 4. Add the Imidurea to the hot water from step 3 and stir until dissolved.
5. Dissolve the Aminophylline in the mixture from step 4 with stirring and immediately proceed to step 6.
6. Place a homogenizer in the aqueous solution from step 5 and homogenize at slow to moderate speed while adding the hot melted waxes from step 2.
- 25 7. Allow the emulsion formed in step 6 to cool to between 40°C and 45°C and maintain while homogenizing at slow to moderate speed.
8. Remove the homogenizer from the emulsion formed in step 6 and insert a propeller mixer. Mix with the propeller mixer at slow speed while allowing the cream to cool to below 30°C.
- 30 9. Package the product in screw capped glass jars and label appropriately.

Aminophylline cream concentrations ranging from 0.05%w/w to 10.0%w/w can be made by modifying the amounts of the excipients listed in the above formulation, and using the same
35 procedure as given above.

Example 3:

[94] Patients are first diagnosed with vaginismus, and the Vaginismus Behavior Scale (VABESC) score (Wijma, *et al.*, *Scand. J. Behaviour Therapy*, 26(4):147-156 (1997)) for each patient is recorded at baseline. Nitroglycerin ointment is applied

WO 02/069906

PCT/US02/07026

intravaginally to the outer one third of the vagina, once to four times daily to relax the vaginal muscle. Nitroglycerin ointment can also be applied to the vaginal opening as frequently as needed to achieve the desired effect. Alternatively, nitroglycerin ointment can be applied 5 to 15 minutes before intercourse to relax the vaginal muscle; thus allowing for successful

- 5 intercourse, either with or without significant changes in VABESC score. The nitroglycerin ointment concentration varies between 2.0% (w/v) to 0.05%, more preferably, between 0.1% to 0.6% to achieve the desired effect. The desired effects include, but are not limited to, immediate pain relief, local tissue relaxation, and increase in blood flow. Patients may also use commercially available Nitro-Bid®, Percutol® or Rectogesic® ointments as is or by
10 diluting to the appropriate concentration.

Example 4:

- [95] Patients are first diagnosed with vaginismus, and the VABESC score for each patient is recorded at baseline. Under physician assistance, an intrauterine device (IUD) containing diltiazem, a calcium channel blocker, is inserted into the patient's uterus.
15 The controlled and continuous release of diltiazem from the IUD allows for relaxation of the vaginal muscle and thus, vaginal penetration during coitus. If desired, patients using a diltiazem IUD can also apply nitroglycerin ointment before intercourse to maximize the relaxation.

Example 5:

- 20 [96] Patients are first diagnosed with vaginismus, and the VABESC score for each patient is recorded at baseline. If patients do not have other cardiovascular disease complication, oral nifedipine or other calcium channel blocker tablets (or caplets, capsules, etc.) can be administered, approximately 45 minutes to 4 hours before coitus to produce the desired effects. Alternatively, patients can take the calcium channel blocker orally once to
25 three times daily and apply nitroglycerin ointment or topical diltiazem cream before intercourse to maximize the desired effects. The desired effects can include immediate pain relief, local tissue relaxation, and increased blood flow.

Example 6:

- [97] Patients are first diagnosed with vaginismus and the VABESC score
30 for each patient is recorded at baseline. Topical aminophylline cream is applied either externally to the vaginal opening or internally to the outer one third of the vaginal canal to achieve pain relief, muscle relaxation, and increased blood flow. Alternatively, vaginal

WO 02/069906

PCT/US02/07026

suppositories or tablets containing aminophylline are inserted once daily or as needed to achieve the desired effects.

Example 7:

5 [98] Patients are first diagnosed with dyspareunia, *e.g.*, superficial, vaginal or deep dyspareunia. Depending on the site of disease manifestation, topical loperamide solution is applied to the site either before intercourse to prevent pain, or after intercourse 1-4 times daily for several consecutive days for relief of pain. Pain prevention or relief is further improved by using either nitroglycerin ointment or a diltiazem cream in conjunction with or sequentially with the loperamide solution. The concentration of diltiazem cream is 4.0%
10 (w/v) to 0.5%; more preferably, the diltiazem cream concentration is 3-1%, depending upon the efficacy.

Example 8:

15 [99] Patients diagnosed with vulvar vestibulitis are treated with nifedipine ointment topically to the site of the disease once or multiple times each day until the symptoms are reduced. Once vulvar vestibulitis is no longer debilitating, nonpainful intercourse can be attained by the individual. Alternatively, patients can take anti-inflammatory agents, such as glucocorticoids or NSAIDS, as recommended by the physician. Subsequently, topical calcium channel blocker cream, *e.g.*, diltiazem cream, is applied before intercourse to facilitate nonpainful coitus.

20 Example 9:

[100] Patients suffering from Interstitial Cystitis (IC) have either ulcerative or nonulcerative IC. In order to mitigate the symptoms associated with IC, a vaginal ring containing lovastatin is inserted into the vagina. The continuous release of lovastatin greatly facilitates the relief of these debilitating symptoms. Alternatively, patients can take anti-inflammatory agents, such as glucocorticoids or NSAIDS, orally at the frequency
25 recommended by the physician while the lovastatin vaginal ring is in place. Another approach is to take oral antibiotic while patients are using the lovastatin vaginal ring to further expedite the relief of symptoms.

Example 10:

30 [101] Four patients with vestibulitis and secondary vaginismus were recruited to the study. All patients were given 0.2% nitroglycerin (NTG) ointment for use on

WO 02/069906

PCT/US02/07026

an as needed basis. Patients were instructed to apply an effective amount of the nitroglycerin ointment to the affected area. Some of these patients have used either Estrogen cream, MetroGel or anti-yeast products previously, did not respond to these therapies, and were having major difficulty in conducting normal sexual activity. Following the 0.2% NTG treatment, all patients experienced significant improvement in pain reduction and have been able to conduct normal sexual activity after the therapy. Some of the symptomatic relief, such as pain reduction, was immediate. None of the four patients reported adverse reaction; no headaches or dizziness was reported in the study. It was concluded that the treatment with nitroglycerin ointment was effective in treating patients with both vestibulitis and vaginismus.

Example 11:

[102] Example 9 demonstrates the relief of vaginal and labial pain and burning with 0.2% nitroglycerin ointment in women with vulvodynia. Patients with a documented history of vulvodynia received 0.2% NTG ointment (1/8 teaspoon) (Nitro-Bid® ointment, Aventis Pharmaceuticals, Parsippany, NJ, diluted to 0.2% with white petrolatum) in the office and were then instructed to use it on an as needed basis prior to sexual relations at home. Each patient completed a questionnaire assessing frequency of use, dosage, location applied, satisfaction, and side effects. A standardized pain scale was used to rate pain pre and post treatment.

[103] A total of 12 women with a primary complaint of pain in the vaginal and labial area received medication. Mean age was 32 years. Pain had been present from 5 months to 6 years prior to the initiation of treatment. 8 of the 12 patients completed the study. All 12 patients had reproducible pain in the office that was relieved within 5 minutes of application. 2 did not use the ointment outside of the office setting due to headache. The remaining 6 had significantly decreased pain *intensity* on a scale of 0 (no pain) to 5 (excruciating pain); (4.3 to 1.4 $p < 0.01$) at 3 months follow up. All of the patients reported "improvement" of pain during sexual activity. No adverse advents occurred.

[104] Treatment with 0.2% NTG ointment was effective in providing temporary relief of vaginal pain and labial pain in women with vulvodynia. In particular, application of 0.2% NTG applied prior to sexual activity significantly decreased pain related to vaginal penetration. Although well tolerated, headache occurred in the majority of women. Thus, lower doses of nitroglycerin would be advantageous in controlling or limiting the

WO 02/069906

PCT/US02/07026

occurrence of this side effect. Preferred concentrations are below 0.2%, and range from about 0.01% to about 0.1%.

Example 12:

[105] Patients are first diagnosed with vaginismus, and the Vaginismus Behaviour Scale (VABESC) score may be recorded at baseline. Yohimbine ointment is applied intravaginally to the outer one third of the vagina, once to four times daily to relax the vaginal muscle. Yohimbine ointment can also be applied to the vaginal opening as frequently as needed to achieve the desired effect. Alternatively, yohimbine ointment can be applied before intercourse to relax the vaginal muscle; thus allowing for successful intercourse, either with or without significant changes in VABESC score. Preferably, the ointment is applied 5 minutes to one hour before intercourse to achieve the desired effect on the vaginal muscle. The yohimbine ointment concentration varies between 2.0% (w/v) to 0.05%, preferably, between 0.05% to 0.1%. or 0.1% to 0.5%, to achieve the desired effect. The desired effects include, but are not limited to, immediate pain relief, local tissue relaxation, and increase in blood flow.

Example 13:

[106] Patients are first diagnosed with vaginismus, and the Vaginismus Behaviour Scale (VABESC) score may be recorded at baseline. Yohimbine tablets (10 mg) are taken orally, once to four times daily to relax the vaginal muscle. Additionally, yohimbine ointment can also be applied to the vaginal opening as frequently as needed to achieve the desired effect. Alternatively, in addition to administration of yohimbine tablets, yohimbine ointment can be applied before intercourse to relax the vaginal muscle; thus allowing for successful intercourse, either with or without significant changes in VABESC score. Preferably, the ointment is applied 5 minutes to one hour before intercourse to achieve the desired effect on the vaginal muscle. The yohimbine ointment concentration varies between 2.0% (w/v) to 0.05%, preferably, between 0.05% to 0.1%. or 0.1% to 0.5%, to achieve the desired effect. The desired effects include, but are not limited to, immediate pain relief, local tissue relaxation, and increase in blood flow.

Example 14:

[107] Benzodiazepines can be useful in achieving vaginal smooth muscle relaxation. For instance, patients may be first diagnosed with vaginismus, and the Vaginismus Behavior Scale (VABESC) score (Wijma, B. et al., Scand. J. Behavior Therapy,

WO 02/069906

PCT/US02/07026

1997, 26(4), 147-156) for each patient recorded at baseline. Diazepam (a benzodiazepine) ointment is applied intravaginally to the outer one third of the vagina, once to four times daily to relax the vaginal muscle. The diazepam ointment can also be applied to the vaginal opening as frequently as needed to achieve the desired effect. Alternatively, the diazepam ointment can be applied before intercourse to relax the vaginal muscle; thus allowing for successful intercourse, either with or without significant changes in VABESC score.

5 Preferably, the ointment is applied 5 minutes to one hour before intercourse to achieve the desired effect on the vaginal muscle. The diazepam ointment concentration varies between 2.0% (w/v) to 0.05%, preferably, between 0.05% to 0.1%, or 0.1% to 0.5%, to achieve the

10 desired effect. The desired effects include, but are not limited to, immediate pain relief, local tissue relaxation, and increase in blood flow.

Example 15:

[108] Patients are first diagnosed with dyspareunia, *e.g.*, superficial, vaginal or deep dyspareunia. Depending on the site of disease manifestation, a topical vesamicol solution or ointment is applied to the site either before intercourse to prevent pain, or after

15 intercourse 1-4 times daily for several consecutive days for relief of pain. Pain prevention or relief may be further improved by using either nitroglycerin ointment or a diltiazem cream in conjunction with or sequentially with the vesamicol. The concentration of diltiazem cream is 4.0% (w/v) to 0.5%; more preferably, the diltiazem cream concentration is 3-1%, depending

20 upon the efficacy.

Example 16:

[109] An α_2 -adrenergic receptor antagonist may be useful in the treatment of patients in need of vaginal smooth muscle relaxation. For instance, patients may be first diagnosed with dyspareunia, *e.g.*, superficial, vaginal or deep dyspareunia. Depending on the

25 site of disease manifestation, a topical α_2 -adrenergic receptor antagonist (*e.g.*, yohimbine) solution is applied to the site either before intercourse to prevent pain, or after intercourse 1-4 times daily for several consecutive days for relief of pain. Pain prevention or relief may be further improved by using either nitroglycerin ointment or a diltiazem cream in conjunction with or sequentially with the yohimbine. The concentration of diltiazem cream is 4.0% (w/v)

30 to 0.5%; more preferably, the diltiazem cream concentration is 3-1%, depending upon the efficacy.

WO 02/069906

PCT/US02/07026

[110] In the case of yohimbine, this compound can be formulated in an aqueous formulation of up to 0.8% in sterile water. Yohimbine may also be formulated as topical composition comprising an aqueous or slightly alcoholic gel or in a cream or lotion for direct application to the urogenital region.

5 Example 17:

[111] Acetylcholine storage blockers may be useful in patients in need of vaginal smooth muscle relaxation. For instance, patients may be first diagnosed with vaginismus, and the Vaginismus Behaviour Scale (VABESC) score recorded. An acetylcholine storage blocker (*e.g.*, vesamicol) ointment is applied intravaginally to the outer
10 one third of the vagina, once to four times daily to relax the vaginal muscle. The ointment can also be applied to the vaginal opening as frequently as needed to achieve the desired effect. Alternatively, the ointment can be applied before intercourse to relax the vaginal muscle; thus allowing for successful intercourse, either with or without significant changes in VABESC score. Preferably, the ointment is applied 5 minutes to one hour before intercourse
15 to achieve the desired effect on the vaginal muscle. When the acetylcholine storage blocker is vesamicol, the vesamicol ointment concentration varies between 2.0% (w/v) to 0.05%, preferably, between 0.05% to 0.1% or 0.1% to 0.5%, to achieve the desired effect. The desired effects include, but are not limited to, immediate pain relief, local tissue relaxation, and increase in blood flow.

20 [112] Vesamicol can be applied in an aqueous gel or lotion type of formulation.

Example 18:

[113] Adenosine receptor modulators, may be useful in patients in need of vaginal smooth muscle relaxation. For instance, patients may be first diagnosed with
25 vaginismus, and the Vaginismus Behaviour Scale (VABESC) score recorded. An adenosine receptor modulator (*e.g.*, theophylline or dyphylline) ointment is applied intravaginally to the outer one third of the vagina, once to four times daily to relax the vaginal muscle. The ointment can also be applied to the vaginal opening as frequently as needed to achieve the desired effect. Alternatively, the ointment can be applied before intercourse to relax the
30 vaginal muscle; thus allowing for successful intercourse, either with or without significant changes in VABESC score. Preferably, the ointment is applied 5 minutes to one hour before intercourse to achieve the desired effect on the vaginal muscle. The adenosine receptor

WO 02/069906

PCT/US02/07026

modulator ointment concentration varies between 2.0% (w/v) to 0.05%, preferably, between 0.05% to 0.1%, or 0.1% to 0.5%, to achieve the desired effect. The desired effects include, but are not limited to, immediate pain relief, local tissue relaxation, and increase in blood flow.

5 Example 19:

[114] An adenosine receptor modulator may be useful in the treatment of patients in need of vaginal smooth muscle relaxation. For instance, patients may be first diagnosed with dyspareunia, *e.g.*, superficial, vaginal or deep dyspareunia. Depending on the site of disease manifestation, a topical adenosine receptor modulator (*e.g.*, theophylline or
10 dyphylline) ointment is applied to the site either before intercourse to prevent pain, or after intercourse 1-4 times daily for several consecutive days for relief of pain. Pain prevention or relief may be further improved by using either nitroglycerin ointment or a diltiazem cream in conjunction with or sequentially with the yohimbine. The concentration of diltiazem cream is 4.0% (w/v) to 0.5%; more preferably, the diltiazem cream concentration is 3-1%, depending
15 upon the efficacy.

Example 20:

[115] Menopausal women (either due to surgical or natural causes) complaining of loss of libido and/or pain during intercourse are first tested for the gonadal hormone levels. Specifically, the levels of testosterone (total, free and bioavailable),
20 estradiol, DHEA, and DHEA-sulfate for the women are determined and compared to the normal levels observed in young healthy women (those not taking any hormonal medication such as oral contraceptives). If there a deficiency is found in the Androgen levels, the women will be prescribed Androgen replacement therapy (for example, topical testosterone gel or an oral DHEA supplement). Alternatively, if only the estrogen level is low, the women can be
25 placed on the standard ERT (estrogen replacement therapy, *e.g.*, Premarin®) with or without progestin, depending on whether the women still have intact uteruses. In the case when both estrogen and androgen levels are lower than those observed in young health women, EstraTest or EstraTest HS, (topical testosterone gel in combination with a topical estrogen gel) can be used to the treat the hormonal deficiency. If dyspareunia continues following a
30 three to six month course of hormone replacement therapy, additional medication can be used to treat the problem. Under this scenario, women should continue their respective hormonal therapy and use topical vesamicol ointment before engaging in sexual intercourse.

WO 02/069906

PCT/US02/07026

Example 21:

[116] Patients complaining of recurrent pain, itching or burning of the urinary tract will be evaluated for signs of inflammation and infection, previous history of pelvic floor surgery, and any other signs of pathology. If they are found to be free of any of these medical conditions and yet still have ongoing pain, itching or burning of the urinary tract, topical treatment with nitroglycerin will be prescribed. A 0.2% topical nitroglycerin ointment will be applied to the affected area, either once daily or as frequent as needed to achieve efficacy, depending on the severity of the symptoms. The efficacy of relief can be evaluated based on a visual analog scale of 10 cm or on the patients' self-assessment. If the patients are diagnosed with minor infection, topical nitroglycerin ointment can be used in conjunction with antibiotic treatment to facilitate faster relief of symptoms.

Example 22:

[117] Patients complaining of inflammation of the urethra will be evaluated for signs of inflammation and infection, and any other signs of pathology. If they are found to be free of infection yet still have ongoing inflammation of the urethra, topical treatment with nitroglycerin will be prescribed. A 0.2% topical nitroglycerin ointment will be applied to the opening of the urethra and the surrounding area, either once daily or as frequent as needed to achieve efficacy, depending on the severity of the inflammation. The efficacy of relief can be evaluated based on a visual analog scale of 10 cm or on the patients' self-assessment.

Example 23:

[118] Women complaining of difficulty becoming aroused are first tested for the gonadal hormone levels. Specifically, the levels of testosterone (total, free and bioavailable), estradiol, DHEA, and DHEA-sulfate for the women are determined and compared to the normal levels observed in young healthy women (those not taking any hormonal medication such as oral contraceptives). If there a deficiency is found in the Androgen levels, the women will be prescribed Androgen replacement therapy (for example, topical testosterone gel or an oral DHEA supplement). Alternatively, if only the estrogen level is low, the women can be placed on the standard ERT (estrogen replacement therapy, e.g., Premarin®) with or without progestin, depending on whether the women still have intact uteruses. In the case when both estrogen and androgen levels are lower than those observed in young health women, EstraTest or EstraTest HS, (topical testosterone gel in combination with a topical estrogen gel) can be used to the treat the hormonal deficiency. If difficulty

WO 02/069906

PCT/US02/07026

becoming aroused continues following a three to six month course of hormone replacement therapy, additional medication can be used to treat the problem. Under this scenario, women should continue their respective hormonal therapy and use topical minoxidil ointment before engaging in sexual intercourse. The minoxidil ointment concentration varies between 0.05% (w/v) to 5.0%, preferably, between 0.1% to 2.0%, to assist the patient in becoming aroused. The minoxidil ointment is applied intravaginally to the outer one third of the vagina, and to the clitoris and labia, once to four times daily. The minoxidil ointment can also be applied to the vaginal opening as frequently as needed to achieve the desired effect. Alternatively, the minoxidil ointment can be applied immediately before intercourse. Preferably, the cream is applied 5 minutes to one hour before intercourse to achieve the desired effect.

Example 24:

[119] Women complaining of difficulty reaching orgasm are first asked if they being treated with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI's). If they are taking SSRI's, they will be placed on a different SSRI to determine if the different SSRI will produce fewer sexual side-effects. If difficulty reaching orgasm continues following a three to six month course of therapy with the different SSRI, or if they are not receiving SSRI therapy, treatment with topical aminophylline cream can be used to treat the problem. The women will use topical aminophylline cream before engaging in sexual intercourse. The aminophylline cream is applied intravaginally to the outer one third of the vagina, once to four times daily. The aminophylline cream can also be applied to the vaginal opening as frequently as needed to achieve the desired effect. Alternatively, the aminophylline cream can be applied before intercourse; thus allowing for successful orgasm. Preferably, the cream is applied 5 minutes to one hour before intercourse to achieve the desired effect. The aminophylline cream concentration varies between 0.05% (w/v) to 5.0%, preferably, between 0.1% to 2.0%, to assist the patient in reaching orgasm.

Example 25:

[120] Women complaining of inadequate vaginal lubrication will be treated with topical aminophylline cream. The women will use topical aminophylline cream before engaging in sexual intercourse. The aminophylline cream is applied intravaginally to the outer one third of the vagina before engaging in sexual activity. The aminophylline cream can also be applied to the vaginal opening to achieve the desired effect. Alternatively, the aminophylline cream can be applied to the labia and clitoris. Preferably, the cream is applied

WO 02/069906

PCT/US02/07026

5 minutes to one hour before intercourse to achieve the desired effect. The aminophylline cream concentration varies between 0.05% (w/v) to 5.0%, preferably, between 0.1% to 2.0%, to increase vaginal lubrication.

Example 26:

- 5 [121] Women complaining of inadequate clitoral and/or labial sensitivity will be treated with topical minoxidil ointment. The women will use topical minoxidil ointment before engaging in sexual intercourse. The minoxidil ointment is applied intravaginally to the labia and clitoris before engaging in sexual activity. The minoxidil ointment can also be applied to the vaginal opening to achieve the desired effect. Alternatively, the minoxidil
- 10 ointment can be applied to the outer one third of the vagina. Preferably, the ointment is applied 5 minutes to one hour before intercourse to achieve the desired effect. The minoxidil ointment concentration varies between 0.05% (w/v) to 5.0%, preferably, between 0.1% to 2.0%, to increase clitoral and/or labial sensitivity.

Example 27:

- 15 [122] Women complaining of inadequate clitoral and/or labial engorgement will be treated with topical minoxidil ointment. The women will use topical minoxidil ointment before engaging in sexual intercourse. The minoxidil ointment is applied intravaginally to the labia and clitoris before engaging in sexual activity. The minoxidil ointment can also be applied to the vaginal opening to achieve the desired effect.
- 20 Alternatively, the minoxidil ointment can be applied to the outer one third of the vagina. Preferably, the ointment is applied 5 minutes to one hour before intercourse to achieve the desired effect. The minoxidil ointment concentration varies between 0.05% (w/v) to 5.0%, preferably, between 0.1% to 2.0%, to increase clitoral and/or labial engorgement.

- 25 [123] All publications, patents and patent applications cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication, patent or patent application were specifically and individually indicated to be incorporated by reference.

- 30 [124] Although the foregoing invention has been described in some detail by way of illustration and example for purposes of clarity of understanding, it will be readily apparent to one of ordinary skill in the art in light of the teachings of this invention that

WO 02/069906

PCT/US02/07026

certain changes and modifications may be made thereto without departing from the spirit or scope of the appended claims.

WO 02/069906

PCT/US02/07026

WHAT IS CLAIMED IS:

- 1 1. A method for treating vaginismus, the method comprising
2 administering to a patient in need thereof a compound selected from the group consisting of
3 calcium channel blockers, cholinergic modulators, α -adrenergic receptor antagonists, β -
4 adrenergic receptor agonists, cAMP-dependent protein kinase activators, superoxide
5 scavengers, potassium channel activators, estrogen-like compounds, testosterone-like
6 compounds, benzodiazepines, adrenergic nerve inhibitors, antidiarrheal agents, HMG-CoA
7 reductase inhibitors, smooth muscle relaxants, adenosine receptor modulators and adenylyl
8 cyclase activators.
- 1 2. The method of claim 1, wherein said method comprises administering
2 to said patient at least two compounds.
- 1 3. The method of claim 1, wherein said method further comprises
2 administering to said patient a second compound selected from the group consisting of NO
3 donors, phosphodiesterase inhibitors, cGMP-dependent protein kinase activators and cGMP
4 mimetics.
- 1 4. The method of claim 1, wherein said compound is an α -adrenergic
2 receptor antagonist.
- 1 5. The method of claim 4, wherein said α -adrenergic receptor antagonist
2 is a member selected from the group consisting of α_1 -adrenergic receptor antagonists and α_2 -
3 adrenergic receptor antagonists.
- 1 6. The method of claim 5, wherein said α -adrenergic receptor antagonist
2 is an α_2 -adrenergic receptor antagonist.
- 1 7. The method of claim 1, wherein said compound is a potassium channel
2 activator.
- 1 8. The method of claim 7, wherein said potassium channel activator is an
2 ATP-sensitive potassium channel activator.
- 1 9. The method of claim 7, wherein said potassium channel activator is a
2 Maxi-K channel activator.

WO 02/069906

PCT/US02/07026

- 1 10. The method of claim 1, wherein said compound is a cholinergic
2 modulator.
- 1 11. The method of claim 10, wherein said cholinergic modulator is a
2 member selected from the group consisting of acetylcholine storage blocking agents and
3 acetylcholine vesicle transport blocking agents.
- 1 12. The method of claim 1, wherein said compound is administered orally.
- 1 13. The method of claim 1, wherein said compound is administered
2 parenterally.
- 1 14. The method of claim 1, wherein said compound is administered
2 topically.
- 1 15. The method of claim 14, wherein said compound is in a form selected
2 from the group consisting of gel, ointment, cream, lotion, powder, solution, suspension,
3 spray, paste, oil, suppository, and foam.
- 1 16. The method of claim 1, wherein said compound is delivered
2 continuously.
- 1 17. The method of claim 16, wherein a vaginal suppository or a ring
2 impregnated with said compound is inserted at the affected site.
- 1 18. A method for treating dyspareunia, the method comprising
2 administering to a patient in need thereof a compound selected from the group consisting of
3 cholinergic modulators, α -adrenergic receptor antagonists, cAMP-dependent protein kinase
4 activators, superoxide scavengers, potassium channel activators, testosterone-like
5 compounds, benzodiazepines, adrenergic nerve inhibitors, antidiarrheal agents, HMG-CoA
6 reductase inhibitors, smooth muscle relaxants, adenosine receptor modulators and adenylyl
7 cyclase activators.
- 1 19. The method of claim 18, wherein said method comprises administering
2 to said patient at least two compounds.

WO 02/069906

PCT/US02/07026

- 1 20. The method of claim 18, wherein said method further comprises
2 administering to said patient a second compound selected from the group consisting of NO
3 donors, phosphodiesterase inhibitors, β -adrenergic receptor agonists, estrogen-like
4 compounds, cGMP-dependent protein kinase activators and cGMP mimetics.
- 1 21. The method of claim 18, wherein said compound is an α -adrenergic
2 receptor antagonists selected from the group consisting of α_1 -adrenergic receptor antagonists
3 and α_2 -adrenergic receptor antagonists.
- 1 22. The method of claim 21, wherein said α -adrenergic receptor antagonist
2 is an α_2 -adrenergic receptor antagonist.
- 1 23. The method of claim 18, wherein said compound is administered
2 orally.
- 1 24. The method of claim 18, wherein said compound is administered
2 parenterally.
- 1 25. The method of claim 18, wherein said compound is administered
2 topically.
- 1 26. The method of claim 25, wherein said compound is in a form selected
2 from the group consisting of gel, ointment, cream, lotion, powder, solution, suspension,
3 spray, paste, oil, suppository, and foam.
- 1 27. The method of claim 18, wherein said compound is delivered
2 continuously.
- 1 28. The method of claim 27, wherein a vaginal suppository or a ring
2 impregnated with said compound is inserted at the affected site.
- 1 29. A method for treating interstitial cystitis, the method comprising
2 administering to a patient in need thereof a compound selected from the group consisting of
3 NO donors, β -adrenergic receptor agonists, phosphodiesterase inhibitors, cAMP-dependent
4 protein kinase activators, superoxide scavengers, potassium channel activators, testosterone-
5 like compounds, benzodiazepines, antidiarrheal agents, HMG-CoA reductase inhibitors,

WO 02/069906

PCT/US02/07026

- 6 smooth muscle relaxants, adenosine receptor modulators, adenylyl cyclase activators and
7 endothelin receptor antagonists.
- 1 30. The method of claim 29, wherein said method comprises administering
2 to said patient at least two compounds.
- 1 31. The method of claim 29, wherein said method comprises administering
2 to said patient a second compound selected from the group consisting of calcium channel
3 blockers, cholinergic modulators, α -adrenergic receptor antagonists, estrogen-like
4 compounds, adrenergic nerve inhibitors, cGMP-dependent protein kinase activators and
5 cGMP mimetics.
- 1 32. The method of claim 29, wherein said compound is administered
2 orally.
- 1 33. The method of claim 29, wherein said compound is administered
2 parenterally.
- 1 34. The method of claim 29, wherein said compound is administered
2 installation into the bladder.
- 1 35. The method of claim 29, wherein said compound is administered
2 topically.
- 1 36. The method of claim 35, wherein said compound is in a form selected
2 from the group consisting of gel, ointment, cream, lotion, powder, solution, suspension,
3 spray, paste, oil, suppository, and foam.
- 1 37. The method of claim 29, wherein said compound is delivered
2 continuously.
- 1 38. The method of claim 37, wherein a vaginal suppository or a ring
2 impregnated with said compound is inserted at the affected site.
- 1 39. A method for treating vulvodynia, the method comprising
2 administering to a patient in need thereof a compound selected from the group consisting of
3 NO donors, calcium channel blockers, cholinergic modulators, α -adrenergic receptor
4 antagonists, β -adrenergic receptor agonists, phosphodiesterase inhibitors, cAMP-dependent

WO 02/069906

PCT/US02/07026

5 protein kinase activators, superoxide scavengers, potassium channel activators, estrogen-like
 6 compounds, testosterone-like compounds, benzodiazepines, adrenergic nerve inhibitors,
 7 antidiarrheal agents, HMG-CoA reductase inhibitors, smooth muscle relaxants, adenosine
 8 receptor modulators, adenylyl cyclase activators and bisphosphonates.

1 40. The method of claim 39, wherein said method comprises administering
 2 to said patient at least two compounds.

1 41. The method of claim 39, wherein said method further comprises
 2 administering to said patient a second compound selected from the group consisting of
 3 cGMP-dependent protein kinase activators and cGMP mimetics.

1 42. The method of claim 39, wherein said compound is administered
 2 orally.

1 43. The method of claim 39, wherein said compound is administered
 2 parenterally.

1 44. The method of claim 39, wherein said compound is administered
 2 topically.

1 45. The method of claim 44, wherein said compound is in a form selected
 2 from the group consisting of gel, ointment, cream, lotion, powder, solution, suspension,
 3 spray, paste, oil, suppository, and foam.

1 46. The method of claim 39, wherein said compound is delivered
 2 continuously.

1 47. The method of claim 46, wherein a vaginal suppository or a ring
 2 impregnated with said compound is inserted at the affected site.

1 48. A method for treating vulvar vestibulitis, the method comprising
 2 administering to a patient in need thereof a compound selected from the group consisting of
 3 NO donors, calcium channel blockers, cholinergic modulators, α -adrenergic receptor
 4 antagonists, β -adrenergic receptor agonists, phosphodiesterase inhibitors, cAMP-dependent
 5 protein kinase activators, superoxide scavengers, potassium channel activators, estrogen-like
 6 compounds, testosterone-like compounds, benzodiazepines, adrenergic nerve inhibitors,

WO 02/069906

PCT/US02/07026

7 antidiarrheal agents, HMG-CoA reductase inhibitors, smooth muscle relaxants, adenosine
8 receptor modulators, adenylyl cyclase activators and bisphosphonates.

1 49. A method for treating nonspecific urethritis, the method comprising
2 administering to a patient in need thereof a compound selected from the group consisting of
3 NO donors, calcium channel blockers, cholinergic modulators, α -adrenergic receptor
4 antagonists, β -adrenergic receptor agonists, phosphodiesterase inhibitors, cAMP-dependent
5 protein kinase activators, superoxide scavengers, potassium channel activators, estrogen-like
6 compounds, testosterone-like compounds, benzodiazepines, adrenergic nerve inhibitors
7 (previously sympathetic nerve terminal destroyers), antidiarrheal agents, HMG-CoA
8 reductase inhibitors, smooth muscle relaxants, adenosine receptor modulators, adenylyl
9 cyclase activators, endothelin receptor antagonists and bisphosphonates.

1 50. The method of claim 49, wherein said method comprises administering
2 to said patient at least two compounds.

1 51. The method of claim 49, wherein said method further comprises
2 administering to said patient a second compound selected from the group consisting of
3 cGMP-dependent protein kinase activators and cGMP mimetics.

1 52. The method of claim 49, wherein said method further comprises
2 administering to said patient an anti-microbial agent.

1 53. The method of claim 49, wherein said compound is administered
2 orally.

WO 02/069906

PCT/US02/07026

- 1 54. The method of claim 49, wherein said compound is administered
2 parenterally.
- 1 55. The method of claim 49, wherein said compound is administered by
2 installation into the bladder.
- 1 56. The method of claim 49, wherein said compound is administered
2 topically.
- 1 57. The method of claim 56, wherein said compound is in a form selected
2 from the group consisting of gel, ointment, cream, lotion, powder, solution, suspension,
3 spray, paste, oil, suppository, and foam.
- 1 58. The method of claim 49, wherein said compound is delivered
2 continuously.
- 1 59. The method of claim 58, wherein a vaginal suppository or a ring
2 impregnated with said compound is inserted at the affected site.
- 1 60. A method for treating female sexual arousal disorders, said method
2 comprising administering to a patient in need thereof a compound selected from the group
3 consisting of calcium channel blockers, cholinergic modulators, α -adrenergic receptor
4 antagonists, β -adrenergic receptor agonists, phosphodiesterase inhibitors, cAMP-dependent
5 protein kinase activators, superoxide scavengers, potassium channel activators, estrogen-like
6 compounds, benzodiazepines, adrenergic nerve inhibitors, antidiarrheal agents, HMG-CoA
7 reductase inhibitors, smooth muscle relaxants, adenosine receptor modulators and adenylyl
8 cyclase activators.
- 1 61. The method of claim 60, wherein said method comprises administering
2 to said patient at least two compounds.
- 1 62. The method of claim 60, wherein said method further comprises
2 administering to said patient a second compound selected from the group consisting of NO
3 donors, testosterone-like compounds, prostaglandin- E_1 , cGMP-dependent protein kinase
4 activators and cGMP mimetics.

WO 02/069906

PCT/US02/07026

- 1 63. The method of claim 60, wherein said compound is administered
2 orally.
- 1 64. The method of claim 60, wherein said compound is administered
2 parenterally.
- 1 65. The method of claim 60, wherein said compound is administered
2 topically.
- 1 66. The method of claim 65, wherein said compound is in a form selected
2 from the group consisting of gel, ointment, cream, lotion, powder, solution, suspension,
3 spray, paste, oil, suppository, and foam.
- 1 67. The method of claim 60, wherein said compound is delivered
2 continuously.
- 1 68. The method of claim 67, wherein a vaginal suppository or a ring
2 impregnated with said compound is inserted at the affected site.
- 1 69. A method for treating female sexual orgasmic disorders, said method
2 comprising administering to a patient in need thereof a compound selected from the group
3 consisting of calcium channel blockers, cholinergic modulators, α -adrenergic receptor
4 antagonists, β -adrenergic receptor agonists, phosphodiesterase inhibitors, cAMP-dependent
5 protein kinase activators, superoxide scavengers, potassium channel activators, estrogen-like
6 compounds, benzodiazepines, adrenergic nerve inhibitors, antidiarrheal agents, HMG-CoA
7 reductase inhibitors, smooth muscle relaxants, adenosine receptor modulators and adenylyl
8 cyclase activators.
- 1 70. The method of claim 69, wherein said method comprises administering
2 to said patient at least two compounds.
- 1 71. The method of claim 69, wherein said method further comprises
2 administering to said patient a second compound selected from the group consisting of NO
3 donors, testosterone-like compounds, prostaglandin- E_1 , cGMP-dependent protein kinase
4 activators and cGMP mimetics.

WO 02/069906

PCT/US02/07026

- 1 72. The method of claim 69, wherein said compound is administered
2 orally.
- 1 73. The method of claim 69, wherein said compound is administered
2 parenterally.
- 1 74. The method of claim 69, wherein said compound is administered
2 topically.
- 1 75. The method of claim 74, wherein said compound is in a form selected
2 from the group consisting of gel, ointment, cream, lotion, powder, solution, suspension,
3 spray, paste, oil, suppository, and foam.
- 1 76. The method of claim 69, wherein said compound is delivered
2 continuously.
- 1 77. The method of claim 76, wherein a vaginal suppository or a ring
2 impregnated with said compound is inserted at the affected site.
- 1 78. A method for facilitating a gynecological procedure, the method
2 comprising administering to a patient in need thereof a compound selected from the group
3 consisting of NO donors, calcium channel blockers, cholinergic modulators, α -adrenergic
4 receptor antagonists, β -adrenergic receptor agonists, phosphodiesterase inhibitors, cAMP-
5 dependent protein kinase activators, superoxide scavengers, potassium channel activators,
6 estrogen-like compounds, testosterone-like compounds, benzodiazepines, adrenergic nerve
7 inhibitors, antidiarrheal agents, HMG-CoA reductase inhibitors, smooth muscle relaxants,
8 adenosine receptor modulators, adenylyl cyclase activators and cGMP-dependent protein
9 kinase activators.
- 1 79. The method of claim 78, wherein said gynecological procedure is a
2 gynecological exam.
- 1 80. The method of claim 78, wherein said gynecological procedure is a
2 gynecological surgery.
- 1 81. The method of claim 78, wherein said compound reduces pain
2 associated with said gynecological procedure.

WO 02/069906

PCT/US02/07026

- 1 82. A method for increasing a condition selected from the group consisting
2 of vaginal lubrication, clitoral or labial sensitivity and engorgement and relaxation of vaginal
3 smooth muscle, the method comprising administering to a patient in need thereof a compound
4 selected from the group consisting of calcium channel blockers, cholinergic modulators, α -
5 adrenergic receptor antagonists, β -adrenergic receptor agonists, phosphodiesterase inhibitors,
6 cAMP-dependent protein kinase activators, superoxide scavengers, potassium channel
7 activators, estrogen-like compounds, testosterone-like compounds, benzodiazepines,
8 adrenergic nerve inhibitors, antidiarrheal agents, HMG-CoA reductase inhibitors, smooth
9 muscle relaxants, adenosine receptor modulators and adenylyl cyclase activators.
- 1 83. The method of claim 82, wherein said method further comprises
2 administering to said patient a second compound selected from the group consisting of NO
3 donors, cGMP-dependent protein kinase activators and cGMP mimetics.



FIG. 1

【国際公開パンフレット（コレクトバージョン）】

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau(43) International Publication Date
12 September 2002 (12.09.2002)

PCT

(10) International Publication Number
WO 02/069906 A3(51) International Patent Classification: A61K 31/50,
31/505, 31/44, 31/47, 31/40, 31/56, 31/57, 31/495, 31/34

(21) International Application Number: PCT/US02/07026

(22) International Filing Date: 6 March 2002 (06.03.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/273,901 6 March 2001 (06.03.2001) US
60/334,903 24 October 2001 (24.10.2001) US(71) Applicant (for all designated States except US): CELL-
EGY PHARMACEUTICALS, INC. [US/US]; 349 Oyster
Point Boulevard, Suite 200, S. San Francisco, CA 94080
(US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MAK, Vivien, H.,
W. [US/US]; 1185 Newell Road, Palo Alto, CA 94303
(US). GRAYSON, Stephen [US/US]; 27 Mount Foraker
Drive, San Rafael, CA 94903 (US).(74) Agents: GARRETT-WACKOWSKI, Eugenia et al.;
Townsend and Townsend and Crew LLP, Two Embar-
cadero Center, 8th Floor, San Francisco, CA 94111-3834
(US).(81) Designated States (national): AU, AG, AI, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MY, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KR, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR,
GB, GR, HU, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI patent
(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR,
NE, SN, TD, TG).Declaration under Rule 4.17:
of inventorship (Rule 4.17(v)) for US onlyPublished:
with international search report(88) Date of publication of the international search report:
20 November 2003For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
ance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the begin-
ning of each regular issue of the PCT Gazette.

WO 02/069906 A3

(54) Title: COMPOUNDS AND METHODS FOR THE TREATMENT OF UROGENITAL DISORDERS

(57) Abstract: The present invention provides methods for treating a variety of urogenital disorders, such as, for example, vaginitis-
mus, dyspareunia, vulvodynia (including vulvar vestibulitis), interstitial cystitis, nonspecific urethritis (i.e., nonspecific pain and/or
burning of the urinary tract) and sexual dysfunctions, such as, for example, female sexual arousal disorders and female sexual or-
gasmic disorders, using a variety of compounds, including, but not limited to, NO donors, calcium channel blockers, cholinergic
modulators, α -adrenergic receptor antagonists, β -adrenergic receptor agonists, phosphodiesterase inhibitors, cAMP-dependent pro-
tein kinase activators (e.g., cAMP mimetics), superoxide scavengers, potassium channel activators, estrogen-like compounds, testos-
terone-like compounds, benzodiazepines, adrenergic nerve inhibitors, antidiarrheal agents, HMG-CoA reductase inhibitors, smooth
muscle relaxants, adenosine receptor modulators, adenylyl cyclase activators, endothelin receptor antagonists, bisphosphonates and
cGMP-dependent protein kinase activators (e.g., cGMP mimetics).

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/07026																		
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 31/50, 31/505, 31/44, 31/47, 31/40, 31/56, 31/57, 31/495, 31/34 US CL : 514/2, 8, 46, 47, 248, 253, 254, 258, 262, 264, 265, 273, 280, 283, 353, 309, 422, 565, 733, 734 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/2, 8, 46, 47, 253, 254, 258, 262, 264, 265, 280, 283, 565, 733, 734 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) Please See Confirmation Sheet																				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X,P</td> <td>US 6,294,517 B1 (GARVEY et al) 25 September 2001 (25.09.2001), entire documents, especially abstract; column 1, line 51; column 5, line 58; column 7, line 28 thru column 8, line 42; column 41, lines 9-58.</td> <td>1-6, 12-15</td> </tr> <tr> <td>Y,P</td> <td></td> <td>16-17</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 5,958,926 A (GARVEY et al) 28 September 1999 (28.09.1999), see entire documents, especially abstracts; column 1, line 46; column 33, lines 22-32.</td> <td>1-17</td> </tr> <tr> <td>X,E</td> <td>US 6,417,207 B1 (GARVEY et al) 09 July 2002 (09.07.2002).</td> <td>1-6</td> </tr> <tr> <td>Y,P</td> <td>Database Derwent ACC NO 2001-570957 'Medicament useful for prevention and treatment of sexual dysfunction comprises potassium channel opener solutions and/or papaverin'. CA 2325930A (CHEM INVESTMENT LTD) 29 July 2001 (29.07.2001), see abstract.</td> <td>1-17</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X,P	US 6,294,517 B1 (GARVEY et al) 25 September 2001 (25.09.2001), entire documents, especially abstract; column 1, line 51; column 5, line 58; column 7, line 28 thru column 8, line 42; column 41, lines 9-58.	1-6, 12-15	Y,P		16-17	X	US 5,958,926 A (GARVEY et al) 28 September 1999 (28.09.1999), see entire documents, especially abstracts; column 1, line 46; column 33, lines 22-32.	1-17	X,E	US 6,417,207 B1 (GARVEY et al) 09 July 2002 (09.07.2002).	1-6	Y,P	Database Derwent ACC NO 2001-570957 'Medicament useful for prevention and treatment of sexual dysfunction comprises potassium channel opener solutions and/or papaverin'. CA 2325930A (CHEM INVESTMENT LTD) 29 July 2001 (29.07.2001), see abstract.	1-17
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.																		
X,P	US 6,294,517 B1 (GARVEY et al) 25 September 2001 (25.09.2001), entire documents, especially abstract; column 1, line 51; column 5, line 58; column 7, line 28 thru column 8, line 42; column 41, lines 9-58.	1-6, 12-15																		
Y,P		16-17																		
X	US 5,958,926 A (GARVEY et al) 28 September 1999 (28.09.1999), see entire documents, especially abstracts; column 1, line 46; column 33, lines 22-32.	1-17																		
X,E	US 6,417,207 B1 (GARVEY et al) 09 July 2002 (09.07.2002).	1-6																		
Y,P	Database Derwent ACC NO 2001-570957 'Medicament useful for prevention and treatment of sexual dysfunction comprises potassium channel opener solutions and/or papaverin'. CA 2325930A (CHEM INVESTMENT LTD) 29 July 2001 (29.07.2001), see abstract.	1-17																		
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.																				
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier application or patent published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other cited documents, each combination being obvious to a person skilled in the art "Z" document member of the same patent family																				
Date of the actual completion of the international search 23 January 2003 (23.01.2003)		Date of mailing of the international search report 18 JUN 2003																		
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20531 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized Signature Zohreh Fay Telephone No. 703-308-1235																		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/07026
Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)		
This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:		
1.	☐	Claim Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2.	☐	Claim Nos.: because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3.	☐	Claim Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).
Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)		
This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows: Please See Continuation Sheet		
1.	☐	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2.	☐	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3.	☐	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4.	☒	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-17
Remark on Protest		
☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.		
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US02/07026

BOX II. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group I, claim(s) 1-17, drawn to a method for treating vaginismus with a compound selected from the group consisting of calcium channel blockers, cholinergic modulators, alpha-adrenergic receptor antagonists, beta-adrenergic receptor antagonists, camp-dependent protein kinase activators, superoxide scavengers, potassium channel activators, estrogen-like compounds, testosterone-like compounds, benzodiazepines, adrenergic nerve inhibitors, antidiarrheal agents, HMG-CoA reductase inhibitors, smooth muscle relaxants, adenosine receptor modulators and adenylyl cyclase activators.

Group II, claim(s) 18-28, drawn to a method for treating dyspareunia with said compounds.

Group III, claim(s) 29-38, drawn to a method for treating interstitial cystitis with said compounds.

Group IV, claim(s) 39-47, drawn to a method for treating vulvodynia with said compounds.

Group V, claim(s) 48, drawn to a method for treating vulvar vestibulitis with said compounds.

Group VI, claim(s) 49-59, drawn to a method for treating nonspecific urethritis with said compounds.

Group VII, claim(s) 60-68, drawn to a method for treating female sexual arousal disorders with said compounds.

Group VIII, claim(s) 69-77, drawn to a method for treating female sexual orgasmic disorders with said compounds.

Group IX, claim(s) 78-81, drawn to a method for facilitating a gynecological procedure with said compounds.

Group X, claim(s) 82-83, drawn to a method for increasing condition selected from the group consisting of vaginal lubrication, clitoral or labial sensitivity and engorgement and relaxation of vaginal smooth muscle with said compounds.

The inventions listed as Groups I-X do not relate to a single inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons: The technical feature linking groups I-X appears to be that they all relate to said compounds in interfering with the downstream biochemical events leading to smooth muscle relaxation, or block signals for smooth muscle contraction. However, Kim et al. (CA 2325930) discloses the use of PGE1 in treating female sexual dysfunction by increasing blood flow to the clitoris, or the vagina; Wilson et al. (US 5877216) discloses the use of testosterone in treating female sexual dysfunction by improving vaginal muscle tone and tissue health, enhancing vaginal lubrication and minimizing excess collagen deposition; Adams et al. (WO 9966909) discloses the use of testosterone in treating female sexual dysfunction, including the vasculogenic symptoms of delayed vaginal engorgement, diminished vaginal lubrication, pain or discomfort with intercourse (dyspareunia), diminished vaginal sensation, diminished vaginal orgasm, diminished clitoral sensation or diminished clitoral orgasm or of combating vaginal pain by increasing blood flow to the ilio-hypogastric-pudendal artery bed and stimulating the release of nitric oxide (NO) from peripheral NANC nerve cells. Therefore, the technical feature linking the inventions of groups I-X does not constitute a special technical feature as defined by PCT Rule 13.2, as it does not define a contribution over the prior art. Accordingly, Groups I-X are not linked by the same or a corresponding special technical feature as to form a single general inventive concept.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US02/07026

Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:**STN ONLINE**

search terms: vaginismus, calcium channel blockers, cholinergic modulators, alpha-adrenergic receptor antagonists, beta-adrenergic receptor agonists, cAMP-dependent protein kinase activators, superoxide scavengers, potassium channel activators, estrogen-like compounds, testosterone-like compounds, benzodiazepines, adrenergic nerve inhibitors, antidiarrheal agents, HMG-coA reductase inhibitors, smooth muscle relaxants, adenosine receptor modulators, adenylyl cyclase activators.

フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/506	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 47/10	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/44	A 6 1 K 47/44	
A 6 1 P 13/02	A 6 1 P 13/02	
A 6 1 P 13/10	A 6 1 P 13/10	
A 6 1 P 15/02	A 6 1 P 15/02	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 2 1

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 マック, ヴィヴィアン エイチ. ダブリュー.
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 3 0 3, パロ アルト, ニューウェル ロード 1 1
8 5

(72)発明者 グレイソン, スティーブン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 9 0 3, サン ラファエル, マウント フォレーカー
ドライブ 2 7

Fターム(参考) 4C076 AA01 AA08 AA09 AA11 AA17 AA24 AA30 BB01 BB28 BB30
CC04 CC17 DD37 DD38 EE51 FF32
4C084 AA24 NA05 ZA812 ZC751
4C086 AA01 BC42 GA07 GA12 MA03 MA04 NA05 ZA81 ZC75