

(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2005-503374

(P2005-503374A)

(43) 公表日 平成17年2月3日(2005.2.3)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 45/00	A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 K 31/198	A 6 1 K 31/198	4 C 0 8 6
A 6 1 K 31/4045	A 6 1 K 31/4045	4 C 2 0 6
A 6 1 K 31/435	A 6 1 K 31/435	
A 6 1 K 31/557	A 6 1 K 31/557	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 89 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2003-516531 (P2003-516531)	(71) 出願人	500197741
(86) (22) 出願日	平成14年7月26日 (2002.7.26)		ヴィヴァス・インコーポレイテッド
(85) 翻訳文提出日	平成16年1月27日 (2004.1.27)		アメリカ合衆国カリフォルニア州9404
(86) 国際出願番号	PCT/US2002/023847		O, マウンテン・ビュー, カストロ・スト
(87) 国際公開番号	W02003/011301		リート 1172
(87) 国際公開日	平成15年2月13日 (2003.2.13)	(74) 代理人	100078282
(31) 優先権主張番号	09/919, 472		弁理士 山本 秀策
(32) 優先日	平成13年7月27日 (2001.7.27)	(74) 代理人	100062409
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 安村 高明
		(74) 代理人	100113413
			弁理士 森下 夏樹
		(72) 発明者	ウィルソン, レランド エフ.
			アメリカ合衆国 カリフォルニア 940
			25, メンロ パーク, イースト ク
			リーク ドライブ 164
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 女性の性的欲求および性的反応性を高めるためのアンドロゲン作用薬の随時投与

## (57) 【要約】

女性個体の性的欲求および性的反応性を高めるための方法が提供される。本方法は、有効量の経口活性アンドロゲン作用薬を含有する薬学的組成物の投与を含み、ここで、投与は長期薬物療法を含むのではなく、随時のものである。経口投与は経口活性であるアンドロゲン作用薬について好ましいが、局所的送達、個体の膣、外陰部領域または尿管への投与を介して達成され得る。本方法を実行するための処方物およびキットが同様に提供される。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

女性個体における性的欲求および性的反応性を高める方法であって、長期投薬レジメンの状況内で定期的投薬を伴わずに随時に、治療的有效量のアンドロゲン作用薬を該個体に投与する工程を含む方法。

## 【請求項 2】

前記アンドロゲン作用薬が薬学的処方物内に含入される請求項 1 に記載の方法。

## 【請求項 3】

前記薬学的処方物が即時放出投薬形態からなり、そして前記アンドロゲン作用薬が予測される性的活動の約 0.25 ~ 7.2 時間前に投与される、請求項 2 に記載の方法。

10

## 【請求項 4】

前記アンドロゲン作用薬が予測される性的活動の約 0.5 ~ 4.8 時間前に投与される、請求項 3 に記載の方法。

## 【請求項 5】

前記アンドロゲン作用薬が予測される性的活動の約 1 ~ 2.4 時間前に投与される、請求項 4 に記載の方法。

## 【請求項 6】

前記アンドロゲン作用薬が予測される性的活動の約 1 ~ 1.2 時間前に投与される、請求項 5 に記載の方法。

## 【請求項 7】

前記アンドロゲン作用薬が予測される性的活動の約 1 ~ 4 時間前に投与される、請求項 6 に記載の方法。

20

## 【請求項 8】

前記薬学的処方物が徐放性投薬形態からなる、請求項 2 に記載の方法。

## 【請求項 9】

投与後、前記徐放性投薬形態が約 4 ~ 7.2 時間の範囲の薬物送達期間に亘って前記アンドロゲン作用薬の放出を提供する、請求項 8 に記載の方法。

## 【請求項 10】

前記薬物送達期間が約 4 ~ 4.8 時間の範囲である、請求項 9 に記載の方法。

## 【請求項 11】

前記薬物送達期間が約 4 ~ 2.4 時間の範囲である、請求項 10 に記載の方法。

30

## 【請求項 12】

前記アンドロゲン作用薬が、アンドロステロン、アンドロステンジオール、アンドロステンジオン、エチルエステノール、オキサンドロロン、ナンドロロン、スタノゾロール、ドロモスタノロン、テストステロン、デヒドロエピアンドロステロン、4 - ジヒドロテストステロン、メチルテストステロン、テストラクトン、オシキメトロン、フルオキシメステロン、これらの薬学的に活性な塩およびエステル、ならびにこれら上記のいずれかの組み合わせからなる群より選択される、請求項 2 に記載の方法。

## 【請求項 13】

前記アンドロゲン作用薬が、テストステロン、4 - ジヒドロテストステロン、およびこれらの薬学的に活性なエステルからなる群より選択される、請求項 12 に記載の方法。

40

## 【請求項 14】

前記アンドロゲン作用薬が、テストステロンおよびこの薬学的に活性なエステルからなる群より選択される、請求項 13 に記載の方法。

## 【請求項 15】

前記アンドロゲン作用薬がテストステロンである、請求項 14 に記載の方法。

## 【請求項 16】

前記アンドロゲン作用薬が薬学的に活性なテストステロンエステルである、請求項 14 に記載の方法。

## 【請求項 17】

50

請求項 15 に記載の方法であって、前記テストステロンエステルが、エナント酸テストステロンエステル、プロピオン酸テストステロンエステル、シピオネートテストステロンエステル、フェニル酢酸テストステロンエステル、酢酸テストステロンエステル、ブシクル酸テストステロンエステル、ヘプタン酸テストステロンエステル、デカン酸テストステロンエステル、ウンデカン酸テストステロンエステル、カプリン酸テストステロンエステル、イソカプリン酸テストステロンエステル、および  $C_4 \sim C_6$  アルキル置換シクロアルキルカルボン酸テストステロンエステルからなる群より選択される、方法。

【請求項 18】

請求項 17 に記載の方法であって、前記テストステロンエステルが、プロピオン酸テストステロンエステル、ウンデカン酸テストステロンエステルおよび  $C_4 \sim C_6$  アルキル置換シクロブタンカルボン酸テストステロンエステル、 $C_4 \sim C_6$  アルキル置換シクロペンタンカルボン酸テストステロンエステル、および  $C_4 \sim C_6$  アルキル置換シクロヘキサンカルボン酸テストステロンエステルである、方法。

10

【請求項 19】

前記アンドロゲン作用薬がデヒドロエピアンドロステロンである、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 20】

前記治療的有効量が約  $1 \mu g \sim$  約  $250 mg$  の範囲である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 21】

前記治療的有効量が約  $1 \mu g \sim$  約  $150 mg$  の範囲である、請求項 20 に記載の方法。

20

【請求項 22】

前記治療的有効量が約  $10 \mu g \sim$  約  $100 mg$  の範囲である、請求項 21 に記載の方法。

【請求項 23】

前記薬学的処方物が、患者の外陰部領域および / または膣に投与される、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 24】

前記治療的有効量が約  $1 \mu g \sim$  約  $100 mg$  の範囲である、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記治療的有効量が約  $50 \mu g \sim$  約  $50 mg$  の範囲である、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記治療的有効量が約  $1.0 mg \sim$  約  $25 mg$  の範囲である、請求項 25 に記載の方法。

30

【請求項 27】

前記薬学的処方物が局所的処方物であって、そして患者の外陰部領域に投与される、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 28】

前記薬学的処方物が膣投与に適しており、そして膣に投与される、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 29】

前記投与が、経皮、舌下、鼻腔内、口内、直腸、非経口的であるか、または吸入による、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 30】

前記薬学的処方物が、単位投薬形態を含む、請求項 2 に記載の方法。

【請求項 31】

さらに、治療的有効量の少なくとも 1 つの追加作用薬を投与する工程を含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 32】

前記少なくとも 1 つの追加作用薬が、前記アンドロゲン作用薬と共に投与される、請求項 31 に記載の方法。

【請求項 33】

前記少なくとも 1 つの追加作用薬が、前記アンドロゲン作用薬の投与前に投与される、請

50

求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 4】

前記少なくとも 1 つの追加作用薬が、前記アンドロゲン作用薬の投与後に投与される、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 5】

前記少なくとも 1 つの追加作用薬が血管作用薬である、請求項 3 1 に記載の方法。

【請求項 3 6】

前記血管作用薬は血管拡張薬である請求項 3 5 に記載の方法。

【請求項 3 7】

前記血管拡張薬が、血管作用性プロスタグランジン、エンドセリン由来弛緩因子、血管作用性腸ポリペプチドアゴニスト、平滑筋弛緩薬、ロイコトリエンインヒビター、ならびにそれらの薬理的に活性な塩、エステル、プロドラッグおよび代謝産物、ならびに上記のいずれかの組合せからなる群より選択される、請求項 3 6 に記載の方法。 10

【請求項 3 8】

前記血管拡張薬が血管作用性プロスタグランジンである、請求項 3 7 に記載の方法。

【請求項 3 9】

前記血管作用性プロスタグランジンが、天然に存在するプロスタグランジン、半合成プロスタグランジン、合成プロスタグランジン、ならびにそれらの薬学的に許容可能な薬理的に活性な塩、エステル、アミド、封入複合体、プロドラッグ、代謝産物およびアナログ、ならびに上記のいずれかの組合せからなる群より選択される、請求項 3 7 に記載の方法 20

【請求項 4 0】

前記血管作用性プロスタグランジンが、天然に存在するプロスタグランジンおよびその加水分解性低級アルキルエステルからなる群から選択される、請求項 3 9 に記載の方法。

【請求項 4 1】

請求項 4 0 に記載の方法であって、前記血管作用性プロスタグランジンが、 $\text{PGE}_0$ 、 $\text{PGE}_1$ 、19 - ヒドロキシ -  $\text{PGE}_1$ 、 $\text{PGE}_2$ 、19 - ヒドロキシ -  $\text{PGE}_2$ 、 $\text{PGA}_1$ 、19 - ヒドロキシ -  $\text{PGA}_1$ 、 $\text{PGA}_2$ 、19 - ヒドロキシ -  $\text{PGA}_2$ 、 $\text{PGB}_1$ 、19 - ヒドロキシ -  $\text{PGB}_1$ 、 $\text{PGB}_2$ 、19 - ヒドロキシ -  $\text{PGB}_2$ 、 $\text{PGB}_3$ 、 $\text{PGD}_2$ 、 $\text{PGF}_1$ 、 $\text{PGF}_2$ 、 $\text{PGE}_3$ 、 $\text{PGF}_3$ 、 $\text{PGI}_2$  およびそれらの加水分解性低級アルキルエステルからなる群より選択される、方法。 30

【請求項 4 2】

前記血管作用性プロスタグランジンが、 $\text{PGE}_0$ 、 $\text{PGE}_1$ 、 $\text{PGE}_2$ 、ならびにそれらのメチルエステル、エチルエステルおよびイソプロピルエステルからなる群より選択される、請求項 4 1 に記載の方法。

【請求項 4 3】

請求項 3 8 に記載の方法であって、前記血管作用性プロスタグランジンが、アルボプロスチル、カルバプロスタサイクリン、カルボプロストトロメタミン、ジノプロストトロメタミン、ジノプロストン、エンプロスチル、イロプロスト、リボプロスト、ゲメプロスト、メテノプロスト、スルプロストン、チアプロスト、ピプロスチル、ピプロスチルメチルエステル、16, 16 - ジメチル -  $\text{PGE}_1$  メチルエステル、15 - デオキシ - 16 - ヒドロキシ - 16 - メチル -  $\text{PGE}_1$  メチルエステル、16, 16 - ジメチル -  $\text{PGE}_1$ 、11 - デオキシ - 15 - メチル -  $\text{PGE}_1$ 、16 - メチル - 18, 18, 19, 19 - テトラヒドロ - カルバサイクリン、16 (RS) - 15 - デオキシ - 16 - ヒドロキシ - 16 - メチル -  $\text{PGE}_1$  メチルエステル、(+) - 4, 5 - ジデヒドロ - 16 - フェノキシ - テトラノル -  $\text{PGE}_2$  メチルエステル、11 - デオキシ - 11, 16, 16 - トリメチル -  $\text{PGE}_2$ 、(+) - 11, 16, 16 - ジヒドロキシ - 1, 9 - ジオキソ - 1 - (ヒドロキシメチル) - 16 - メチル - トランス - プロステン、9 - クロロ - 16, 16 - ジメチル -  $\text{PGE}_2$ 、16, 16 - ジメチル -  $\text{PGE}_2$ 、15 (S) - 15 - メチル -  $\text{PGE}_2$ 、9 - デオキシ - 9 - メチレン - 16, 16 - ジメチル -  $\text{PGE}_2$  40 50

、カリウム塩、19(R)-ヒドロキシ-PGE<sub>2</sub>、11-デオキシ-16,16-ジメチル-PGE<sub>2</sub>およびそれらの組合せからなる群より選択される、方法。

【請求項44】

前記血管拡張薬の前記治療的有効量が、約1~5000μgの範囲である請求項38に記載の方法。

【請求項45】

前記血管拡張薬の前記治療的有効量が、約20~2000μgの範囲である請求項44に記載の方法。

【請求項46】

請求項31に記載の方法であって、前記追加作用薬は、r h oキナーゼインヒビター、メラノコルチンペプチド、エンドセリンアンタゴニスト、成長因子および他のペプチジル薬物；選択的アンドロゲンレセプターモジュレーター(SARM)、神経ペプチド、アミノ酸、セロトニンアンタゴニスト、セロトニンアンタゴニスト、カルシウムチャンネルブロッカー、カリウムチャンネル開口薬；カリウムチャンネルブロッカー、ドーパミンアンタゴニスト、ドーパミンアンタゴニスト、非アンドロゲン作動性ステロイド、およびそれらの組合せからなる群より選択される、方法。

10

【請求項47】

前記追加作用薬がドーパミンアンタゴニストである、請求項46に記載の方法。

【請求項48】

前記ドーパミンアンタゴニストが、レボドーパ、プロモクリプチン、ペルゴリデ、アポモルフィン、ピリベジル、プラミベキソール、ロピニロールおよびそれらの組合せからなる群より選択される、請求項47に記載の方法。

20

【請求項49】

女性個体における性的欲求および反応性を高める方法であって、予想される性的活動の約0.25~72時間前に、治療的有効量のアンドロゲン作用薬を該個体に投与し、その後、該予想される性的活動の約0.25~24時間前に、治療的有効量のプロスタグランジンを投与する工程を含む、方法。

【請求項50】

女性性器の組織的健康改善を維持するための方法であって、随時に、治療的有効量のアンドロゲン作用薬を女性個体に投与する工程を含む、方法。

30

【請求項51】

膣萎縮を予防するための方法であって、随時に、治療的有効量のアンドロゲン作用薬を女性個体に投与する工程を含む、方法。

【請求項52】

性交中の膣疼痛の予防方法であって、随時に、治療的有効量のアンドロゲン作用薬を、性交疼痛に苦しむ女性個体に投与する工程を含む方法。

【請求項53】

膣の掻痒および乾燥を緩和する方法であって、随時に、治療的有効量のアンドロゲン作用薬を、このような処置が必要な女性個体に投与する工程を含む方法。

【請求項54】

女性個体における性的欲求および性的反応性を高める方法であって、排卵中のアンドロゲン作用薬またはその代謝産物の血中レベルに近い該薬物またはその代謝産物の血中レベルを提供するのに有効な量で、該個体に該アンドロゲン作用薬を経口投与する工程を含む方法であって、ここで、該投与工程は長期投薬レジメンの状況内で定期的投薬を伴わず、随時である、方法。

40

【請求項55】

女性の性的欲求および性的反応性を高めるための処方物であって、(a)処方物1gあたり約1.0μg~約500mgのアンドロゲン作用薬、(b)膣投与および/または外陰部投与に適し、かつ個人の膣領域および/または外陰領域への適用後に該処方物からの該アンドロゲン作用薬の即時放出を提供するように選択される、薬学的に許容可能なキャリ

50

アを含み、その結果、該処方物が要求時に効果的に投与され得る、薬学的処方物。

【請求項 5 6】

請求項 5 8 に記載の処方物であって、前記アンドロゲン作用薬が、アンドロステロン、アンドロステジオール、アンドロステジオン、エチルエステノール、オキサンドロロン、ナンドロロンフェンプロピオネート、ナンドロロン、スタノゾロール、ドロモスタノロン、テストステロン、デヒドロエピアンドロステロン、4 - ジヒドロテストステロン、メチルテストステロン、テストラクトン、オシキメトロン、フルオキシメステロン、これらの薬学的に活性な塩およびエステル、ならびにこれら上記のいずれかの組み合わせからなる群より選択される、処方物。

【請求項 5 7】

前記アンドロゲン作用薬が、テストステロン、4 - ジヒドロテストステロン、およびこれらの薬学的に活性なエステルからなる群より選択される、請求項 5 6 に記載の処方物。

【請求項 5 8】

前記アンドロゲン作用薬が、テストステロンおよびこの薬学的に活性なエステルからなる群より選択される、請求項 5 7 に記載の処方物。

【請求項 5 9】

前記アンドロゲン作用薬がテストステロンである、請求項 5 8 に記載の処方物。

【請求項 6 0】

前記アンドロゲン作用薬が薬学的に活性なテストステロンエステルである、請求項 5 8 に記載の処方物。

【請求項 6 1】

処方物 1 g あたり約 1 . 0  $\mu$ g ~ 約 1 5 0 mg のアンドロゲン作用剤を含む、請求項 5 8 に記載の処方物。

【請求項 6 2】

性的欲求および性的反応性を高めることに際して女性個体が使用するための包装キットであって、以下：アンドロゲン作用薬の薬学的処方物；貯蔵中および投与前に該処方物を収容する容器；ならびに随時に性的欲求および性的反応性を高めるための薬物投与を実行するための指示書を含む、キット。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

（技術分野）

本発明は包括的に、女性の性的欲求および性的反応性を高めるための方法および薬学的処方物に関し、そしてより詳細には、そのような方法および処方物におけるアンドロゲン作用薬の使用に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

（背景技術）

女性における性的反応は一般に、4つの段階：すなわち興奮期、プラトー期、オルガスム期および消散期に分類される。Masters and Johnson, Human Sexual Response (Boston, MA: Little, Brown & Co., 1966)。性的覚醒および興奮に伴って、血管鬱血および筋肉緊張は、主として性器において漸進的に増大し、血流量増大、管腔酸素圧上昇、ならびに膣上皮の流体再吸収能力を飽和する血漿の濾出の結果としての膣表面潤滑により明示される。性的興奮は、多数の心因性または体細胞原性刺激のうちのいずれかにより開始され、そしてオルガスムを引き起こすよう高めなければならない。連続刺激により、興奮はプラトー段階に強度が進行し、これから個体はオルガスムに転じ得る。オルガスム段階は、血管鬱血および筋肉緊張からの急速解放を特徴とする。

【0 0 0 3】

女性の性的欲求または反応性の障害は、種々の研究において、成人集団の 3 0 ~ 5 0 % に

10

20

30

40

50

影響を及ぼすと推定される（例えば、以下を参照のこと：Nathanson (1986), 「The Epidemiology of the DSM-III Psychosexual Dysfunctions」J. of Sex and Marital Therapy, 12(4):267-281; Diagnostic and Statistical Manual IV, 「Sexual and Gender Identity Disorder」American Psychiatric Association, Washington, D.C., pp.493-539, 1994; Osbornら (1988), 「Sexual Dysfunction Among Middle Aged Women in the Community」British Medical Journal 296:959-962; Frankら (1978), 「Frequency of Sexual Dysfunction in 'Normal Couples」New England Journal of Medicine, 299:111-115; および Gardeら (1980), 「Female Sexual Behavior: A Study in a Random Sample of Forty-year-old Danish Women」Maturitas 2:225-240)。性機能不全は、器官的または機能的障害によるものであり得る。例えば神経学的機能に作用する種々の疾患（真正糖尿病および多発性硬化症を含む）は、性的覚醒を妨げ得る。より一般的には、局所性骨盤障害、例えばともに性交不快症（性交困難または疼痛性性交）を引き起こす子宮内膜症および膣炎も、女性の性的反応に影響を及ぼし得る。さらに膣萎縮および性交不快症を引き起こすエストロゲン欠乏は、性機能不全の一般的原因である。女性性機能不全のその他の原因の考察に関しては、例えば、Kaplan, The Evaluation of Sexual Disorders: Psychological and Medical Aspects (New York: Brunner-Mazel, 1983) および Kolodnyら, Textbook of Sexual Medicine (Boston, MA: Little, Brown & Co., 1979) を参照のこと。

#### 【0004】

興奮段階機能不全は一般に、触覚障害、陰核感覚損失および膣乾燥を含む。このような興奮期機能不全は一般に、性交不快症を生じる。性交不快症は、大部分が不十分な潤滑に起因して、約40%の女性に影響を及ぼすと考えられる。4000万人を超える女性が、その人生のある時期に性交不快症を罹患する、と推定されている。約2500万人が、閉経期前後および閉経後に性交不快を経験する（Kelly, S. (1992) Clinical Practice and Sexuality 8(8):2 および Sator (1992) Clinical Practices in Sexuality 8(5):1 参照）。現代の対症療法は一般に、生理学的に安全な潤滑剤、例えば卵白、K-Y外科用潤滑ゼリー（ヒドロキシエチルセルロース）、Astroglide（登録商標）および Replens（登録商標）の使用を含む（例えば Semmens (1974) Medical Aspects of Human Sexuality 8:85-86 および Frishmenら (1992) Fertility and Sterility 58(3):630 参照）。対症療法が出来ない場合、薬理的処置が指示され得る。

#### 【0005】

エストロゲン療法は一般に、女性における性機能不全の薬理的処置に用いられる。エストロゲンベースの療法は一般に、粘液産生を増大させ、血管拡張作用を提供し、あるいは膣の一般的健康を増大させるために用いられる（Nadelsonら編、Treatment Interventions in Human Sexuality (New York: Plenum Press, 1983)）。このような処置において、エストロゲンは経口的に、非経口的に（例えば注射により）または局所的に投与される。経口投与を用いる場合、肝臓が遭遇するエストロゲン濃度は一般に、末梢血中のエストロゲンレベルより4～5倍高い（「初回通過効果」）。この作用は、肝臓によるある種の凝固因子

およびレニン基質の産生の望ましくない増大につながり得る。非経口投与エストロゲンは、肝臓における初回通過効果を回避する。しかしながらエストロゲンベースの療法はすべて、処置個体における子宮内膜過形成、子宮内膜癌および乳癌の危険を増大させることが既知である。

#### 【0006】

非対立(unopposed)エストロゲン療法に伴って遭遇する子宮内膜過形成および子宮内膜癌の危険増大のために、エストロゲン/プロゲステゲンの組合せが用いられてきた。しかしながらこのような組合せの投与からの一般的副作用としては、子宮出血および月経期間の継続が挙げられる。

#### 【0007】

女性性機能不全を処置するための女性ホルモン以外の薬物療法が記載されている。例えば米国特許第4,507,323号(Stemに付与)は、男性および女性個体の両方における性機能不全の処置における抗不安薬m-クロロ--t-ブチルアミノ-プロピオフェノンの使用を記載している。この薬剤を含有する薬学的処方物が記載されており、これらは、この薬剤の経口または直腸送達のために、離散単位、例えばカシェ剤、錠剤、カプセル、アンプルおよび坐薬で与えられる。

#### 【0008】

さらに、米国特許第4,521,421号(Foremanに付与)は、中心作用ドーパミンアゴニストであるオクタヒドロピリミド[4,5-g]キノリンの立体異性体を用いた、男性および女性個体における性機能不全の処置を記載している。

#### 【0009】

米国特許第5,190,967号(Rileyに付与)は、上記特許に記載された薬物と同様に、中心的に作用する薬剤である複素環式ベンゾジオキシノピロール化合物を用いた、男性および女性個体における性障害の処置を記載している。

#### 【0010】

米国特許第5,565,466号(Giocco等に付与)、米国特許第5,731,339号(Lowreyに付与)および米国特許第5,773,457号(Nahoumに付与)は、ヒトの性反応の調整方法に関連し、Giocco等およびLowreyの特許に関しては、作用薬としてのフェントラミンの利用を強調している。

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0011】

それにもかかわらず、女性の性障害または機能不全を処置するための有効な方法、または正常な女性、すなわち性障害または機能不全に罹患していない女性における女性の性的欲求および性的反応を単に高めるための有効な方法に対する必要性が当該技術分野に目下存在する。理想的方法は、進行中の(「慢性」)薬物療法あるいは多数のおよび/または重篤な副作用を伴う作用薬の使用を必要としない。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0012】

#### (発明の開示)

従って本発明は、当該技術分野における上記の必要性に対処し、女性の性的欲求および性的反応性を高めるための新規の方法を提供するが、この場合、薬物投与は、慢性的薬物療法を含むのではなく、「随時」ベースであり、薬物投与は、大多数の女性において高度に有効である。本方法は、テストステロンが女性における性的欲求に関与する主要ホルモンであり、テストステロンレベル上昇(典型的には月経周期を通じてほぼ中ほどの点で起こる)は性的欲求増大と相関する、という一般的に許容された原理を前提条件とする。本発明の方法、組成物および投薬形態は、女性の性的欲求および性的反応性を高めるだけでなく、女性器の組織の健康を改善し、膣萎縮を防止し、性交不快症の結果としての性交中の疼痛を防止し、性交不快症およびその他の症状に関連した膣の掻痒および乾燥を軽減するのに有用である。

10

20

30

40

50



## 【 0 0 1 3 】

本発明の方法を実行するために、選択されたアンドロゲン作用薬は、性的欲求および性的反応性を高め、ならびに／または女性器の組織の健康を改善し、膣萎縮を防止し、性交中の疼痛を防止し、膣の掻痒および乾燥を軽減するために女性個体に投与される；女性個体は、性障害または機能不全に罹患していても、罹患していなくても良い。この作用物質は、経口的、局所的もしくは経粘膜的、経皮的、吸引によるか、または任意の他の投薬経路を使用して投与され得る。経口投与は、その便利性に起因して、十分な経口的バイオアベイラビリティを有する作用薬に対して好ましい。他の作用薬については、投与の好ましい形態は、膣送達ならびに／または陰核におよび外陰部周辺への局所塗布を包含する。

## 【 0 0 1 4 】

別の実施形態では、上記の方法を実行するために薬学的組成物、投薬形態および包装キットが提供される。薬学的組成物および投薬形態は、治療的有效量の作用薬、または治療的有效濃度の作用薬（すなわち選択された容量の組成物の投与の際、治療的有效量の作用薬を提供する濃度）を含有する。包装キットは、作用薬を含む薬学的組成物または投薬形態、貯蔵中および投与前に組成物または投薬形態を収容する容器、ならびに治療的に有効な方法で薬物投与を随時実行するための指示書（例えば、パッケージ挿入物またはラベル上に書かれた指示書）を含む。組成物または投薬形態は、本明細書中に記載されたもののいずれか（例えば、選択されたアンドロゲン作用薬の単位投薬量を含有する経口投薬形態）であってもよく、この単位投薬量は、女性の性的欲求および性的反応性を高めるための治療的有效投薬量である。

## 【 0 0 1 5 】

本発明のさらなる目的、利点および新規の特徴は、一部は以下の説明に記述され、一部は以下の試験時に当業者に明らかになるか、あるいは本発明の実施により習得され得る。

## 【 0 0 1 6 】

（発明の詳細な説明）

（Ⅰ．定義および呼称：）

本発明を詳細に説明する前に、本発明は、特定の投薬形態、キャリア等（このようなものは様々であり得る）に限定されないことが理解されるべきである。本明細書中で用いられる専門用語は特定の実施形態を説明するためのみであり、限定されるよう意図されないことも、理解されるべきである。

## 【 0 0 1 7 】

本明細書中および添付の特許請求の範囲で用いられる場合、単数形「１つの（a）」、「１つの（an）」および「その（the）」は、本文中に明らかに別記しない限り、複数の指示対象を含む、ということに留意しなければならない。従って、例えば「１つの作用薬」または「１つの薬理学的作用薬」についての言及は、単一作用薬、ならびに２つ以上の異なる作用薬を組合せて含み、「アンドロゲン作用薬」についての言及は、単一アンドロゲン作用薬、ならびに異なるアンドロゲン作用薬の組合せを含み、「キャリア」についての言及は２つ以上のキャリアの混合物ならびに単一キャリアを含む、等である。

## 【 0 0 1 8 】

本発明を記載し、特許請求するに際して、以下の専門用語が以下に記述の定義に従って用いられる。

## 【 0 0 1 9 】

「作用薬」、「薬理学的作用薬」および「薬物」という用語は、所望の薬理学的、生理学的作用（すなわち、この場合は女性の性的欲求および性的反応性を高める）を誘導する化合物をいうために、本明細書中で交換可能に用いられる。本明細書中の主要な作用薬は、アンドロゲン作用薬である。この用語は、本明細書中で特に記述されたその作用薬の薬学的に許容可能な薬理活性誘導体も含み、その例としては、塩、エステル、アミド、プロドラッグ、活性代謝産物、アナログ等が挙げられるが、これらに限定されない。「作用薬」、「薬理学的作用薬」および「薬物」という用語が用いられる場合、あるいは作用薬（例えば、アンドロゲン作用薬）が特に同定される場合、出願人等は、作用薬それ自体、なら

10

20

30

40

50

びに薬学的に許容可能な薬理学的に活性な塩、エステル、アミド、プロドラッグ、代謝産物、アナログ等を含むよう意図している、と理解されるべきである。本明細書中の主要な作用薬は、アンドロゲン作用薬である。

【0020】

「薬学的に許容可能な」とは、例えば「薬学的に許容可能なキャリア」または「薬学的に許容可能な酸付加塩」との詳細において、生物学的にまたは別の状況で望ましくないわけではない物質を意味し、すなわちこの物質は、任意の望ましくない生物学的作用を引き起こしたりまたはそれが含入される組成物の他の構成成分のいずれかと有害に相互作用することなく、患者に投与される薬学的組成物中に配合され得る。「薬理学的に活性な」（または単に「活性な」）とは、「薬理学的に活性な」誘導体または代謝産物の場合のように、親化合物と同じ種類の、そしてほぼ等価の程度の薬理学的活性を有する誘導体または代謝産物をいう。「薬学的に許容可能な」という用語が作用薬の誘導体（例えば塩）を指すために用いられる場合、化合物は同様に薬理学的に活性であり、すなわち女性の性的欲求および性的反応性を高めるために治療的に有効である、と理解されるべきである。

10

【0021】

「キャリア」または「ビヒクル」とは、本明細書中で用いる場合、薬物投与に適した従来の薬学的に許容可能なキャリア物質をいい、非毒性であり、かつ薬学的組成物または薬物送達系の他の構成成分と有害な様式で相互作用しないような、当該技術分野で既知の任意の物質が挙げられる。

【0022】

薬物または薬理学的作用薬の「有効」量または「治療的有效量」とは、非毒性であるが、所望の作用、すなわち女性の性的欲求および性的反応性の増強を提供するのに十分な薬物または薬剤の量を意味する。「有効で」ある量は、個体の年齢、全身状態、特定の作用薬等に応じて、被検体により変わる。従って、的確な「有効量」を特定することは常に可能であるわけではない。しかし、任意の個々の場合における適切な「有効」量は、慣習的な実験を用いて当業者により確定され得る。

20

【0023】

「処置すること」および「処置」という用語は、本明細書中で用いる場合、症候の重篤度および/または頻度の低減、症候および/または根源的原因の除去、症候の発生および/またはそれらの根源的原因の予防、ならびに損傷の改善または治療をいう。従って、例えば性機能不全を「処置すること」とは、この用語が本明細書中で用いられる場合、臨床的無症候性個体における性機能不全の予防、および臨床的症候性個体における機能不全の処置の両方を含む。

30

【0024】

「随時」投薬するとは、「臨機応変に」投薬する、「prn」投薬する、および「要求に応じて」投薬することまたは投与も指すが、薬物効力が望まれる時点の直前時点での、例えば予測される性活動の直前の、そして所望の治療効果、すなわち性的活動中の性的欲求および性的反応性の高まりを提供するのに十分な時間間隔内での、作用薬の投与を意味する。「随時」投与とは、本明細書中では、初回投与または慢性投与を含まない。「慢性的」とは、継続的な一定間隔の投与を意味する。随時投与は、性的活動直前の投与を含み得るが、一般には予測される性的活動の約0.25～72時間前、好ましくは約0.5～48時間前、より好ましくは約1～24時間前、最も好ましくは約1～12時間前、そして最適には約1～4時間前である。「随時」投与は、予測される性的活動の前の徐放性処方物の投与を含んでも、含んでいなくてもよく、薬物放出は、典型的には約4～72時間の範囲の長期薬物送達期間を通して起こる。

40

【0025】

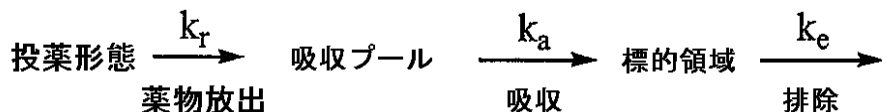
「制御放出」という用語は、薬物の放出が即時でない任意の薬物含有処方物を指し、すなわち「制御放出」処方物を用いた場合、経口投与は吸収プール（absorption pool）への薬物の即時放出を生じないことを意図する。この用語は、Remington: The Science and Practice of Pharmacy,

50

Nineteenth Ed. (Easton, PA: Mack Publishing Company, 1995) に定義されているように、「非即時放出」と交換可能に用いられる。その中で考察されているように、即時および非即時放出は、以下の方程式の言及により動力学的に定義され得る：

【0026】

【化1】



10

「吸収プール」とは、特定の吸収部位で投与される薬物の溶液を表し、そして  $k_r$ 、 $k_a$  および  $k_e$  は、それぞれ (1) 処方物からの薬物放出に関する一次速度定数、(2) 吸収に関する一次速度定数、および (3) 排除に関する一次速度定数である。即時放出の投薬形態に関しては、薬物放出に関する速度定数  $k_r$  は、吸収速度定数  $k_a$  よりはるかに大きい。制御放出处方物に関しては、反対のことが該当する。すなわち、 $k_r \ll k_a$  であって、その結果、この投薬形態からの薬物の放出速度は、標的領域への薬物の送達における律速段階である。「制御放出」という用語は、本明細書中で用いる場合、任意の非即時放出处方物を含み、これらとしては、徐放性処方物、遅延放出性処方物およびパルス放出性処方物が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0027】

「徐放性」という用語は、その従来の意味で、長期間に亘る薬物の漸次放出を提供し、好ましくは、必ずというわけではないが、長期間に亘る薬物の実質的に一定の血中レベルを生じる薬物処方物をいう。徐放性処方物は、1回ボラス用量のアンドロゲン作用薬を提供するために1回投与され得、これはその後、最大1日間、または数日間までも有効である。

【0028】

用語「経皮」薬物送達により、皮膚または粘膜組織を介した血流中への薬物の通過による送達が、意味される。「経皮」送達はまた、陰囊皮膚を介した通過を含むことも意図される。

30

【0029】

用語「局所投与」は、皮膚または粘膜への局所的な薬物または薬学的活性薬の送達を意味するために、その従来の意味で使用される。従って、局所投与は、経粘膜投与を含む。

【0030】

「経粘膜」の薬物送達または投与によって、その薬物が粘膜組織を介して個体の血流中へと通過するように、個体の粘膜表面への薬物の投与が意味される。経粘膜の薬物送達は、「口内」または「口内経路」であり得、個体の口内粘膜を介して血流中へと通過することによる薬物の送達をいう。本明細書中の経粘膜の薬物送達の別形態は、「舌下」薬物送達であり、これは個体の舌下粘膜を介して血流中へと薬物が通過することによる、薬物の送達をいう。「経粘膜の送達」はまた、「腔送達」、すなわち処置を受ける個体の腔への薬学的処方物の直接投与を含む。一般的に、薬学的処方物の「腔送達」は、腔から数センチメートル隔てた投与を含む。用語「外陰部送達」および「外陰部投与」は、処置を受ける個体の外陰部領域への薬学的処方物の塗布をいうために本明細書中で使用される。この用語は、陰核および外陰部領域への塗布を包含することが意図される。用語「外陰部送達」および「陰核送達」は、本明細書中で交換可能に使用され、そして両者は処置を受ける個体の外陰部領域への投与をいうように意図される。

40

【0031】

本発明の方法を実行するために、選定されたアンドロゲン作用薬が女性個体に随時投与されて、性的欲求および性的反応性を高める；この個体は、性障害または性機能不全に罹患

50

していてもいなくてもよい。作用薬は、経口的、局所的、または経粘膜的（口内、舌下、膣など、および外陰部領域への投与を含む）、経皮的、吸引により、または任意の他の投薬経路を使用して、投与され得る。経口投与は、その便利さに起因して、十分な経口のバイオアベイラビリティを有する活性薬に対して好ましい。

#### 【0032】

「女性の性的欲求および性的反応性を高めること」によって、出願人らは、女性の性的反応性または性的欲求の低減または非存在を引き起こす任意の障害または機能不全を意味する、女性の性的欲求および/または反応の障害を処置することを含むことを意図している。これは、性的活動に対する欲求の任意の持続性または再発性欠乏を含む。それは、性的刺激に対する生理学的応答の低減、例えば女性勃起組織の勃起応答の遅延または低減；膣の潤滑の遅延、低減または非存在；オルガスムを有する能力の遅延、低減または非存在；オルガスムの強度の低下またはオルガスムにおける満足の低下；性不感症；性嫌悪；ならびに全身性医学的症状、例えば閉経期または閉経期後状態、骨盤の放射線療法、アテローム硬化症、骨盤の外傷または外科手術、末梢性ニューロパシー、自律神経性ニューロパシー、真正糖尿病および性器官のいずれかの神経支配の障害に派生する女性の性的欲求および性的反応の障害も含む。この用語はまた、物質誘導性機能不全を含み、これらとしては、抗抑制薬、神経弛緩薬、抗高血圧薬、タバコ、アヘン、アルコール、ならびに性的応答サイクルの任意の部分を低減または排除することが見出されたその他の薬物に派生する欲求および反応性の低減が挙げられるが、これらに限定されない。一次無オルガスム症および二次無オルガスム症が包含される。

10

20

#### 【0033】

（II．作用薬（単数または複数）：）

（A．アンドロゲン作用薬）

本明細書中の主要な作用薬は、アンドロゲン作用薬である。以下でさらに詳細に考察されるように、主要作用薬は、単独で、あるいは1以上の二次作用薬と一緒に投与され得る。適切なアンドロゲン作用薬としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：

天然に存在するアンドロゲンおよびその誘導体（アンドロステロン、酢酸アンドロステロン、プロピオン酸アンドロステロン、安息香酸アンドロステロン、アンドロステンジオール、アンドロステンジオール-3-酢酸、アンドロステンジオール-17-酢酸、アンドロステンジオール-3, 17-二酢酸、アンドロステンジオール-17-安息香酸、アンドロステンジオール-3-酢酸-17-安息香酸、アンドロステンジオン、エチルエストレノール、オキサンドロロン、フェンプロピオン酸ナンドロロン、デカン酸ナンドロロン、フリルプロピオン酸ナンドロロン、シクロヘキサン-プロピオン酸ナンドロロン、安息香酸ナンドロロン、シクロヘキサンカルボン酸ナンドロロン、スタノゾロール、ドロモスタノロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、テストステロン、デヒドロエピアンドロステロン（DHEA；「プラステロン」とも称される）、デヒドロエピアンドロステロン硫酸ナトリウム、および4-ジヒドロテストステロン（DHT；「スタノロン」および5-ジヒドロテストステロンとも称される）を含む）；

30

テストステロンおよび4-ジヒドロテストステロンの薬学的に許容可能なエステル、典型的にはC-17位置に存在するヒドロキシル基から形成されるエステル（以下を含むが、これらに限定されない：エナント酸エステル、プロピオン酸エステル、シピオネートエステル（cypionate）、フェニル酢酸エステル、酢酸エステル、イソブチル酸エステル、ブシクル酸エステル（bucilate）、ヘプタン酸エステル、デカン酸エステル、ペンタデカン酸エステル、ウンデカン酸エステル、ペラルゴン酸エステル、トリデカン酸エステル、パルミチン酸エステル、カプリン酸エステル、イソカプリン酸エステル、-メチルカプリン酸エステル、-メチルカプリン酸エステル、ラウリン酸エステル、-メチルペラルゴン酸エステル、-メチルペラルゴン酸エステル、-ジメチルペラルゴン酸エステル、-（p-メチル-シクロヘキシル）プロピオン酸エステル、-（p-エチルシクロヘキシル）-プロピオン酸エステル、-（シクロヘプチル）-プロピオン酸エステル、-メチル-シクロヘキシル-プロピオン酸エステル、-

40

50

メチル - シクロヘキシル - プロピオン酸エステル、シクロドデシルカルボン酸エステル、アダマンチン - 1' - カルボン酸エステル、アダマント - 1' - イル - 酢酸エステル、メチル - シクロヘキシル - プロピオン酸エステル、および (ビシクロ - [2, 2, 2 - オクト - 1' - イル) - プロピオン酸エステル、ならびにアルキル置換、好ましくは  $C_4 \sim C_6$  アルキル置換の環式エステル (例えば、3 - n - ヘキシルシクロ - ブタンカルボン酸エステル、3 - n - ブチルシクロペンタンカルボン酸エステル、4 - n - ブチルシクロヘキサンカルボン酸エステル、4 - n - ペンチルシクロヘキサンカルボン酸エステル、および n - ヘキシルシクロヘキサンカルボン酸エステル (ならびに米国特許第 4, 948, 790 に開示されるような他のエステル)) ; ならびに、  
薬学的に許容可能なテストステロン誘導体 (例えば、メチルテストステロン、テストラクトン、オキシメトロン、フルオキシメステロンなど)、上記のいずれかの組み合わせを含む。

10

#### 【0034】

適切な経口のバイオアベイラビリティを有するアンドロゲン作用薬は、有利に経口投与され得る。経口で活性なアンドロゲン作用薬としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：上記に暗示されるような、テストステロンのプロピオン酸エステル、ウンデカン酸エステルおよび  $C_4 \sim C_6$  アルキル置換シクロアルキルカルボン酸エステル、ならびに、4 - ジヒドロテストロンのプロピオン酸エステル、ウンデカン酸エステルおよび  $C_4 \sim C_6$  アルキル置換シクロアルキルカルボン酸エステル。経口活性を有し、その経口活性がリポイドビヒクルとの混和物により高められ得るその他のアンドロゲン作用薬としては、米国特許第 4, 147, 783 号 (van der Vies に付与) に記述されたものが挙げられ、これらとしては、以下のテストステロンおよび DHT のエステルが挙げられる：デカン酸エステル、ペンタデカン酸エステル、ウンデカン酸エステル、ペラルゴン酸エステル、トリデカン酸エステル、パルミチン酸エステル、カプリン酸エステル、イソカプリン酸エステル、 - メチルカプリン酸エステル、 - メチルカプリン酸エステル、ラウリン酸エステル、 - メチルペラルゴン酸エステル、 - メチルペラルゴン酸エステル、 - ジメチルペラルゴン酸エステル、 - (p - メチル - シクロヘキシル) プロピオン酸エステル、 - (p - エチル - シクロヘキシル) - プロピオン酸エステル、 - (シクロヘブチル) - プロピオン酸エステル、 - メチル - シクロヘキシル - プロピオン酸エステル、 - メチル - シクロヘキシル - プロピオン酸エステル、シクロドデシル - カルボン酸エステル、アダマンチン - 1' - カルボン酸エステル、アダマント - 1' - イル - 酢酸エステル、メチル - シクロヘキシルプロピオン酸エステルおよび (ビシクロ - [2, 2, 2 - オクト - 1' - イル) - プロピオン酸エステル。上記エステルの経口活性を高めるための適切なリポイドビヒクルは、油、例えば落花生油、ヒマシ油、ゴマ油、亜麻仁油、ダイズ油、ヒマワリ種子油、オリーブ油、魚肝油、エチルオレイン酸エステル、オレイルオレイン酸エステル、グリセリルトリオレイン酸エステル、グリセリルジオレイン酸エステル、グリセリルモノオレイン酸エステルおよびオレイン酸である。

20

30

#### (B. 二次作用薬)

追加薬理学的作用薬は、主要作用薬とともに、すなわちアンドロゲン作用薬と同時投与され得る。このような追加作用薬は、本明細書中では「二次」作用薬とも呼ばれる。好ましい二次作用薬は、血管作用性プロスタグランジン、エンドセリン由来弛緩因子、血管作用性腸ポリペプチドアゴニスト、平滑筋弛緩薬、ロイコトリエンインヒビター、それらの薬学的に許容可能な塩、エステル、アナログ、誘導体、プロドラッグ、活性代謝産物および封入複合体、ならびに上記のいずれかの組合せから成る群から選択される血管作用薬、特に血管拡張薬である。その他の適切な二次作用薬としては、r h o キナーゼインヒビター、メラノコルチンペプチド、エンドセリンアンタゴニスト、成長因子およびその他のペプチジル薬；選択的アンドロゲン受容体モジュレーター (SARM)、神経ペプチド、アミノ酸、セロトニンアゴニスト、セロトニンアンタゴニスト、カルシウムチャンネルブロッカー、カリウムチャンネル開口薬；カリウムチャンネルブロッカー、ドーパミンアゴニス

40

50

ト、ドーパミンアンタゴニスト、非アンドロゲン作動性ステロイドホルモンならびにそれらの組合せが挙げられる。

#### 【0035】

特に好ましい血管作用薬は、天然プロスタグランジン、半合成プロスタグランジン、合成プロスタグランジン、ならびにそれらの薬学的に許容可能な薬理的に活性な塩、エステル、アミド、封入複合体、プロドラッグ、代謝産物およびアナログから成る群から選択される血管作用性プロスタグランジンである。これらの化合物のいずれかのラセミの、光学的に濃化または精製された立体異性体も含まれる。本明細書中のプロスタグランジンの適切な単位用量は、約1～5000 μgの範囲、好ましくは約20～2000 μgの範囲である。好ましいプロスタグランジンとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：天然プロスタグランジンE<sub>0</sub>（PGE<sub>0</sub>、13, 14-ジヒドロ-PGE<sub>1</sub>とも呼ばれる；以下、「PG」という略号が「プロスタグランジン」に対して用いられる）、PGE<sub>1</sub>、19-ヒドロキシ-PGE<sub>1</sub>、PGE<sub>2</sub>、19-ヒドロキシ-PGE<sub>2</sub>、PGA<sub>1</sub>、19-ヒドロキシ-PGA<sub>1</sub>、PGA<sub>2</sub>、19-ヒドロキシ-PGA<sub>2</sub>、PGB<sub>1</sub>、19-ヒドロキシ-PGB<sub>1</sub>、PGB<sub>2</sub>、19-ヒドロキシ-PGB<sub>2</sub>、PGB<sub>3</sub>、PGD<sub>2</sub>、PGF<sub>1</sub>、PGF<sub>2</sub>（ジノプロスト）、PGE<sub>3</sub>、PGF<sub>3</sub>、PGI<sub>2</sub>（プロスタサイクリン）およびそれらの組合せ。しかしながら、PGE<sub>0</sub>、PGE<sub>1</sub>、PGE<sub>2</sub>、ならびにそれらの加水分解性低級アルキルエステル（例えばメチル、エチルおよびイソプロピルエステル）が特に好ましい。その他の適切なプロスタグランジンの例としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：アルボプロスチル、カルバプロスタサイクリン、カルボプロストトロメタミン、ジノプロストトロメタミン、ジノプロストン、エンプロスチル、イロプロスト、リボプロスト、ゲメプロスト、メテノプロスト、スルプロストン、チアプロスト、ピプロスチル（CL 115, 347）、ピプロスチルメチルエステル、16, 16-ジメチル-PGE<sub>1</sub>メチルエステル、15-デオキシ-16-ヒドロキシ-16-メチル-PGE<sub>1</sub>メチルエステル（ミソプロストール）、16, 16-ジメチル-PGE<sub>1</sub>、11-デオキシ-15-メチル-PGE<sub>1</sub>、16-メチル-18, 18, 19, 19-テトラヒドロ-カルバサイクリン、16(RS)-15-デオキシ-16-ヒドロキシ-16-メチル-PGE<sub>1</sub>メチルエステル、(+)-4, 5-ジデヒドロ-16-フェノキシ-テトラノール-PGE<sub>2</sub>メチルエステル、11-デオキシ-11, 16, 16-トリメチル-PGE<sub>2</sub>、(+)-11, 16, 16-ジヒドロキシ-1, 9-ジオキソ-1-(ヒドロキシメチル)-16-メチル-トランス-プロステン、9-クロロ-16, 16-ジメチル-PGE<sub>2</sub>、16, 16-ジメチル-PGE<sub>2</sub>、15(S)-15-メチル-PGE<sub>2</sub>、9-デオキシ-9-メチレン-16, 16-ジメチル-PGE<sub>2</sub>、カリウム塩、19(R)-ヒドロキシ-PGE<sub>2</sub>および11-デオキシ-16, 16-ジメチル-PGE<sub>2</sub>。

#### 【0036】

本明細書中の二次作用薬として有用な追加血管作用薬としては、酸化窒素放出剤（例えば、ニトロプルシドナトリウムおよびジアゼニウムジオエートまたは「NONOエート（NONOate）」のようなエンドセリン由来弛緩因子（「EDRF」）が挙げられる。NONOエートとしては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：(Z)-1-{N-メチル-N-[6-(N-メチル-アンモニオヘキシル)アミノ]}ジアゼン-1-イウム-1, 2-ジオレート（「MAHMA/NO」）、(Z)-1-[N-(3-アンモニオプロピル)-N-(n-プロピル)アミノ]ジアゼン-1-イウム-1, 2-ジオレート（「PAPA/NO」）、(Z)-1-{N-[3-アミノプロピル]-N-[4-(3-アミノプロピルアンモニオ)ブチル]アミノ}ジアゼン-1-イウム-1, 2-ジオレート（スペルミンNONOエートまたは「SPER/NO」）およびナトリウム(Z)-1-(N, N-ジエチルアミノ)ジアゼン-1-イウム-1, 2-ジオレート（ジエチルアミンNONOエートまたは「DEA/NO」）ならびにそれらの誘導体。さらにその他の血管活性作用薬としては、血管作用性腸ポリペプチドアナログおよびそれらの誘導体（特に加水分解性低級アルキルエステルの形態の誘導体）、平滑筋弛緩薬、ロイコトリ

10

20

30

40

50

エンインヒビター、カルシウムチャンネルブロッカー、2 - アドレナリン作動性アゴニスト、アンギオテンシン変換酵素（「ACE」）インヒビター、アンギオテンシンII受容体アンタゴニストおよびホスホジエステラーゼインヒビターが挙げられる。

【0037】

さらにその他の適切な血管作用薬としては、以下が挙げられるが、これらに限定されない：ナイトレート（nitrate）および同様の化合物（例えば、ニトログリセリン、イソソルビドジニトレート、四硝酸エリトリチル、硝酸アミル、モルシドミン、リンシドミンクロル水和物（linsidomine chlorhydrate）（「SIN-1」）、S - ニトロソ - N - アセチル - d, l - ペニシラミン（「SNAP」）およびS - ニトロソ - N - グルタチオン（「SNO - GLU」））；長作用性 - ブロッカーおよび短作用性 - ブロッカー（例えば、フェノキシベンズアミン、ジベナミン、ドキサゾシン、テラゾシン、フェントラミン、トラゾリン、プラゾシン、トリマゾシン、アルフゾシン、タムスロシンおよびインドラミン）；麦角アルカロイド、例えばエルゴタミンおよびエルゴタミンアナログ（例えば、アセトエルガミン、ブラゼルゴリン、プロメルグリド、シアネルゴリン、デロルゴトリル、ジスレルギン、マレイン酸エルゴノビン、酒石酸エルゴタミン、エチスレルギン、レルゴトリル、リセルギド、メスレルギン、メテルゴリン、メテルゴタミン、ニセルゴリン、ベルゴリド、プロピセルギド、プロテルグリドおよびテルグリド）；抗高血圧薬（例えば、ジアゾキシド、ヒドラジンおよびミノキシジル）；ニモデピン；ピナシジル；シ克蘭デラート；ジピリダモール；イソキスブリン；クロルプロマジン；ハロペリドール；ヨヒムビン；およびトラゾドン。

10

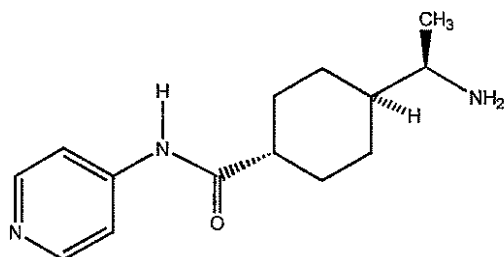
20

【0038】

本明細書中のその他の二次作用薬は、ミオシンホスファターゼのリン酸化の状態を調節し、次に平滑筋収縮の制御をもたらすrhoA / rho関連キナーゼ経路に属する酵素であるrhoキナーゼのインヒビターである。適切なrhoキナーゼインヒビターの一例は、以下の構造式：

【0039】

【化2】



30

を有し、Y - 27632として同定される。その他の適切なrhoキナーゼインヒビターは、例えば米国特許第6,218,410号に開示されている。

【0040】

本明細書中で有用なさらなる二次作用薬は、 $\alpha$  -メラニン細胞刺激ホルモン（ $\alpha$  - MSH）のペプチドアナログであって、「メラノコルチンペプチド」とも呼ばれる。このようなペプチドは、配列His - Phe - Arg - Trp、His - D - Phe - Arg - Trpを含み、あるいはそれらのホモログであり、好ましくは環状である。好ましいメラノコルチンペプチドは、Ac - Nle - シクロ（ $\alpha$  - Asp - His - D - Phe - Arg - Trp - Lys） - OHである。Hadleyに対する米国特許第6,051,555号およびBloodに対する国際特許公開番号WO01/00224（Palatin Technologies, Inc.に譲渡）を参照されたい。上記のアミノ酸残基は、Manual of Patent Examining Procedure（2000）の第2422章に示されたようなそれらの従来の意味を有する。したがって「Arg」は、アルギニンであり、「Nle」はノルロイシンであり、「His」はヒスタミンであり、「Phe」はフェニルアラニンであり、「D - Phe」はD - フェニルアラニンであり

40

50

、「T r p」はトリプトファンであり、そして「A c」はアセチル部分、すなわちアセチル化されるペプチドまたはアミノ酸配列中に存在するアセチル部分を指す。

#### 【0041】

適切なエンドセリンアンタゴニストとしては、エンドセリンの3つのアイソフォーム、すなわちET-1、ET-2およびET-3のいずれかまたはすべてのアンタゴニストが挙げられ、以下のものにより例示される：フェノキシフェニル酢酸およびその誘導体、例えば、米国特許第5,565,485号に記載されるような、N-(4-イソプロピルピルベンゼン-スルホニル)- (4-カルボキシ-2-n-プロピルフェノキシ)-3,4-メチレンジオキシフェニルアセトアミドニカリウム塩、2-[ (2,6-ジプロピル-4-ヒドロキシメチル)-フェノキシ]-2-(4-フェノキシフェニル)-酢酸、2-[ (2,6-ジプロピル-4-ヒドロキシメチル)フェノキシ]-2-(4-フェニルフェニル)酢酸、2-[ (2,6-ジプロピル-4-ヒドロキシメチル)フェノキシ]-2-(3-カルボキシフェニル)-酢酸、2-[ (2,6-ジプロピル-4-ヒドロキシメチル)フェノキシ]-2-(3,4-エチレンジオキシフェニル)酢酸、2-[ (2,6-ジプロピル-4-ヒドロキシメチル)フェノキシ]-2-(3,4,5-トリメトキシフェニル)酢酸、2-[ (2,6-ジプロピル-4-ヒドロキシメチル)フェノキシ]-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)酢酸、N-(4-ジメチルアミノベンゼンスルホニル)-2-(4-メトキシカルボニル-2-プロピルフェノキシ)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)アセトアミド、N-(2-メチルベンゼンスルホニル)-2-(4-メトキシカルボニル-2-プロピルフェノキシ)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)アセトアミド、N-(2-メトキシカルボニル-ベンゼンスルホニル)-2-(4-メトキシカルボニル-2-プロピルフェノキシ)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)アセトアミド、N-(2-クロロベンゼン-スルホニル)-2-(4-メトキシカルボニル-2-プロピルフェノキシ)-2-(3,4-メチレンジオキシフェニル)アセトアミド等；ならびに、例えば、米国特許第6,136,828号に記載されるような特定のイソオキサゾール、オキサゾール、チアゾール、イソチアゾールおよびイミダゾール。多数のその他のエンドセリンアンタゴニストが本明細書中で二次作用薬として用いられ得るし、当業者に既知であるかおよび/または関連の特許、文献およびテキストに記載されている。

#### 【0042】

ペプチジル薬物としては、ペプチジルホルモンアクチビン、アミリン、アンギオテンシン、心房性ナトリウム利尿ペプチド(ANP)、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、カルシトニンN末端フランキングペプチド、毛様神経栄養因子(CNTF)、コルチコトロピン(副腎皮質刺激ホルモン、ACTH)、コルチコトロピン放出因子(CRFまたはCRH)、上皮成長因子(EGF)、卵胞刺激ホルモン(FSH)、ガストリン、胃抑制性ペプチド(GIP)、ガストリン放出ペプチド、ゴナドトロピン放出因子(GnRFまたはGNRH)、成長ホルモン放出因子(GRF、GRH)、ヒト絨毛性ゴナドトロピン(hCH)、インヒピンA、インヒピンB、インスリン、黄体形成ホルモン(LH)、黄体形成ホルモン放出ホルモン(LHRH)、メラニン細胞刺激ホルモン、メラニン細胞刺激ホルモン、メラニン細胞刺激ホルモン、メラトニン、モチリン、オキシトシン(ピトシン(pitocin))、膵臓ポリペプチド、上皮小体ホルモン(PTH)、胎盤性ラクトゲン、プロラクチン(PRL)、プロラクチン放出抑制因子(PIF)、プロラクチン放出因子(PRF)、セクレチン、ソマトトロピン(成長ホルモン、GH)、ソマトスタチン(SIF、成長ホルモン放出抑制因子、GIF)、サイロトロピン(甲状腺刺激ホルモン、TSH)、サイロトロピン放出因子(TRHまたはTRF)、チロキシンおよびバソプレッシンが挙げられる。その他のペプチジル薬物は、サイトカイン、例えばコロニー刺激因子4、ヘパリン結合神経栄養因子(HBNF)、インターフェロン、インターフェロン-2a、インターフェロン-2b、インターフェロン-n3、インターフェロン等、インターロイキン-1、インターロイキン-2、インターロイキン-3、インターロイキン-4、インターロイキン-5、インターロイキン



- 6 等、腫瘍壊死因子、腫瘍壊死因子 - 、顆粒球コロニー刺激因子 ( G - C S F )、顆粒球 - マクロファージコロニー刺激因子 ( G M - C S F )、マクロファージコロニー刺激因子、ミッドカイン ( M D )、およびサイモポエチンである。

#### 【 0 0 4 3 】

選択的アンドロゲン受容体モジュレーター ( S A R M ) としては、L G D 2 2 2 6 および / または L G D 1 3 3 1 ( とともに L i g a n d P h a r m a c e u t i c a l s , S a n D i e g o , C A から入手可能 ) が挙げられる。N e g r o - V i l l a r a ( 1 9 9 9 ) J . C l i n . E n d o c r i n o l . & M e t a b o l . 8 4 ( 1 0 ) : 3 4 5 9 - 6 2 を参照のこと。

#### 【 0 0 4 4 】

適切な神経ペプチドとしては、ブラジキニン、カリジン、d e s - A r g <sup>9</sup> - ブラジキニン、d e s - A r g <sup>10</sup> - カリジン、d e s - A r g <sup>9</sup> - [ L e u <sup>8</sup> ] - ブラジキニン、[ D - P h e <sup>7</sup> ] - ブラジキニン、H O E 1 4 0、神経ペプチド Y、カルシトニン遺伝子関連ペプチド ( c G R P )、エンカファリンおよび関連オピオイドペプチド、例えば M e t <sup>5</sup> - エンカファリン、L e u <sup>5</sup> - エンカファリン、 - エンドルフィン、 - エンドルフィンおよび - エンドルフィン、 - エンドルフィンおよび - ネオ - エンドルフィン、およびダイノルフィン、ならびに神経伝達物質 G A B A ( - アミノ酪酸)、グリシン、グルタメート、アセチルコリン、ドーパミン、エピネフリン、5 - ヒドロキシトリプタミン、サブスタンス P、セロトニンおよびカテコールアミンが挙げられる。

#### 【 0 0 4 5 】

1 つ以上のアミノ酸が本発明の処方物中に含まれ得る。本明細書中で用いる場合、「アミノ酸」という用語は、従来のアミノ酸、例えばフェニルアラニン、ロイシン、イソロイシン、メチオニン、バリン、セリン、プロリン、トレオニン、アラニン、チロシン、ヒスチジン、グルタミン、アスパラギン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、システイン、トリプトファン、アルギニンおよびグリシンが挙げられ、アルギニンが特に好ましい。さらに「アミノ酸」という用語は、アミノ酸誘導体、例えば 1 - ナフチルアラニン、2 - ナフチルアラニン、3 - ピリジルアラニン、4 - ヒドロキシプロリン、O - ホスホセリン、N - アセチルセリン、N - ホルミルメチオニン、3 - メチルヒスチジン、5 - ヒドロキシリジンおよびノル - ロイシンも、20 個の従来のアミノ酸の立体異性体 ( 例えば D - アミノ酸 ) に加えて含む。上記のいずれかの組合せも同様に意図される。好ましいアミノ酸は、神経作用性アミノ酸 - アミノ酪酸 ( G A B A )、グリシン、 - アラニン、タウリンおよびグルタメートである。

#### 【 0 0 4 6 】

適切なセロトニンアゴニストとしては、2 - メチルセロトニン、ブスピロン、イプサペロン、チアスピロン、ゲピロン、麦角アルカロイド、8 - ヒドロキシ - ( 2 - N , N - ジブピル - アミノ ) - テトラリン、1 - ( 4 - ブロモ - 2 , 5 - ジメトキシフェニル ) - 2 - アミノプロパン、シサプリド、スマトリプタン、m - クロロフェニルピペラジン、トラゾドン、ザコプリド、メザコプリドおよびそれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。適切なセロトニンアンタゴニストとしては、例えばオンダンセトロン、グラニセトロン、メトクロプラミド、トロピセトロン、ドラセトロン、パロノセトロン、トリメトベンズアミド、メチセルギド、リスベリドン、ケタンセリン、リタンセリン、クロザピン、アミトリプチリン、M D L 1 0 0 , 9 0 7 ( R ( + ) - - ( 2 , 3 - ジメトキシフェニル ) - 1 - [ 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) エチル ] - 4 - ピペリジン - メタノール ) ( M a r i o n M e r r e l l D o w )、アザタジン、シプロヘプタジン、フェンクロニン、クロルプロマジン、ミアンセリンおよびそれらの組合せが挙げられる。

#### 【 0 0 4 7 】

代表的な麦角アルカロイドとしては、エルゴタミンおよびエルゴタミンアナログ、例えばアセトエルゴタミン、ブラゼルゴリン、プロムエルグリド、シアンエルゴリン、デロルゴトリル、ジヒドロエルゴタミン、ジスレルギン、エルゴノピン、マレイン酸エルゴノピン、酒石酸エルゴタミン、エチスレルギン、レルゴトリル、リセルギド、メスレルギン、メ

10

20

30

40

50

テルゴリン、メテルゴタミン、ニセルゴリン、ペルゴリド、プロピセルギド、プロテルグリドおよびテルグリドが挙げられる。

【0048】

本発明に用いるのに適したカルシウムチャンネルブロッカーとしては、アムロジピン、フェロジピン、イスラジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ベプリジル、ジルチアゼム、ベラパミルおよびそれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。

【0049】

カリウムチャンネル開口薬としては、ピナシジル、ジアゾキシド、クロマカリム、ニコランジル、ミノキシジル、(N-シアノ-N'-(1,1-ジメチルプロピル)-N''-3-ピリジル-グアニジン(P-1075)およびN-シアノ-N'-(2-ニトロキシエチル)-3-ピリジンカルボキシイミダミドモノメタンスルホネート(KRN2391)が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0050】

カリウムチャンネルブロッカーとしては、テジサミル、アギトキシン-2、アパミン、BDS-I、BDS-II、カリブドトキシン、-デンドロトキシン、-デンドロトキシン、-デンドロトキシン、-デンドロトキシン-I、デンドロトキシン-K、E-4031、イベリオトキシン、カリオトキシン、MCD-ペプチド、マルガトキシン、ノキシウストキシン、パキシリン、ペニトレムA、スチコダクチラ、テルチアピン、チチウストキシンK、ベルクロゲンおよびそれらの組合せが挙げられる。作用薬はすべて市販されているが、列挙されたカリウムチャンネルブロッカーのほとんどは、Alomone Labs (Jerusalem, Israel) から入手可能である。

20

【0051】

適切なドーパミンアゴニストとしては、例えば、レボドーパ、プロモクリプチン、ペルゴリド、アボモルフィン、ピリベジル、プラミベキソール、ロピニロールおよびそれらの組合せが挙げられる。ドーパミンアンタゴニストとしては、スピロペリドール、ベンペリドール、トリフルペリドール、ピモジド、フルフェナジン、ドロペリドール、ハロペリドール、チオチキセン、トリフルペラジン、モペロン、プロクロルペラジン、モリンドン、チオリダジン、クロザピン、クロルプロマジン、プロマジン、スルピリド、クレボプリド、クロルプロマジン、スピベロン、フルベンチオキソールおよびそれらの組合せが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0052】

二次作用薬として投与され得る非アンドロゲン性ステロイドとしては、プロゲスチンおよびエストロゲンが挙げられる。適切なエストロゲンとしては、合成および天然エストロゲン、例えば：エストラジオール(すなわち1,3,5-エストラトリエン-3,17-ジオールまたは「17-エストラジオール」)およびそのエステル(エストラジオール安息香酸エステル、吉草酸エステル、シピオネートエステル、ヘプタン酸エステル、デカン酸エステル、酢酸エステルおよび二酢酸エステルを含む)；17-エストラジオール；エチニルエストラジオール(すなわち17-エチニルエストラジオール)ならびにそれらのエステルおよびエーテル(エチニルエストラジオール3-酢酸エステルおよびエチニルエストラジオール3-安息香酸エステルを含む)；エストリオールおよびコハク酸エストリオール；リン酸ポリエストロール；エストロンならびにそのエステルおよび誘導体(酢酸エストロン、硫酸エストロンおよび硫酸ピペラジンエストロンを含む)；キネストロール；メストラノール；ならびに結合型ウマエストロゲンが挙げられる。適切なプロゲスチンとしては、アセトキシプレグネノロン、アリルエストレノール、酢酸アナゲストン、酢酸クロルマジノン、シプロテロン、酢酸シプロテロン、デソゲステレル、ジヒドロゲステロン、ジメチステロン、エチステロン(17-エチニルテストステロン)、二酢酸エチノジオール、酢酸フルロゲストン、ゲスタデン、ヒドロキシプロゲステロン、酢酸ヒドロキシプロゲステロン、カプロン酸ヒドロキシプロゲステロン、ヒドロキシメチルプロ

40

50

ゲステロン、酢酸ヒドロキシメチルプロゲステロン、3-ケトデソゲストレル、レボノルゲストレル、リネストレノール、メドロゲストン、酢酸メドロキシプロゲステロン、メゲストロール、酢酸メゲストロール、酢酸メレンゲストロール、ノルエチンドロン、酢酸ノルエチンドロン、ノルエチステロン、酢酸ノルエチステロン、ノルエチノドレル、ノルゲスチメート、ノルゲストレル、ノルゲストリエノン、ノルメチステロンおよびプロゲステロンが挙げられる。エストロゲンが「非対立性」でないよう、プロゲステンをエストロゲンと一緒に同時投与するのが一般に望ましい。当該技術分野で周知のように、エストロゲンベースの療法は、治療個体における子宮内膜過形成および子宮内膜癌の危険性ならびに乳癌の危険性を増大させることが既知である。エストロゲン作用薬とプロゲステンとの同時投与は、上記の危険性を低減することが判明した。

10

#### 【0053】

アンドロゲン作用薬およびさらなる作用薬は、単一投薬形態中に配合されても、同時にまたは順次に、別々に投与されてもよい。好ましい実施形態では、アンドロゲン作用薬は、血管作用薬（例えば、プロスタグランジン）の投与前に投与される。すなわち、アンドロゲン作用薬は前処置として投与される。特に好ましい実施形態では、このような方法は、アンドロゲン作用薬の投与（例えば、経口投与または局所（好ましくは、外陰部および/または膣）投与を介する）と、その後の、米国特許第5,877,216号に記載されているような局所的プロスタグランジン処方物、好ましくはプロスタグランジンE<sub>0</sub>、プロスタグランジンE<sub>1</sub>またはプロスタグランジンE<sub>2</sub>、最も好ましくはプロスタグランジンE<sub>1</sub>を含有する局所処方物の局所（繰り返し、好ましくは外陰部および/または膣）投与を含む。

20

#### （C．誘導体）

いずれの作用薬も、塩、エステル、アミド、プロドラッグ、活性代謝産物、アナログ等の形態で投与され得るが、但し、塩、エステル、アミド、プロドラッグ、活性代謝産物またはアナログは、本発明の状況において薬学的に許容可能であり、かつ薬理的に活性である。作用薬の塩、エステル、アミド、プロドラッグ、代謝産物、アナログおよびその他の誘導体は、合成有機化学の当業者に既知の、そして例えばJ. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 第4版 (New York: Wiley-Interscience, 1992) に記載された標準手法を用いて調製され得る。

30

#### 【0054】

例えば、酸付加塩は、遊離の塩基と酸との反応を含む従来の方法を用いて、遊離塩基から調製される。酸付加塩を調製するための適切な酸としては、有機酸（例えば、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルピン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、サリチル酸等）、ならびに無機酸（例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸等）の両方が挙げられる。酸付加塩は、適切な塩基での処理により、遊離塩基に再転換され得る。逆に、作用薬上に存在し得る酸部分の塩基性塩の調製は、薬学的に許容可能な塩基（例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化アンモニウム、水酸化カルシウム、トリメチルアミン等）を用いて、同様の方法で実行され得る。エステルの調製は、カルボニル炭素でのR<sub>O</sub>部分の求核攻撃を含む従来 of エステル化反応によるカルボン酸基の転位を含む。エステル化はまた、ヒドロキシル基とエステル化試薬（例えば、酸塩化物）との反応によっても実行され得る。テストステロンおよび17-ヒドロキシル基を有するその他のアンドロゲン作用薬のエステルは、通常はそのヒドロキシル基で形成され、すなわち17-エステルである。エステルは、所望により、従来 of 水素化分解または加水分解的手法を用いて、遊離酸に再転換され得る。アミドは、適切なアミン反応体を用いてエステルから調製され得るか、あるいはそれらは、アンモニアまたは低級アルキルアミンとの反応により、無水物または酸塩化物から調製され得る。プロドラッグおよび活性代謝産物はまた、当業者に周知の技法、あるいは関連文献に記載された技法を用いて調製され得る。プロドラッグは、典型的には、個

40

50

体の代謝系により改変されるまで治療的に不活性である化合物を生じる部分の共有結合により調製される。

【 0 0 5 5 】

作用薬のその他の誘導体およびアナログは、合成有機化学の当業者に公知の標準技法を用いて調製され得るか、あるいは関連文献を参照することにより推定され得る。さらにキラル作用薬は異性体的に純粋な形態であり得るか、あるいはそれらは異性体のラセミ混合物として投与され得る。

【 0 0 5 6 】

( I I I . 薬学的組成物および投薬形態 : )

適切な組成物および投薬形態としては、以下が挙げられる：錠剤、カプセル、カプレット、ゲルキャップ、トローチ、分散物、懸濁物、溶液、シロップ、経皮パッチ、ゲル、粉剤、マグマ、ロゼンジ、クリーム、ペースト、プラスター、ローション、ディスク、坐薬、鼻腔内投与または経口投与のための液体スプレー、乾燥粉剤、または吸引のためのエアロゾル化処方物など。

【 0 0 5 7 】

( A . 経口投薬形態 : )

経口投薬形態は、経口活性である治療薬に好ましく、これには、錠剤、カプセル、カプレット、溶液、懸濁物および/またはシロップが挙げられ、そして封入されてもされなくてもよい、複数の顆粒、ビーズ、粉末またはペレットも含み得る。このような投薬形態は、薬学的処方物の分野の当業者に既知の、そして関連テキスト、例えば Remington : The Science and Practice of Pharmacy, 第20版、Gennaro, A. R., 編 (Lippincott, Williams and Wilkins, 2000) に記載された従来する方法を用いて調製される。錠剤およびカプセルは、最も便利な経口投薬形態を代表するものであり、この場合、固体の薬学的キャリアが用いられる。

【 0 0 5 8 】

錠剤は、標準錠剤加工手法および設備を用いて製造され得る。錠剤形態成のための一方法は、作用薬を、単独で、または1つ以上のキャリア、添加剤等と組合せて含有する粉末化、結晶または粒状組成物の直接圧縮による。直接圧縮に代わるものとして、錠剤は、湿潤造粒または乾燥造粒法を用いて調製され得る。錠剤はまた、湿ったまたはそうでなければ扱い易い材料で開始して、圧縮されるのではなく、成形され得る。しかし圧縮および造粒技法が好ましい。

【 0 0 5 9 】

次いで、作用薬に加えて、本発明の方法を用いて経口投与用に調製される錠剤は一般に、その他の物質、例えば結合剤、希釈剤、滑沢剤、崩壊剤、充填剤、安定剤、界面活性剤、着色剤等を含有する。結合剤は、錠剤に粘着性を付与するために用いられ、したがって、錠剤が圧縮後に無傷のままであることを保証する。適切な結合剤物質としては、デンプン（コーンスターチおよび前もってゼラチン化されたデンプンが挙げられる）、ゼラチン、糖（スクロース、グルコース、デキストロースおよびラクトースが挙げられる）、ポリエチレングリコール、蠟、ならびに天然および合成ゴム（例えばアラビアゴム）、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、セルロース性ポリマー（ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース等が挙げられる）、ならびにビーゴム（Veegum）が挙げられるが、これらに限定されない。希釈剤は、典型的には、実寸錠剤が最終的に提供されるよう、嵩を増大するために必要である。適切な希釈剤としては、リン酸二カルシウム、硫酸カルシウム、ラクトース、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプンおよび粉糖が挙げられる。滑沢剤は、錠剤製造を促進するために用いられる。適切な滑沢剤の例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウムおよびステアリン酸が挙げられる。ステアリン酸は、存在する場合、好ましくは薬物含有コアの約2重量%より多い量で存在する。崩壊剤は錠剤の崩壊を促進するために用い

られ、一般的にデンプン、粘土、セルロース、アルギン、ゴムまたは架橋ポリマーである。充填剤としては、例えば二酸化ケイ素、二酸化チタン、アルミナ、タルク、カオリン、粉末化セルロースおよび微晶質セルロースのような物質、ならびに可溶性物質、例えばマンニトール、尿素、スクロース、ラクトース、デキストロース、塩化ナトリウムおよびソルビトールが挙げられる。安定剤は、例えば酸化反応を含む薬物分解反応を抑制するかまたは遅延させるために用いられる。界面活性剤は、陰イオン性、陽イオン性、両性または非イオン性表面活性剤であり得る。

#### 【0060】

投薬形態はカプセルでもあり得るが、この場合、作用薬含有組成物は液体または固体（粒子（例えば顆粒）、ビーズ、粉末またはペレットが挙げられる）の形態中に封入され得る。適切なカプセルは、硬質または軟質のいずれかであり得、一般的にゼラチン、デンプンまたはセルロース性物質から作製され、ゼラチンカプセルが好ましい。ツーピース型硬質ゼラチンカプセルは、好ましくは、例えばゼラチンバンド等で封止される。例えば、封入製剤を調製するための材料および方法を記載する Remington: The Science and Practice of Pharmacy（上記で引用）を参照のこと。作用薬含有組成物が液体形態でカプセル内に存在する場合、作用薬を溶解するために液体キャリアが必要である。キャリアは、カプセル物質および薬学的組成物の全構成成分と相溶性でなければならず、経口摂取に適していなければならない。

#### 【0061】

固体投薬形態は、錠剤であれ、カプセル、カプレットまたは粒子であれ、所望により、遅延放出を提供するために被覆され得る。遅延放出コーティングを有する投薬形態は、標準コーティング手法および設備を用いて製造され得る。このような手法は当業者に既知であり、関係するテキスト、例えば Remington（上記）に記載されている。一般に、固体投薬形態の調製後、遅延放出コーティング組成物は、コーティングパン、無気噴霧技法、流動床コーティング設備等を用いて塗布される。遅延放出コーティング組成物は、高分子物質、例えば酪酸フタル酸セルロース、フタル酸水素セルロース、プロピオン酸フタル酸セルロース、酢酸フタル酸ポリビニル、酢酸フタル酸セルロース、酢酸三メリト酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、酢酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、コハク酸ジオキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アクリル酸、メタクリル酸および/またはそれらのエステルから生成されるポリマーおよびコポリマーを含む。

#### 【0062】

徐放性投薬形態は、長期間に亘る薬物放出を提供し、遅延放出を提供しても提供しなくてもよい。一般に、当業者が理解するように、徐放性投薬形態は、漸次生体内腐食性（加水分解性）物質（例えば不溶性プラスチック、親水性ポリマーまたは脂肪化合物）のマトリックス内に薬物を分散することにより、あるいは固体薬物を含有する投薬形態をこのような物質で被覆することにより、処方される。不溶性プラスチックマトリックスは、例えば塩化ポリビニルまたはポリエチレンから成り得る。徐放性コーティングまたはマトリックスセルロース性ポリマーを提供するために有用な親水性ポリマーとしては、セルロース性ポリマー（例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、酢酸セルロース、酢酸フタル酸セルロース、酢酸三メリチン酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルセルロース、ヘキサヒドロフタル酸セルロース、酢酸ヘキサヒドロフタル酸セルロースおよびカルボキシメチルセルロースナトリウム）；好ましくはアクリル酸、メタクリル酸、アクリル酸アルキルエステル、メタクリル酸アルキルエステル等から生成されるアクリル酸ポリマーおよびコポリマー（例えばアクリル酸、メタクリル酸、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、メタクリル酸メチルおよび/またはメタクリル酸エチルのコポリマーで、アクリル酸エチル、メタクリル酸メチルおよび塩化メタクリル酸トリメチルアンモニオエチルのターポリマー（Eudragit RSの商品名で販売されている）が好ましい）；ビニルポリマーおよびコポリマー（例え

ばポリビニルピロリドン、酢酸ポリビニル、酢酸フタル酸ポリビニル、酢酸ビニルクロトン酸コポリマー、および酢酸エチレンビニルコポリマー)；ゼイン；ならびにシェラック、アンモニア化シェラック、シェラック-アセチルアルコールおよびステアリン酸シェラックn-ブチルが挙げられるが、これらに限定されない。徐放性マトリクス物質として用いるための脂肪化合物としては、一般的には蠟(例えばカルナウバ蠟)および三ステアリン酸グリセリルが挙げられるが、これらに限定されない。

#### 【0063】

経口投薬単位(例えば錠剤またはカプセル)当たりのアンドロゲン作用薬の量は、有意に、例えば1 $\mu$ g~約250mgで変わり得、好ましくは約1 $\mu$ g~約150mgの範囲であり、もっとも好ましくは約10 $\mu$ g~約100mgの範囲であり得る。一般に、しかし必ずしもというわけではないが、経口投与のための単位投薬量は、他の投与方式に充てられる単位投薬量より多少~実質的に多い。

10

#### 【0064】

(B. 外陰部および/または膣への投与のための組成物および投薬形態)

経口では活性でないアンドロゲン作用薬に関して、投与の好ましい形態は、外陰部への局所送達および/または膣薬物投与を含む。このような薬学的処方物は典型的には、特定の種類の処方物、すなわちゲル、軟膏、坐薬等に適した、1つまたは複数の薬学的に許容可能なキャリアを含有する。ビヒクルは、作用薬または処方物の他の構成成分に悪影響を及ぼさない天然または合成起源の物質からなる。本明細書中で用いるための適切なキャリアとしては、これもまた用いられる処方物の特定の種類によって、水、シリコン、蠟、石油ゼリー、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、リポソーム、糖(例えばマンニトールおよびラクトース)、ならびに種々のその他の物質が挙げられる。以下のIV節に記載されるように、外陰部および/または膣への投与のために用いられる投薬形態は、随時、要求に応じて、および/または長期徐放性プロフィールの間、薬物を送達するために用いられ得る。

20

#### 【0065】

処方物は、粘膜組織を通る作用薬の浸透性を高めるための化合物、すなわち「浸透強化剤」も含み得る。適切な浸透強化剤としては、局所的、経皮または経粘膜薬物送達とともに一般的に有用であるものが挙げられる。適切な浸透強化剤の例としては、以下のものが挙げられる：スルホキシド(例えばジメチルスルホキシド(DMSO)およびデシルメチルスルホキシド(C<sub>10</sub>MSO))；エーテル(例えばジエチレングリコールモノエチルエーテル(Transcutol(登録商標)として市販)およびジエチレングリコールモノメチルエーテル)；界面活性剤(例えばラウリン酸ナトリウム、ラウリル硫酸ナトリウム、臭化セチルトリメチルアンモニウム、塩化ベンザルコニウム、Poloxamer(231、182、184)、Tween(20、40、60、80)およびレシチン(米国特許第4,783,450号)；1-置換アザシクロヘプタン-2-オン、特に1-n-ドデシルシクラザ-シクロヘプタン-2-オン(Azone(登録商標)の登録商標でNelson Research & Development Co., Irvine, Calif.から市販されている；米国特許第3,989,816号、米国特許第4,316,893号、米国特許第4,405,616号および米国特許第4,557,934号参照)；アルコール(例えばエタノール、プロパノール、オクタノール、デカノール、ベンジルアルコール等)；脂肪酸(例えばラウリン酸、オレイン酸および吉草酸)；脂肪酸エステル(例えばミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、プロピオン酸メチルおよびオレイン酸エチル)；ポリオールおよびそのエステル(例えばプロピレングリコール、エチレングリコール、グリセロール、ブタンジオール、ポリエチレングリコールおよびモノラウリン酸ポリエチレングリコール(PEGML；例えば米国特許第4,568,343号参照))；アミドおよびその他の窒素化合物(例えば尿素、ジメチルアセトアミド(DMA)、ジメチルホルムアミド(DMF)、2-ピロリドン、1-メチル-2-ピロリドン、エタノールアミン、ジエタノールアミンおよびトリエタノールアミン)；テルペン；アルカノン；ならびに有機酸(特にサリチル酸およびサリチル酸エステ

30

40

50

ル、クエン酸およびコハク酸)。2つ以上の強化剤(enhancer)の混合物も用いられ得る。

【0066】

いくつかの場合、処方物は酵素インヒビター、すなわち作用薬を分解または代謝し得る腔または外陰部に存在する酵素を阻害するのに有効な化合物を含み得る。すなわち、作用薬の活性を低減または排除する酵素のインヒビターは、それらの酵素の作用を有効に阻害するために、処方物中に含まれ得る。このような化合物としては、例えば脂肪酸、脂肪酸エステルおよびNADインヒビターが挙げられる。

【0067】

処方物は、軟膏、クリーム、乳液、ローション、ゲル、固体、溶液、懸濁液、発泡体またはリポソーム処方物の形態であり得る。あるいは処方物は、腔リング内に(例えば米国特許第5,188,835号(Lindskog等に付与され、Kabipharmacia ABに譲渡)に開示されているように)、あるいはタンポン、坐薬、スポンジ、枕、パフまたは浸透ポンプ系内に含入され得る。これらのプラットフォームは、単に腔送達のために有用である。

【0068】

軟膏は、典型的にはペトロラタムまたはその他の石油誘導体を基礎にした半固体調製物である。用いられる特定の軟膏基剤は、当業者に理解されるように、最適薬物送達を提供するものである。その他のキャリアまたはビヒクルを用いる場合、軟膏基剤は不活性、安定、非刺激性および非感作性であるべきである。Remington: The Science and Practice of Pharmacy(上記)の1034-1038に説明されているように、軟膏基剤は4種類に分類され得る:すなわち、油脂性基剤;乳化性基剤;乳液基剤;および水溶性基剤である。油脂性軟膏基剤としては、例えば、植物油、動物から得られる脂肪、ならびに石油から得られる半固体炭化水素が挙げられる。吸収性軟膏基剤としても既知の乳化性軟膏基剤は、水をほとんどまたは全く含有せず、例としては、例えば硫酸ヒドロキシステアリン;無水ラノリンおよび親水性ペトロラタムが挙げられる。乳液軟膏基剤は、油中水(W/O)乳液または水中油(O/W)乳液のいずれかであり、例としては例えばセチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、ラノリンおよびステアリン酸が挙げられる。好ましい水溶性軟膏基剤は、種々の分子量のポリエチレングリコールから調製される(さらなる情報のためにまた、Remington: The Science and Practice of Pharmacyが参照され得る)。

【0069】

ローションは、摩擦を伴わずに塗布され得る調製物であり、典型的には、固体粒子(作用薬を含む)が水またはアルコール基剤中に存在する液体または半液体調製物である。ローションは、通常は、固体の懸濁液であり、好ましくは本発明の目的のために、水中油型の液体油性乳液を含む。ローション中の不溶性物質が微粉碎されることが一般的に必要である。ローションは典型的には、より良好な分散液を生成するための懸濁剤、ならびに皮膚との接触に際して作用薬を局在化するために有用である化合物(例えばメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム等)を含有する。

【0070】

薬学的乳液処方物は一般に、分散相(例えば薬理学的作用薬)、分散媒質および乳化剤から生成される。所望により、乳液安定剤が同様に処方物中に含まれ得る。多数の薬学的に有用な乳液が当該技術分野で既知であり、例としては、水中油(o/w)型処方物、油中水(w/o)型処方物、ならびに多相乳液、例えばw/o/wまたはo/w/o処方物が挙げられる。このような処方物中で使用するのに適した乳化剤としては、TWEEN 60(登録商標)、Span 80(登録商標)、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリルおよび라우リル硫酸ナトリウムが挙げられるが、これらに限定されない。

【0071】

10

20

30

40

50

薬学的クリームは、当該技術分野で既知であるように、粘性液体または半固体乳液（水中油または油中水型のいずれか）である。クリーム基剤は水洗浄可能であり、油相、乳化剤および水相を含有する。油相は、時としては「内部」相とも呼ばれ、一般的にペトロラタムおよび脂肪アルコール（例えばセチルまたはステアシルアルコール）から成り；水相は、通常は容積が油相を上回らず（しかし必ずしもというわけではない）、そして一般的に湿潤剤を含有する。クリーム処方物中の乳化剤は一般に、非イオン性、陰イオン性、陽イオン性または両性界面活性剤である。

#### 【0072】

上記の薬学的処方物は、従来の技法を用いて、典型的には薬剤を少量の基剤とすりつぶして、濃縮物を生成し、これを次にさらなる基剤で幾何級数的に希釈することにより、ビヒクルまたは基剤全体に均一に微粉碎された作用薬または溶解された作用薬を分散することにより生成される。あるいは、機械的ミキサーが用いられ得る。クリーム、ローションおよび乳液は、油相成分が加熱下で併合されて、液化均一系を提供する二相加熱系により生成される。水相成分は、加熱を用いて別々に併合される。油相および水相は次に、絶えず撹拌しながら一緒に添加され、冷却される。この時点で、濃縮薬剤がスラリーとして添加され得る。揮発性または芳香性物質は、乳液が十分に冷却された後に、添加され得る。このような薬学的処方物の調製は、当該技術分野の一般的技術の範囲内である。

10

#### 【0073】

作用薬は、既知の技法を用いてゲル処方物中にも配合され得る。二相ゲル系は一般に、分散相および液相を提供するために液体に十分に浸透された小離散粒子の懸濁液または網状構造を含む。単一相ゲル系は、分散相と液相との間に明らかな境界が存在しないよう、液全体に均一に有機高分子を分配することにより生成される。本明細書中で用いるための適切なゲル化剤としては、合成高分子（例えばCarbomer（登録商標）、ポリビニルアルコールおよびポリオキシエチレン-ポリオキシプロピレンコポリマー）、ゴム（例えばトラガカントゴム）、ならびにアルギン酸ナトリウム、ゼラチン、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルヒドロキシエチルセルロースおよびヒドロキシエチルセルロースが挙げられる。均一ゲルを調製するために、分散剤（例えばアルコールまたはグリセリン）が添加され得、あるいはゲル化剤が、粉碎、機械的混合または撹拌、あるいはそれらの組合せにより分散され得る。

20

#### 【0074】

リボソームは、脂質二重層からなる脂質壁を有する微小なベシクルであり、本明細書中で同様に薬物送達系として用いられ得る。一般にリボソーム処方物は、難溶性または不溶性薬学的薬剤のために好ましい。本発明に用いるためのリボソーム調製物としては、陽イオン性（正荷電）調製物、陰イオン性（負荷電）調製物および中性調製物が挙げられる。陽イオン性リボソームは、容易に入手可能である。例えばN[1-(2,3-ジオレイルオキシ)プロピル]-N,N,N-トリエチルアンモニウム（「DOTMA」）リボソームは、Lipofectin（登録商標）（GIBCO BRL, Grand Island, NY）の商品名で入手可能である。同様に陰イオン性リボソームおよび中性リボソームは、例えばAvanti Polar Lipids（Birmingham, AL）から同様に容易に入手可能であり、あるいは容易に入手可能な物質を用いて容易に調製され得る。このような物質としては、特に、ホスファチジルコリン、コレステロール、ホスファチジルエタノールアミン、ジオレオイルホスファチジルコリン（「DOPC」）、ジオレオイルホスファチジルグリセロール（「DOPG」）、ジオレオイルホスファチジルエタノールアミン（「DOPPE」）が挙げられる。これらの物質はまた、適切な比でDOTMAと混合され得る。これらの物質を用いたリボソームの製造方法は、当該技術分野で周知である。

30

40

#### 【0075】

膣坐薬は典型的には、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリエチレンおよび/またはその他の低融点または水溶性のポリマー（脂肪酸エステルを含む）を用いて製造される。坐薬は外陰部にも塗布され得るが、この場合、常温で固体であるこれらの投薬形態を、陰

50



核にならびに外陰部内に置くと、急速に融解する。

【0076】

典型的には、外陰部および/または腔投与用の組成物および投薬形態は、有効量の薬剤が組成物の1回の塗布で送達されるような濃度でアンドロゲン作用薬を含有する。例えばゲル、軟膏またはクリームの場合、組成物は、約0.1g~1.0gの組成物の塗布により有効量のアンドロゲン作用薬が送達されるよう、十分な作用薬を含有する。従って、約1.0μg~100mg、好ましくは約0.05mg~50mg、もっとも好ましくは、約1.0mg~25mgのアンドロゲン作用薬送達のために、ゲル処方物、軟膏処方物またはクリーム処方物は、約1.0μg/g~1.0g/g、好ましくは50μg/g~500mg/g、最も好ましくは1.0mg/g~250mg/gの範囲の濃度でアンドロゲン作用薬を含有する。

10

腔坐薬を用いる場合、約0.1g~0.5gの範囲の総坐薬重量が一般的である。従って、本発明に従う、坐薬形態である薬学的処方物は、約2.0μg/g~1.0mg/g、好ましくは100μg/g~500mg/g、最も好ましくは2.0mg/g~250mg/gの濃度でアンドロゲン作用薬を含有する。薬物投薬量は典型的にはヒトにより変わるため、所望の効果を達成するために繰り返しの塗布が用いられ得る。

【0077】

外陰部への塗布を意図された局所処方物を用いた、および/または腔坐薬を用いた「随時」または「必要に応じた」用量の送達は、適切なキャリアを、そして必要な場合には特定の作用薬のための賦形剤を用いることにより、実行される。例えばキャリアに対する作用薬の親和性は、処置身体表面に対するその親和性より低くなければならない。最適には、作用薬は、それが塗布される粘膜表面に対して相対的に高親和性を、そして特定のキャリアに対しては相対的に低親和性を有する。身体表面に対する薬剤の親和性は一定のままであるので(身体表面との接触時に、薬剤は変化、例えば加水分解等をしないことを仮定する)、本明細書中に記載された処方物中で用いるための適切なキャリアは、作用薬を含有する一連の異なるキャリアを慣用的に試験し、意図される組織(例えば陰核組織)への作用薬の最大流量を提供するキャリアを選択することにより確定され得る。さらに、1つまたは複数の浸透強化剤および/または洗剤も、必要に応じた投与のために十分な送達速度を保証するために、処方物中に存在し得る。これらのアプローチならびにその他のアプローチの組合せを用いて、必要に応じた用量の送達を実行し得る。

20

30

【0078】

一旦最初の必要に応じた用量が送達されると、この薬物送達系は、存在する場合、および/または任意の残留性処方物は、個体の好みに依存して、取り除かれ得るかまたは適所に配置されたままであり得る。あるいは、この処方物および任意の薬物送達系は、作用薬の「必要とされる」開始時放出(すなわち、1回のボーラス用量として)およびその後の徐放性放出(例えば、パルス性薬物放出、継続的薬物放出または再帰性薬物放出)の両方を提供するように設計され得る。このようなシステムとしては、例えば、作用薬の、必要とされる開始時放出、さらにはその後のパルス性様式での種々の量の薬剤を送達することが可能である、浸透圧放出システムが挙げられ得る。

【0079】

40

薬物の開始時放出、その後のパルス性薬物放出、継続的薬物放出または再帰性薬物放出を提供することが可能な、他の薬物送達プラットフォームとしては、生体内腐食性(bioerodible)ポリマーより形成されたプラットフォームが挙げられ、ここで、作用薬は、その作用薬の即時放出性コーティングによって囲まれるポリーマトリクス内に分散される。この即時放出性コーティングは、有効な必要時投与を確実にする。マトリクスを形成するポリマーは、水分の存在下で生体内腐食し、そして容易に予測可能な速度で持続性の薬剤放出を提供するように選択される。

【0080】

より具体的には、作用薬の放出は、封入溶解制御またはマトリックス溶解制御のいずれかを用いたポリマーの溶解(生体内腐食)により制御され得る。封入溶解制御では、必要に

50

応じた用量の作用薬が、溶解して薬剤の初期放出を提供する外部高分子または蠟膜内に置かれる。薬剤の初期放出を含む封入膜が溶解されると、追加作用薬を含有するコアが、腔または外陰部の上皮または粘膜表面を通しての放出および吸着に利用可能である。生体内腐食性コーティング物質は、被覆される薬剤および所望の放出特性に依存して、種々の天然および合成ポリマーから選択され得る。コーティング物質の例としては、ゼラチン、カルナウバ蠟、シェラック、エチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースまたは酢酸酪酸セルロースが挙げられる。薬剤の即時放出後、種々の膜厚（例えば種々の腐食時間）で薬剤の粒子の一集団を単一投与のために錠投薬形態態に圧縮することにより、薬剤の均一徐放が達成され得る。

#### 【0081】

マトリクス溶解制御では、作用薬は、例えば腐食性蠟のマトリクス内に溶解または分散される。薬剤は、マトリクスが生体内腐食するにつれて腔または外陰部の上皮または粘膜表面にわたる吸着のために放出される。薬剤利用能の速度は一般に、マトリクス中への溶解媒質（すなわち腔液）の浸透速度により制御され、この場合、浸透速度は、マトリクス物質の多孔性に依存する。生体内腐食性マトリクス溶解送達系は、緩徐溶解性ポリマーキャリアと共に作用薬を錠剤または坐薬形態態に圧縮することにより調製され得る。凝結および水性分散技法を含めた、薬物／蠟粒子の調製のいくつかの方法が存在する。凝結法では、作用薬は蠟物質と併合され、噴霧凝結されるかまたは凝結され、次に篩い分けされるかのいずれかである。水性分散に関しては、作用薬／蠟の組合せが噴霧されるかまたは水中に置かれ、その結果生じた粒子が収集される。マトリクス投薬処方物は、作用薬、ポリマーおよび賦形剤の混合物の圧密または圧縮により生成され得る。もちろん、作用薬はマトリクス処方物の外部コーティング中にも置かれて、必要に応じた投与に必要な作用薬の即時放出を提供する。

#### 【0082】

代替的实施形態では、薬学的処方物は、外陰部に接着する生分解性接着フィルムまたはシート形態態で投与される。このような薬物送達系は一般に、ポリウレタン、ポリ（乳酸）、ポリ（グリコール酸）、ポリ（オルトエステル）、ポリ無水物、ポリホスファゼンあるいはそれらの混合物またはコポリマーをベースにした生分解性接着ポリマーから成る。好ましい生分解性接着ポリマーとしては、ポリウレタン、およびペプチド結合を含有するブロックコポリウレタン、ポリウレタンおよびポリラクチドの単純な混合物、ならびにアクリル酸エステルと単糖類残基または二糖類残基とのコポリマーが挙げられる。

#### 【0083】

（C．その他の経粘膜組成物および投薬形態態：）

本発明の組成物は一般に、経口的にあるいは「局所的」に（すなわち、腔および／または外陰部領域）に投与されるが、その他の投与方式も同様に適している。例えば経粘膜投与のその他の方式は、有利に用いられ得る。すなわち、選定された作用薬は、接着性錠剤またはパッチ中で口内粘膜に投与され得、固体投薬形態態を舌下に置くことにより舌下投与され、小滴または鼻スプレーとして鼻に投与され得、エアロゾル処方物、非エアロゾル液体処方物または乾燥粉末の吸入により投与され得、あるいは直腸内またはその付近に置かれ得る（「経直腸」処方物）。

#### 【0084】

好ましい口内投薬形態態は、典型的には、治療的有効量の選定された作用薬、ならびに口内粘膜に投薬形態態を接着するのにも役立ち得る生体内腐食性（加水分解性）ポリマーキャリアを含む。口内投薬単位は、予定時間に亘って徐々に腐食するよう加工されるが、この場合、薬物送達は本質的に全体に亘って提供される。時間は典型的には、約0.5時間～24時間の範囲である。口内薬物送達は、当業者に理解されるように、経口薬物投与により遭遇される欠点、例えば緩徐吸収、胃腸管中に存在する流体による作用薬の分解、および／または肝臓における初回通過不活性化を回避する。投薬単位中のアンドロゲン作用薬の「治療的有効量」は、もちろん、薬剤の効力、意図される投薬に依存し、これもまた、治療を受けている特定の個体、特定の適応症等に依存する。投薬単位は一般に、約1.0重

10

20

30

40

50

量%～約60重量%のアンドロゲン作用薬を、好ましくは約1重量%～約30重量%のオーダーの作用薬を含有する。生体内腐食性(加水分解性)ポリマーキャリアに関しては、所望の薬物放出プロフィールが損なわれない限り、そしてキャリアが投与される作用薬および類投薬単位の任意のその他の構成成分と適応性である限り、事実上あらゆるこのようなキャリアが用いられ得る、と理解される。一般に、ポリマーキャリアは、頬粘膜の湿潤表面に接着する親水性(水溶性および水膨潤性)ポリマーを含む。本明細書中で有用なポリマーキャリアの例としては、アクリル酸ポリマー他、例えば「カルボマー」として既知であるもの(B. F. Goodrichから得られ得るCarbopol(登録商標)は、このようなポリマーの1つである)が挙げられる。その他の適切なポリマーとしては、加水分解化ポリビニルアルコール; ポリエチレンオキシド(例えばSentry Polyox(登録商標)水溶性樹脂、Union Carbideから入手可能); ポリアクリル酸エステル(例えばGantrez(登録商標)、GAFから得られ得る); ビニルポリマーおよびコポリマー; ポリビニルピロリドン; デキストラン; グアーゴム; ペクチン; デンプン; ならびにセルロース性ポリマー(例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース(例えばMethocel(登録商標)、Dow Chemical Companyから得られ得る)、ヒドロキシプロピルセルロース(例えばKlucel(登録商標)、これもDowから得られ得る)、ヒドロキシプロピルセルロースエーテル(例えば米国特許第4,704,285号(Alderman)を参照のこと)、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、エチルセルロース、酢酸フタル酸セルロース、酢酸酪酸セルロース等)が挙げられるが、これらに限定されない。

10

20

#### 【0085】

その他の構成成分もまた、本明細書中に記載された口内投薬形態中に配合され得る。追加構成成分としては、崩壊剤、希釈剤、結合剤、滑沢剤、風味剤、着色剤、防腐剤等が挙げられるが、これらに限定されない。用いられ得る崩壊剤の例としては、架橋ポリビニルピロリドン(例えばクロスボビドン(例えばポリプラスドン(Polypladone)(登録商標)XL、GAFから得られ得る))、架橋カルボン酸メチルセルロース(例えばクロスカルメロース(例えばAc-di-sol(登録商標)、FMCから入手可能)、アルギン酸およびカルボキシメチルデンプンナトリウム(例えばExploTab(登録商標)、Edward Medell Co., Inc.から入手可能)、メチルセルロース、寒天ベントナイトおよびアルギン酸が挙げられるが、これらに限定されない。適切な希釈剤は、圧縮技法を用いて調製される薬学的処方物中で一般的に有用であるもの、例えばリン酸二カルシウム二水和物(例えばDi-Tab(登録商標)、Staufferから入手可能)、デキストリンとの同時結晶化により加工された糖(例えば同時結晶化スクロースおよびデキストリン、例えばジ・パック(Di-Pak)(登録商標)、Amstarから入手可能)、リン酸カルシウム、セルロース、カオリン、マンニトール、塩化ナトリウム、乾燥デンプン、粉糖等である。結合剤は、用いられる場合、接着を高めるものである。このような結合剤の例としては、デンプン、ゼラチンおよび糖(例えばスクロース、デキストロース、糖蜜およびラクトース)が挙げられるが、これらに限定されない。特に好ましい滑沢剤は、ステアリン酸エステルおよびステアリン酸であり、最適な滑沢剤はステアリン酸マグネシウムである。

30

40

#### 【0086】

好ましい舌下投薬形態としては、舌下錠、クリーム、軟膏およびペーストが挙げられる。舌下送達のための錠剤、クリーム、軟膏またはペーストは、治療的有効量の選定されたアンドロゲン作用薬、ならびに舌下薬物投与に適した1つ以上の従来の非毒性のキャリアを含む。本発明の舌下投薬形態は、従来のプロセスを用いて製造され得る。舌下投薬単位は、迅速に崩壊するように加工される。投薬単位の完全崩壊のための時間は、典型的には約10秒間～約30分間の範囲であり、最適には5分未満である。

#### 【0087】

その他の構成成分も、本明細書中に記載された舌下投薬形態中に配合され得る。追加構成

50

成分としては、結合剤、崩壊剤、湿潤剤、滑沢剤等が挙げられるが、これらに限定されない。用いられ得る結合剤の例としては、水、エタノール、ポリビニルピロリドン、デンプン溶液、ゼラチン溶液等が挙げられる。適切な崩壊剤としては、乾燥デンプン、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、ラクトース等が挙げられる。湿潤剤としては、用いられる場合、グリセリン、デンプン等が挙げられる。特に好ましい滑沢剤は、ステアリン酸エステルおよびポリエチレングリコールである。舌下投薬形態中に配合され得る追加構成成分は既知であるか、あるいは当業者には明らかである（例えば Remington: The Science and Practice of Pharmacy（前出引用）を参照のこと）。

10

#### 【0088】

好ましい経直腸投薬形態としては、直腸坐薬、クリーム、軟膏および液体処方物（浣腸）が挙げられる。経直腸送達のための坐薬、クリーム、軟膏または液体処方物は、治療的有効量の選択された作用薬、ならびに経直腸薬物投与に適した1つ以上の従来の非毒性キャリアを含む。本発明の経直腸投薬形態は、従来のプロセスを用いて製造され得る。経直腸投薬単位は、迅速に、または数時間の時間をかけて崩壊するように加工され得る。完全崩壊のための時間は、好ましくは約10分～約6時間の範囲であり、最適には3時間未満である。その他の構成成分も、本明細書中に記載された経直腸投薬形態中に配合され得る。追加構成成分としては、硬化剤、酸化防止剤、防腐剤等が挙げられるが、これらに限定されない。用いられ得る硬化剤の例としては、例えば、パラフィン、白色蠟および黄色蠟が挙げられる。好ましい酸化防止剤としては、用いられる場合、重亜硫酸ナトリウムおよびメタ重亜硫酸ナトリウムが挙げられる。

20

#### 【0089】

作用薬はまた、鼻腔内に、または吸入によって投与され得る。鼻投与のための組成物は、一般的に、スプレーとしてまたは液滴の形態での投与のための液体処方物であるが、鼻腔内投与のための粉末処方物（例えば吸入剤）もまた既知である。

#### 【0090】

吸入用の処方物は、エアロゾル（作用薬がキャリア（例えば噴射剤）中に可溶化される溶液エアロゾル、あるいは作用薬がキャリアおよび任意の溶媒全体に懸濁または分散される分散エアロゾル）として調製され得る。吸入用の非エアロゾル処方物は、液体、典型的には水性懸濁液の形態をとり得るが、水溶液が同様に用いられ得る。このような場合、キャリアは典型的には、処方物が正常な体液と等張であるような濃度を有する塩化ナトリウム溶液である。キャリアに加えて、液体処方物は、水および/または賦形剤、例えば抗菌性防腐剤（例えば塩化ベンザルコニウム、塩化ベンズエトニウム、クロロブタノール、フェニルエチルアルコール、チメロサルおよびそれらの組合せ）、緩衝剤（例えばクエン酸、メタリン酸カリウム、リン酸カリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムおよびそれらの組合せ）、界面活性剤（例えばポリソルベート80、ラウリル硫酸ナトリウム、モノパルミチン酸ソルビタンおよびそれらの組合せ）を含む）、および/または沈殿防止剤（例えば寒天、ベントナイト、微晶質セルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、トラガカントゴム、ビーゴムおよびそれらの組合せ）を含有し得る。吸入用の非エアロゾル処方物は、乾燥粉末処方物、特に粉末が約0.1 μm～50 μm、好ましくは1 μm～約25 μmの平均粒子サイズを有する吸入剤もまた含み得る。

30

40

#### 【0091】

（D．経皮系：）

本発明の化合物はまた、皮膚に張られる薬物送達デバイスとして役立つ積層構造中に薬物が含入された従来の経皮薬物送達系（典型的には経皮「パッチ」と呼ばれる）を用いて、皮膚または粘膜組織を通して投与され得る。経皮薬物送達は、受動的拡散を含み得るか、またはそれは電子輸送（electrotransport）、例えばイオン泳動を用いて促進され得る。典型的な経皮「パッチ」では、薬物組成物は、上部裏張り層の下層の

50

一層または「レザバ」中に含入される。積層構造は単一レザバを含有し得るか、あるいは、それは複数のレザバを含有し得る。「モノリシック」系と呼ばれるある型のパッチでは、レザバは、薬物送達中に皮膚に系を貼り付けるのに役立つ薬学的に許容可能な接触接着剤物質のポリマーマトリクスから成る。適切な皮膚接触接着剤物質の例としては、ポリエチレン、ポリシロキサン、ポリイソブチレン、ポリアクリル酸エステル、ポリウレタン等が挙げられるが、これらに限定されない。あるいは、薬物含有レザバおよび皮膚接触接着剤は分離され、この場合、レザバの下にある接着剤を有する別個の層は、上記のようなポリマーマトリクスのいずれかであり得るか、またはそれは液体またはヒドロゲルレザバであり得るか、あるいは特定の他の形態をとり得る。

【0092】

10

デバイスの上面として役立つこれらの積層物中の裏張り層は、積層構造の一次構造要素として機能し、そして、デバイスにその可撓性の多くを提供する。裏張り物質のために選択される物質は、作用薬ならびに存在する任意のその他の物質に対して実質的に不透過性であるように選択されるべきである。この裏張りは、好ましくは、可撓性弾性物質のシートまたはフィルムから作製される。裏張り層に適したポリマーの例としては、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリエステル等が挙げられる。

【0093】

貯蔵中および使用前、積層構造は放出ライナーを含む。使用直前に、この層はデバイスから除去されて、その基底表面を、薬物レザバまたは分離接触接着剤層のいずれかに曝露し、したがって系が皮膚に貼り付けられ得る。この放出ライナーは、薬物/ビヒクル不透過性物質から作製されるべきである。

20

【0094】

経皮薬物送達系はさらに、皮膚透過性強化剤を含有し得る。すなわち、いくつかの薬物に対する皮膚の固有の透過性が低すぎて、治療レベルの薬物が非破壊皮膚のサイズ領域を合理的に通過させないため、このような薬物とともに皮膚浸透強化剤を同時投与する必要がある。適切な強化剤は当該技術分野で周知であり、例えばこの節の(B)項に上記で列挙された強化剤が挙げられる。

【0095】

(E. 非経口処方物：)

非経口投与は、用いられる場合、一般に、注射(筋内注射、腹腔内注射、静脈内(IV)注射および皮下注射を含む)により特徴付けられる。注射用処方物は、従来の形態で、液体溶液または懸濁液のいずれかとして、注射前の液体中の溶液または懸濁液に適した固体形態で、あるいは乳濁液として調製され得る。好ましくは、滅菌注射用懸濁液が、適切な分散または湿潤剤および懸濁剤を用いて、当該技術分野で公知の技法に従って処方される。滅菌注射用処方物は、非毒性の非経口的に許容可能な希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液または懸濁液でもあり得る。用いられ得る許容可能なビヒクルおよび溶媒としては、水、リンガー溶液および等張塩化ナトリウム溶液が挙げられる。さらに、滅菌固定油が、溶媒または懸濁媒質として、従来用いられている。さらに近年修正された非経口投与のためのアプローチは、緩徐放出または徐放系の使用を含む(例えば米国特許第3,710,795号を参照のこと)。

30

40

【0096】

(IV. 投与：)

好ましい投薬形態は、単位用量(すなわち1回治療的有効用量)の作用薬を含有する。クリーム、軟膏などには、「単位用量」は、上記で説明されたように、塗布される処方物の特定量中の単位用量を提供する任意の特定の作用薬の単位用量は、もちろん、作用薬、患者の必要性、ならびに投与の様式に既知のその他の因子に依存する。薬学的処方物の当業者は、種々のアンドロゲン作用薬に対する適切な単位用量、ならびに本発明の投薬形態中に配合され得るその他の種類の作用薬の適切な単位用量を、容易に推定し得る。経口投与に関しては、用量範囲の上限は、他の投与方式に関する最大示唆用量よりも多少、実質的に高い。すなわち、経口投薬形態における単位用量は、随時または慢性投与のいずれかの

50

ために、約  $1 \mu\text{g}$  ( $0.001 \text{mg}$ ) ~ 約  $250 \text{mg}$  の範囲、好ましくは約  $1 \mu\text{g}$  ~ 約  $150 \text{mg}$  の範囲、最も好ましくは約  $10 \mu\text{g}$  ~ 約  $100 \text{mg}$  の範囲であり、一方、その他の種類の処方物に関する単位用量は、約  $1 \mu\text{g}$  ~ 約  $100 \text{mg}$  の範囲、好ましくは約  $50 \mu\text{g}$  ~ 約  $50 \text{mg}$  の範囲、最も好ましくは約  $1 \text{mg}$  ~ 約  $25 \text{mg}$  の範囲である。

【0097】

薬物投与は随時ベースであり、そして慢性薬物投与を含まない。即時放出投薬形態、すなわち本明細書中の上記のように「制御放出」されない組成物または投薬形態を用いる場合、随時投与は、性的活動の直前の薬物投与を含み得るが、一般的には予測される性的活動の約  $0.25 \sim 7.2$  時間前、好ましくは約  $0.5 \sim 4.8$  時間、さらに好ましくは約  $1 \sim 2.4$  時間、最も好ましくは約  $1 \sim 1.2$  時間、そして最適には約  $1 \sim 4$  時間の範囲である。薬理学的および薬物送達分野の当業者に理解されるように、上記の範囲の上限は、投与される特定の作用薬の薬物動態に依存する。

10

【0098】

徐放性投薬形態に関しては、1回「随時」用量は、処方物に依存して、約  $4 \sim 7.2$  時間、典型的には約  $4 \sim 4.8$  時間、さらに典型的には約  $4 \sim 2.4$  時間の範囲の長時間に亘って、治療効力を提供し得る。放出期間は、特定の徐放性ポリマーの選択および相対量により変えられ得る；III節、パート(A)を参照のこと。

【0099】

いずれの場合も、必ずしも慢性薬物投与、すなわち、継続するベースで規則的に投薬すること（例えば、1週ベースで、1週間に2回、または毎日など）を実行する必要はない。

20

【0100】

本明細書中に記載されたような随時投与は、慢性薬理学的介入を上回るいくつかの利点を有する。第一に、いくつかの薬剤（特にステロイド）の慢性投与は、重篤な医療合併症を生じ得、身体中の天然に存在するステロイドのバランスを変え得る。第二に、患者のコンプライアンスが、画一管理投与計画において問題となり得る。さらに随時投与は便利であり、性的活動の予測に際してのみ、用量が摂取される。従って、浪費投薬量の無用の消費が回避され、それにより治療の全体的経費が低減される。

【0101】

処置される患者は、何らかの種類の性機能不全または障害に罹患した女性であり得るか、あるいは臨床医またはその他の専門家により定義されるものと理解される用語である「正常な」性的欲求および/または「正常な」性的反応性を保有し得る。これらの「正常な」女性に関して、本発明は、彼女の典型的性経験と比較して、性的欲求および性的反応性の増大を提供する。しかしながらしばしば、性的欲求および性的反応性の増強を求める女性患者は、性機能不全、例えば女性の性反応の4つの段階：興奮、プラトー、オルガスムまたは消散の1つに影響を及ぼす症状、疾患または障害を被る。より特に患者は、以下のうちの1つ以上のいずれかに罹患し得る：

30

女性の性的反応性または女性の性的欲求の低減または非存在、

性的活動に対する性的空想および欲求の持続性または再発性欠乏あるいは非存在、

性的刺激に対する生理学的応答の低減（例えば女性勃起組織の勃起応答の遅延または低減あるいは非存在；膣の潤滑の遅延、低減または非存在；オルガスムに達する能力の遅延、低減または非存在；オルガスムの強度のまたはオルガスムにおけるプラトーの低減を含むが、これらに限定されない）、

40

性不感症、

性嫌悪、

性的欲求および性的反応性低減を引き起こし得る状態、疾患または障害（閉経期または閉経期後状態、骨盤の放射線療法、多発性硬化症、アテローム硬化症、骨盤の外傷または外科手術、末梢性ニューロパシー、自律神経性ニューロパシー、真正糖尿病、および性器官のいずれかの神経支配の障害を含むが、これらに限定されない）、

性的欲求および性的反応性の物質誘導性低減（抗うつ薬、神経弛緩薬、抗高血圧薬、アヘン、アルコール、ならびに性的応答サイクルの任意の部分を低減または排除することが見

50

出された任意の他の薬剤（これらに限定されない）のような薬理学的薬剤の投与に関連した低減を含むが、これらに限定されない）、および一次および二次無オルガスム症。

【0102】

女性の性的欲求および性的反応性を高めることに加えて、本発明の方法、組成物および投薬形態は、女性器の組織の健康を改善し、膣萎縮を防止し、性交不快症の結果としての性交中の疼痛を防止し、性交不快症およびその他の症状に関連した膣の掻痒および乾燥を軽減するのにも有用である。

【0103】

（V．パッケージキット：）

別の実施形態では、投与される薬学的処方物（すなわち女性の性的欲求および性的反応性を高めるためのアンドロゲン作用薬を含有する投薬形態）、貯蔵中および使用前に投薬形態を収容するための、好ましくは密封された容器（例えば、バイアル、瓶、ポーチ、包、缶、チューブ、アトマイザー、エアロゾル缶など）、ならびに性的欲求および性的反応性を高めるのに有効な様式で薬物投与を実行するための使用説明書を含むパッケージキットが提供される。指示書は、典型的にはパッケージ挿入物、ラベル上に、および／またはキットのその他の構成成分に書かれた指示書である。

【0104】

処方物の型および投与の意図される形態に依存して、キットはまた、処方物を投与するためのデバイス（例えば、経皮送達デバイス）を含み得る。投与デバイスは、滴瓶（dropper）、スワブ、スティック、またはアトマイザーもしくはエアロゾル缶のノズルもしくはは出口であり得る。処方物は、本明細書中に記載される任意の適切な処方物であり得る。例えば、処方物は、1単位投薬量のアンドロゲン作用薬を含む経口投薬形態であり得るか、またはチューブ内のゲルもしくは軟膏であり得る。

キットは、異なる投薬量の同一の薬剤の複数の処方物を含入し得る。キットはまた、異なる作用薬の複数の処方物も含入し得る。キットは、同じ薬剤の異なる投薬量の複数の処方物を含み得る。本発明のキットはまた、異なる作用薬の複数の処方物を含み得る。

【0105】

好ましいキットの例は、以下を含む：

A．1～100単位用量のアンドロゲン作用薬またはアンドロゲン作用薬を含む薬学的組成物を保持し得る容器、および1単位用量として1.0 μg～50 mgの間、好ましくは、約10 μg～15 mgの間の作用薬を分配し得る滴瓶含む、キット。この容器は、好ましくは、疎水性化合物を吸着しないことが公知のガラス、金属、またはプラスチックである。

【0106】

B．患者の外陰部領域に、液体形態または泡状形態で、1～100単位用量のアンドロゲン作用薬またはアンドロゲン作用薬を含む薬学的組成物を保持し得る容器、およびこのアンドロゲン作用薬または薬学的組成物を噴霧するためのスプレーまたはエアロゾルアプリケーションターを含む、キット。この容器は、好ましくは、疎水性化合物を吸着しないことが公知のガラス、金属、またはプラスチックである。

【0107】

C．1～100単位用量のアンドロゲン作用薬を含む薬学的組成物（これは、クリーム形態またはゲル形態である）を保持し得るチューブ、および1単位用量の組成物を分配し得るアプリケーションターを含むキット。

【0108】

D．ペレット、フィルムまたは坐薬の形態（各々は個別にホイルまたはプラスチックで包まれ、そして投薬形態の作用薬および他の成分を大気から保護する）で、1～100単位用量のアンドロゲン作用薬を含むキット。このホイルまたはプラスチックは、好ましくは、その投薬形態の作用薬および他の成分に対する光の潜在的分解性作用を排除するために不透明である。

10

20

30

40

50

## 【 0 1 0 9 】

E. アンブルまたはバイアル中で凍結乾燥され、そして不活性ガス下で密封された組成物を有する、1～100単位用量の、作用薬を含む薬学的組成物を含む、キット。凍結乾燥された組成物は、代表的には、他の投薬形態よりもかなり長いシェルフライフを示し、そして作用薬の分解の可能性を最小限にするように、使用時間の間近に再調製され得る。このキットはまた、適切な希釈剤、シリンジおよびニードル、ならびにノまたはアルコールスワブを含み得る。

## 【 0 1 1 0 】

本発明のキットは、代表的には、個々のキット構成成分（すなわち薬学的投薬形態、投与デバイス（含まれている場合）、ならびに使用のために書かれた指示書）を包装するための手段をも含む。このような包装手段は、ボール紙または紙の箱、プラスチックまたはホイルの袋等の形態をとり得る。

## 【 0 1 1 1 】

本発明を、その好ましい特定の実施形態とともに記載してきたが、上記の説明ならびに以下の実施例は、本発明を例示し、そして本発明の範囲を限定するものではないことが意図されることを理解するべきである。本発明の範囲内の他の局面、利点および改変は、本発明に関連する当業者には明らかである。

## 【 実施例 】

## 【 0 1 1 2 】

本発明の実行は、別記しない限り、当該技術分野の範囲内にある薬学的処方物等の従来の技術を用いる。このような技術は、文献中に十分に説明されている。以下の実施例では、用いられた数値（例えば量、温度等）に関する正確さを保障するための努力がなされたが、多少の実験的誤差および偏差を考慮する必要がある。別記しない限り、温度はであり、圧力は海面での大気圧またはほぼ大気圧である。試薬はすべて、別記しない限り市販のものを入手した。

## 【 0 1 1 3 】

## （ 実施例 1 ）

クリーム処方物を、エナント酸テストステロンを使用して調製する。このクリームは、以下の成分を含む：

エナント酸テストステロン 1 0 0 m g

ビーズワックス ( B e e s w a x ) 2 . 7 g m

C a r b o p o l ( 登録商標 ) 9 3 4 q . s . 1 0 0 . 0 g m

処方物全体に均等に分配されたエナント酸テストステロンを有する均一なクリーム混合物が得られるまで、タイルおよびスパチュラを用いて混合を行う。

## 【 0 1 1 4 】

## （ 実施例 2 ）

実施例 1 の手順を、以下の成分が使用されることを除いて、繰返した：

プロピオン酸テストステロン 1 0 0 m g

ポリエチレングリコール 4 0 0 3 7 . 5 g m

1 , 2 , 6 - ヘキサントリオール 2 0 . 0 g m

ポリエチレングリコール 4 0 0 0 q . s . 1 0 0 . 0 g m

均一なクリーム混合物が得られる。

## 【 0 1 1 5 】

## （ 実施例 3 ）

実施例 1 の手順を、以下の成分が使用されることを除いて、繰返す。

## 【 0 1 1 6 】

シビオン酸テストステロン 1 0 0 m g

ポリエチレングリコール 4 0 0 3 7 . 0 g m

ポリエチレングリコール 4 0 0 モノステアリン酸 2 6 . 0 g m

ポリエチレングリコール 4 0 0 0 q . s . 1 0 0 . 0 g m



均一なクリーム混合物が得られる。

【0117】

(実施例 4)

実施例 1 の手順を、以下の成分が使用されることを除いて、繰返す：

エナント酸テストステロン 100 mg

ポリエチレングリコール 400 47.5 gm

セチルアルコール 5.0 gm

ポリエチレングリコール 4000 q. s. 100.0 gm

均一なクリーム混合物が得られる。

(実施例 5)

軟膏処方物を、プロピオン酸テストステロンを使用して調製する。この軟膏は、以下の成分を含む：

プロピオン酸テストステロン 100 mg

無水ラノリン 20.0 gm

ミネラルオイル 25.0 gm

白色ワセリン q. s. 100.0 gm

処方物全体にわたって均等に分散したプロピオン酸テストステロンを有する、均一な軟膏混合物が得られるまで、タイルおよびスパチュラを用いて混合を行う。

【0118】

(実施例 6)

実施例 5 の手順を、以下の成分が使用されることを除いて、繰返す：

シピオン酸テストステロン 100 mg

脂肪酸ジイソプロピル 19.95 gm

白色ワセリン、USP q. s. 100.0 gm

均一な軟膏混合物を得る。

【0119】

実施例 1 ~ 6 に記載されたクリーム処方物および軟膏処方物において、随意の成分は、抗酸化剤、粘度調節剤（例えば、パラフィンワックスまたはラノリンワックス）、および局所的吸収速度改变剤のような物質を含み得る。

【0120】

(実施例 7)

シピオン酸テストステロンを含む膣坐薬処方物を調製する。この坐薬は、以下の成分を含む：

シピオン酸テストステロン 100 mg

ポリエチレングリコール 400 37.0 gm

グリセロールゼラチン 20.0 gm

ポリエチレングリコール 4000 q. s. 100.0 gm

シピオネートテストステロンを含むポリエチレングリコール 400 溶液を、グリセロールゼラチンまたは同様の坐薬ベース（例えば、マクロゴール、Witepsol（登録商標）など）と、機械的混合装置を用いて十分に混合し、次いで混合物を冷まして坐薬型中で冷ます。

【0121】

(実施例 8)

プロピオン酸テストステロンの 1 単位用量の膣投与に適切な坐薬を調製する。プロピオン酸テストステロンを含む薬学的処方物を、アンドロゲンとポリエチレングリコール（分子量（ $M_w$ ）約 4000）とを混合し、そしてこの混合物を、プロスタグランジン - ポリマーの溶解を生じるに十分に丁度高い温度まで加熱することによって、調製する。次いで、このアンドロゲン - グリコール混合物を、坐薬を提供するのに適した型枠に流し込み得、そして冷ます。このようにしてもたらされた坐薬は、経尿道投与に適切な単位投薬形態である。所望であれば、このアンドロゲン - グリコール混合物は、尿道中に挿入されるよ

10

20

30

40

50

うに適合されたロッドの先端上で冷まされ得る。

【0122】

(実施例 9)

個体を査定、かつ予備スクリーニングして、増強された性的欲求および性的反応を求める女性被験者の実験群を集める。実施例1～6において調製された処方物を、実験被験者において、子宮上皮血流量または膈上皮血流を増大する彼女等の能力に関して評価する。約1mgのアンドロゲン作用薬の用量を提供するために、1gの処方物を、陰核および外陰部領域内に局所的に塗布し、そして処方物塗布の4時間後に、既知の方法を用いて、血流量または膈液産生の変化を測定する。間接的方法、例えばフォトプレチスモグラフィー(Levin(1980)Clinics in Obstet. Gynaecol. 7: 213-252)、加熱酸素電極(Wagnerら(1978),「Vaginal Fluid」The Human Vagina, Evansら(編), Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press, 121-137頁)、ならびに放射性キセノンの直接クリアランス(Wagnerら(1980)Obstet. Gynaecol. 56: 621-624)を用いて、膈上皮血流量の増大を測定する。レーザードップラー速度測定(Sarrel, P. M. (1990)Obstet. Gynaecol. 75: 26S-32S)を用いて、外陰部血流量の変化をモニタリングする。

10

【0123】

膈乾燥および/または性交不快症の低減は、膈血流量と負の相関を示すが、この場合、膈への血流量増大は、潤滑増大、ならびに性交不快症の頻度および重篤度の低減と相関する(Sarrel, P. M. (1990)Obstet. Gynaecol. 75: 26S-32S)。従って、レーザードップラー速度測定を用いて処置後の外陰部血流量を査定し、そしてベースラインレベルと比較する。処方物による処置の結果としての膈潤滑性増大もまた、Semmensら(1982)J. Am. Med. Assoc. 248: 445-448の方法を用いて査定し得る。実施例1～6の処方物は、このような方法を用いて査定した場合、膈および外陰部への血流量を実質的に増大し、膈乾燥を軽減することが判明した。

20

【0124】

(実施例 10)

実施例9の方法を、実施例8および9の坐薬処方物を使用して繰り返す。実質的に同じ結果が得られる。

30

【0125】

(実施例 11)

実施例9の方法を繰り返すが、作用薬を、100μgのテストステロンエチルエステル(すなわち、プロピオン酸テストステロン)を含む錠剤の形態で、経口投与する。実質的に同じ結果が得られる。

【0126】

(実施例 12)

実施例11の方法を繰り返すが、500μgのプロスタグランジンE<sub>1</sub>を含む局所処方物を、テストステロンエチルエステルの投与の1時間後に投与する。実施例10および11に対して、この方法は、膈および外陰部領域に対してなおさらに有意に血流を増加し、そして膈乾燥を軽減することが見出される。

40

## 【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  
13 February 2003 (13.02.2003)

PCT

(10) International Publication Number  
WO 03/011301 A1

- (51) International Patent Classification: A61K 31/56 (81) Designated States (national): AE, 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, GI, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, 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, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (21) International Application Number: PCT/US02/23847
- (22) International Filing Date: 26 July 2002 (26.07.2002)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data: 09/919,472 27 July 2001 (27.07.2001) US
- (71) Applicant: VIVUS, INC. (US/US); 1172 Castro Street, Mountain View, CA 94025 (US).
- (84) Designated States (regional): ARIPO patent (GI, 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, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (72) Inventors: WILSON, Leland, F.; 164 East Creek Drive, Menlo Park, CA 94025 (US); TAM, Peter, V.; 404 Wembly Court, Redwood City, CA 94061 (US).
- (74) Agents: REED, Dianne, E. et al.; Reed & Associates, 800 Menlo Avenue, Suite 210, Menlo Park, CA 94025 (US).
- Published:**  
— with international search 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 03/011301 A1

- (54) Title: AS-NEEDLED ADMINISTRATION OF AN ANDROGENIC AGENT TO ENHANCE FEMALE SEXUAL DESIRE AND RESPONSIVENESS
- (57) Abstract: A method is provided for enhancing a female individual's sexual desire and responsiveness. The method involves administration of a pharmaceutical formulation containing an effective amount of an androgenic agent, wherein administration is on an as needed basis rather than involving chronic pharmacotherapy. Local delivery may be accomplished via administration to the vagina, vulvar area or urethra of the individual, although oral administration is preferred for those androgenic agents that are orally active. Formulations and kits for carrying out the method are provided as well.

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-1-

**AS-NEEDED ADMINISTRATION OF AN ANDROGENIC AGENT  
TO ENHANCE FEMALE SEXUAL DESIRE AND RESPONSIVENESS**

**TECHNICAL FIELD**

5           This invention relates generally to methods and pharmaceutical formulations for enhancing female sexual desire and responsiveness, and more particularly, relates to the use of an androgenic agent in such methods and formulations.

**BACKGROUND ART**

10           Sexual response in women is generally classified into four stages: excitement, plateau, orgasm, and resolution. Masters and Johnson, *Human Sexual Response* (Boston, MA: Little, Brown & Co., 1966). With sexual arousal and excitement, vasocongestion and muscular tension increase progressively, primarily in the genitals, and is manifested by increased blood flow, elevated luminal oxygen tension, and vaginal surface lubrication  
15 as a result of plasma transudation that saturates the fluid reabsorptive capacity of the vaginal epithelium. Sexual excitement is initiated by any of a number of psychogenic or somatogenic stimuli and must be reinforced to result in orgasm. With continued stimulation, excitement progresses in intensity into a plateau stage, from which the individual can shift into orgasm. The orgasmic stage is characterized by a rapid release  
20 from vasocongestion and muscular tension.

          Disorders of female sexual desire or response are estimated to affect from 30 to 50 percent of the adult population in various studies (see, e.g., Nathon (1986), "The Epidemiology of the DSM-III Psychosexual Dysfunctions," *J. of Sex and Marital Therapy*, 12(4):267-281; Diagnostic and Statistical Manual IV, "Sexual and Gender Identity  
25 Disorder," *American Psychiatric Association*, Washington, D.C., pp.493-539, 1994; Osborn et al. (1988), "Sexual Dysfunction Among Middle Aged Women in the Community," *British Medical Journal* 296:959-962; Frank et al. (1978), "Frequency of Sexual Dysfunction in 'Normal Couples'," *New England Journal of Medicine*, 299:111-115; and Garde et al. (1980), "Female Sexual Behavior: A Study in a Random  
30 Sample of Forty-year-old Danish Women," *Maturitas* 2:225-240). Sexual dysfunction may be due to organic or functional disturbances. For example, a variety of diseases

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-2-

affecting neurologic function, including diabetes mellitus and multiple sclerosis, may interrupt sexual arousal. More commonly, local pelvic disorders, such as endometriosis and vaginitis, both of which cause dyspareunia (difficult or painful coitus), can also affect a woman's sexual response. In addition, estrogen deficiency, causing vaginal atrophy and dyspareunia, is a common cause of sexual dysfunction. For a discussion of other causes of female sexual dysfunction, see, e.g., Kaplan, *The Evaluation of Sexual Disorders: Psychological and Medical Aspects* (New York: Brunner-Mazel, 1983), and Kolodny et al., *Textbook of Sexual Medicine* (Boston, MA: Little, Brown & Co., 1979).

Excitement stage dysfunction generally involves touch sensation impairment, loss of clitoral sensation, and vaginal dryness. Such excitement phase dysfunction generally results in dyspareunia. Dyspareunia is thought to affect approximately 40% of women, due in large part to inadequate lubrication. It has been estimated that over 40 million women will suffer dyspareunia at some time in their lives. On the order of twenty-five million will experience dyspareunia in the peri- and postmenopausal period (see Kelly, S. (1992) *Clinical Practice and Sexuality* 8(8):2 and Sato et al. (1992) *Clinical Practices in Sexuality* 8(5):1). Contemporary symptomatic treatments generally involve the use of physiologically safe lubricants such as egg white, K-Y surgical lubrication jelly (hydroxyethyl-cellulose), Astroglide®, and Replens®. See, for example, Semmens (1974) *Medical Aspects of Human Sexuality* 8:85-86, and Frishmen et al. (1992) *Fertility and Sterility* 58(3):630. When symptomatic treatment fails, pharmacological treatment may be indicated.

Estrogen therapy is commonly used in the pharmacological treatment of sexual dysfunction in women. Estrogen-based therapies are generally used to increase mucous production, provide vasodilatory effects, or to increase the general health of the vagina. Nadelson et al., eds., *Treatment Interventions in Human Sexuality* (New York: Plenum Press, 1983). In such treatments, estrogen is administered orally, parenterally (e.g., by injection), or topically. With oral administration, the estrogen concentration encountered by the liver is generally four- to five-fold greater than estrogen levels in peripheral blood (the "first pass effect"). This effect may lead to an undesirable increase in the production of certain coagulation factors and renin substrates by the liver. Parenterally administered estrogen avoids the first pass effect in the liver. However, all estrogen-based therapies are

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-3-

known to increase the risk of endometrial hyperplasia endometrial cancer and breast cancer in treated individuals.

Because of the increased risk of endometrial hyperplasia and endometrial cancer encountered with unopposed estrogen therapies, estrogen/progestogen combinations have  
5 been employed. However, common side effects from administration of such combinations include uterine bleeding and the continuation of menstrual periods.

Drug therapy, other than with female hormones, has been described for treating female sexual dysfunction. For example, U.S. Patent No. 4,507,323 to Stern describes the use of the anxiolytic *m*-chloro- $\alpha$ -*t*-butylamino-propionophenone in the treatment of sexual  
10 dysfunction in both male and female individuals. Pharmaceutical formulations containing the agent are described, which are presented in discrete units, e.g., cachets, tablets, capsules, ampules and suppositories, for oral or rectal delivery of the agent.

Additionally, U.S. Patent No. 4,521,421 to Foreman describes the treatment of sexual dysfunction in male and female individuals using the stereoisomers of  
15 octahydropyrimido[4,5-*g*]quinolines, centrally acting dopamine agonists.

U.S. Patent No. 5,190,967 to Riley describes the treatment of sexual disorders in male and female individuals using heterocyclic benzodioxinopyrrole compounds, which, like the drugs described in the aforementioned patents, are centrally acting agents.

U.S. Patent No. 5,565,466 to Gioco et al., U.S. Patent No. 5,731,339 to Lowrey,  
20 and U.S. Patent No. 5,773,457 to Nahoum pertain to methods for modulating the human sexual response, with the Gioco et al. and Lowrey patents emphasizing the utility of phentolamine as an active agent.

There is nevertheless an ongoing need in the art for an effective method to treat female sexual disorders or dysfunction, or simply enhance female sexual desire and  
25 response in a normal woman, i.e., a woman not suffering from any sexual disorders or dysfunction. An ideal method would not require ongoing ("chronic") drug therapy or use of active agents with numerous and/or serious side effects.

#### **DISCLOSURE OF THE INVENTION**

30 Accordingly, the present invention is addressed to the aforementioned need in the art, and provides a novel way to enhance female sexual desire and responsiveness, wherein drug administration is on an "as-needed" basis rather than involving chronic

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-4-

pharmacotherapy, and is highly effective in the vast majority of women. The method is premised on the generally accepted principle that testosterone is the primary hormone responsible for sexual desire in women, and that elevated testosterone levels, typically occurring approximately midway through the menstrual cycle, correlate with increased sexual desire. The method, compositions and dosage forms of the invention not only enhance female sexual desire and responsiveness, but are also useful in improving the tissue health of the female genitalia and preventing vaginal atrophy, preventing pain during intercourse as a result of dyspareunia, and alleviating vaginal itching and dryness associated with dyspareunia and other conditions.

In order to carry out the method of the invention, a selected androgenic agent is administered to a female individual to enhance sexual desire and responsiveness, and/or to improve tissue health of the female genitalia, prevent vaginal atrophy, prevent pain during intercourse, and alleviate vaginal itching and dryness; the individual may or may not be suffering from a sexual disorder or dysfunction. The active agent may be administered orally, topically or transmucosally, transdermally, by inhalation, or using any other route of administration. Oral administration, because of its convenience, is preferred for those active agents that have sufficient oral bioavailability. For other active agents, the preferred mode of administration involves vaginal delivery and/or topical application to the clitoris and the surrounding vulvar region.

In another embodiment, pharmaceutical compositions, dosage forms and packaged kits are provided to carry out the aforementioned method. Pharmaceutical compositions and dosage forms contain a therapeutically effective amount of the active agent, or a therapeutically effective concentration of the active agent, i.e., a concentration that provides a therapeutically effective amount of active agent upon administration of a selected volume of composition. Packaged kits include a pharmaceutical composition or dosage form containing the active agent, a container housing the composition or dosage form during storage and prior to administration, and instructions, e.g., written instructions on a package insert or label, for carrying out as-needed drug administration in a therapeutically effective manner. The composition or dosage form may be any of those described herein, e.g., an oral dosage form containing a unit dosage of a selected androgenic agent, the unit dosage being a therapeutically effective dosage for enhancement of female sexual desire and responsiveness.

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-5-

Additional objects, advantages and novel features of the invention will be set forth in part in the description which follows, and in part will become apparent to those skilled in the art upon examination of the following, or may be learned by practice of the invention.

5

#### **DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION**

##### **I. DEFINITIONS AND NOMENCLATURE:**

Before describing the present invention in detail, it is to be understood that this invention is not limited to specific dosage forms, carriers, or the like, as such may vary. It is also to be understood that the terminology used herein is for the purpose of describing particular embodiments only, and is not intended to be limiting.

It must be noted that as used in this specification and the appended claims, the singular forms "a," "an" and "the" include plural referents unless the context clearly dictates otherwise. Thus, for example, reference to "an active agent" or "a pharmacologically active agent" includes a single active agent as well as two or more different active agents in combination, reference to "an androgenic agent" includes a single androgenic agent as well as combinations of different androgenic agents, reference to "a carrier" includes mixtures of two or more carriers as well as a single carrier, and the like.

In describing and claiming the present invention, the following terminology will be used in accordance with the definitions set out below.

The terms "active agent," "pharmacologically active agent" and "drug" are used interchangeably herein to refer to a chemical compound that induces a desired pharmacological, physiological effect, i.e., in this case, enhancement of female sexual desire and responsiveness. The primary active agents herein are androgenic agents. The terms also encompass pharmaceutically acceptable, pharmacologically active derivatives of those active agents specifically mentioned herein, including, but not limited to, salts, esters, amides, prodrugs, active metabolites, analogs, and the like. When the terms "active agent," "pharmacologically active agent" and "drug" are used, then, or when an active agent such as an androgenic agent is specifically identified, it is to be understood that applicants intend to include the active agent *per se* as well as pharmaceutically acceptable,



WO 03/011301

PCT/US02/23847

-6-

pharmacologically active salts, esters, amides, prodrugs, metabolites, analogs, etc. The primary active agents herein are androgenic agents.

By "pharmaceutically acceptable," such as in the recitation of a "pharmaceutically acceptable carrier," or a "pharmaceutically acceptable acid addition salt," is meant a material that is not biologically or otherwise undesirable, i.e., the material may be incorporated into a pharmaceutical composition administered to a patient without causing any undesirable biological effects or interacting in a deleterious manner with any of the other components of the composition in which it is contained. "Pharmacologically active" (or simply "active") as in a "pharmacologically active" derivative or metabolite, refers to a derivative or metabolite having the same type of pharmacological activity as the parent compound and approximately equivalent in degree. When the term "pharmaceutically acceptable" is used to refer to a derivative (e.g., a salt) of an active agent, it is to be understood that the compound is pharmacologically active as well, i.e., therapeutically effective to enhance female sexual desire and responsiveness.

"Carriers" or "vehicles" as used herein refer to conventional pharmaceutically acceptable carrier materials suitable for drug administration, and include any such materials known in the art that are nontoxic and do not interact with other components of a pharmaceutical composition or drug delivery system in a deleterious manner.

By an "effective" amount or a "therapeutically effective amount" of a drug or pharmacologically active agent is meant a nontoxic but sufficient amount of the drug or agent to provide the desired effect, i.e., enhancement of female sexual desire and responsiveness. The amount that is "effective" will vary from subject to subject, depending on the age and general condition of the individual, the particular active agent or agents, and the like. Thus, it is not always possible to specify an exact "effective amount." However, an appropriate "effective" amount in any individual case may be determined by one of ordinary skill in the art using routine experimentation.

The terms "treating" and "treatment" as used herein refer to reduction in severity and/or frequency of symptoms, elimination of symptoms and/or underlying cause, prevention of the occurrence of symptoms and/or their underlying cause, and improvement or remediation of damage. Thus, for example, "treating" sexual dysfunction, as the term is used herein, encompasses both prevention of sexual dysfunction in clinically

WO 03/011301

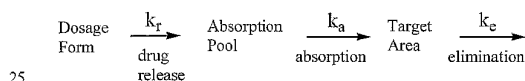
PCT/US02/23847

-7-

asymptomatic individuals and treatment of dysfunction in a clinically symptomatic individual.

By "as-needed" dosing, also referred to as "*pro re nata*" dosing, "prn" dosing, and "on-demand" dosing or administration, is meant the administration of an active agent at a time just prior to the time at which drug efficacy is wanted, e.g., just prior to anticipated sexual activity, and within a time interval sufficient to provide for the desired therapeutic effect, i.e., enhancement in sexual desire and in sexual responsiveness during sexual activity. "As-needed" administration herein does not involve priming doses or chronic administration, "chronic" meaning administration at regular time intervals on an ongoing basis. As-needed administration may involve administration immediately prior to sexual activity, but will generally be about 0.25 to 72 hours, preferably about 0.5 to 48 hours, more preferably about 1 to 24 hours, most preferably about 1 to 12 hours, and optimally about 1 to 4 hours prior to anticipated sexual activity. "As-needed" administration may or may not involve administration of a sustained release formulation in advance of anticipated sexual activity, with drug release taking place throughout an extended drug delivery period typically in the range of about 4 to 72 hours.

The term "controlled release" is intended to refer to any drug-containing formulation in which release of the drug is not immediate, i.e., with a "controlled release" formulation, oral administration does not result in immediate release of the drug into an absorption pool. The term is used interchangeably with "nonimmediate release" as defined in *Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed.* (Easton, PA: Mack Publishing Company, 1995). As discussed therein, immediate and nonimmediate release can be defined kinetically by reference to the following equation:



The "absorption pool" represents a solution of the drug administered at a particular absorption site, and  $k_r$ ,  $k_a$  and  $k_e$  are first-order rate constants for (1) release of the drug from the formulation, (2) absorption, and (3) elimination, respectively. For immediate release dosage forms, the rate constant for drug release  $k_r$  is far greater than the absorption

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-8-

rate constant  $k_a$ . For controlled release formulations, the opposite is true, i.e.,  $k_r \ll k_a$ , such that the rate of release of drug from the dosage form is the rate-limiting step in the delivery of the drug to the target area. The term "controlled release" as used herein includes any nonimmediate release formulation, including but not limited to sustained release, delayed release and pulsatile release formulations.

The term "sustained release" is used in its conventional sense to refer to a drug formulation that provides for gradual release of a drug over an extended period of time, and that preferably, although not necessarily, results in substantially constant blood levels of a drug over an extended time period. A sustained release formulation may be administered once to provide a single bolus dose of the androgenic agent, which is then effective for up to a day or even up to several days.

By the term "transdermal" drug delivery is meant delivery by passage of a drug through the skin or mucosal tissue and into the bloodstream. "Transdermal" delivery is also intended to encompass passage through scrotal skin.

The term "topical administration" is used in its conventional sense to mean delivery of a topical drug or pharmacologically active agent to the skin or mucosa. Topical administration thus includes transmucosal administration.

By "transmucosal" drug delivery or administration is meant administration of a drug to the mucosal surface of an individual so that the drug passes through the mucosal tissue and into the individual's blood stream. Transmucosal drug delivery may be "buccal" or "transbuccal," referring to delivery of a drug by passage through an individual's buccal mucosa and into the bloodstream. Another form of transmucosal drug delivery herein is "sublingual" drug delivery, which refers to delivery of a drug by passage of a drug through an individual's sublingual mucosa and into the bloodstream. "Transmucosal delivery" also includes "vaginal delivery," i.e., direct administration of a pharmaceutical formulation to the vagina of the individual undergoing treatment. Generally, "vaginal delivery" of a pharmaceutical formulation involves administration to the distal several centimeters of the vagina. The terms "vulvar delivery" and "vulvar administration" are used herein to refer to application of a pharmaceutical formulation to the vulvar area of an individual undergoing treatment. The term is intended to encompass application to the clitoris as well as the surrounding vulvar area. The terms "vulvar delivery" and "clitoral delivery" are used

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-9-

interchangeably herein and are both intended to refer to administration to the vulvar area of the individual undergoing treatment.

In order to carry out the method of the invention, a selected androgenic agent is administered on an as-needed basis to a female individual to enhance sexual desire and responsiveness; the individual may or may not be suffering from a sexual disorder or dysfunction. The active agent may be administered orally, topically or transmucosally (including buccally, sublingually, vaginally, etc., as well as administration to the vulvar region), transdermally, by inhalation, or using any other route of administration. Oral administration, because of its convenience, is preferred for those active agents that have sufficient oral bioavailability.

By "enhancing female sexual desire and responsiveness" applicants intend to include the treatment of disorders of female sexual desire and/or response, meaning any disorder or dysfunction that causes a decrease in or absence of female sexual responsiveness or female sexual desire. This includes any persistent or recurrent deficiency in the desire for sexual activity. It also includes decreases in the physiological response to sexual stimulation such as slowed or decreased erectile response of the female erectile tissues; slowed, decreased or absent lubrication of the vagina; slowed, decreased, or absent ability to have orgasms; decreased intensity of or pleasure in orgasms; frigidity; sexual aversion; and disorders of female sexual desire and response that are secondary to a general medical condition such as the menopausal or post-menopausal state, radiotherapy of the pelvis, atherosclerosis, pelvic trauma or surgery, peripheral neuropathies, autonomic neuropathies, diabetes mellitus, and disorders of the innervation of any of the sexual organs. This term also includes substance-induced sexual dysfunction, including but not limited to, decreases in desire and responsiveness secondary to anti-depressants, neuroleptics, anti-hypertensives, tobacco, opiates, alcohol and any other drug found to decrease or eliminate any part of the sexual response cycle. Primary and secondary anorgasmia are included.

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-10-

**II. ACTIVE AGENTS:****A. ANDROGENIC AGENTS**

The primary active agent herein is an androgenic agent. As will be discussed in further detail *infra*, the primary active agent may be administered alone or in conjunction with one or more secondary active agents. Suitable androgenic agents include, but are not limited to:

the naturally occurring androgens and derivatives thereof, including androsterone, androsterone acetate, androsterone propionate, androsterone benzoate, androstenediol, androstenediol-3-acetate, androstenediol-17-acetate, androstenediol-3,17-diacetate, androstenediol-17-benzoate, androstenediol-3-acetate-17-benzoate, androstenedione, ethylestrenol, oxandrolone, nandrolone phenpropionate, nandrolone decanoate, nandrolone ferylpropionate, nandrolone cyclohexane-propionate, nandrolone benzoate, nandrolone cyclohexanecarboxylate, stanozolol, dromostanolone, dromostanolone propionate, testosterone, dehydroepiandrosterone (DHEA; also termed "prasterone"), sodium dehydroepiandrosterone sulfate, and 4-dihydrotestosterone (DHT; also referred to as "stanolone" and 5 $\alpha$ -dihydrotestosterone);

pharmaceutically acceptable esters of testosterone and 4-dihydrotestosterone, typically esters formed from the hydroxyl group present at the C-17 position, including, but not limited to, the enanthate, propionate, cypionate, phenylacetate, acetate, isobutyrate, bucilate, heptanoate, decanoate, pentadecanoate, undecanoate, pelargonate, tridecanoate, palmitate, caprate, isocaprate,  $\alpha$ -methylcaprate,  $\beta$ -methylcaprate, laurate,  $\alpha$ -methylpelargonate,  $\beta$ -methylpelargonate,  $\beta$ , $\beta$ -dimethylpelargonate,  $\beta$ -(*p*-methylcyclohexyl)propionate,  $\beta$ -(*p*-ethylcyclohexyl)-propionate,  $\beta$ -(cycloheptyl)-propionate,  $\alpha$ -methyl- $\beta$ -cyclohexyl-propionate,  $\beta$ -methyl- $\beta$ -cyclohexyl-propionate, cyclododecylcarboxylate, adamantine-1'-carboxylate, adamant-1'-yl-acetate, methyl- $\beta$ -cyclohexylpropionate, and  $\beta$ -(bicyclo-[2,2,2-oct-1'-yl)-propionate esters, as well as the alkyl-substituted, preferably C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> alkyl-substituted cyclic esters, such as the 3-*n*-hexylcyclobutanecarboxylate, 3-*n*-butylcyclopentanecarboxylate, 4-*n*-butylcyclohexanecarboxylate, 4-*n*-pentylcyclohexanecarboxylate and *n*-hexylcyclohexanecarboxylate esters (and other such esters disclosed in U.S. Patent No. 4,948,790); and

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-11-

pharmaceutically acceptable derivatives of testosterone such as methyl testosterone, testolactone, oxymetholone, fluoxymesterone, and the like, including combinations of any of the foregoing.

Those androgenic agents having suitable oral bioavailability may be advantageously administered orally. Orally active androgenic agents include, without limitation, testosterone propionate, undecanoate, and C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> alkyl-substituted cycloalkylcarboxylates, as alluded to above, as well as the propionate, undecanoate, and C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> alkyl-substituted cycloalkylcarboxylate esters of 4-dihydrotestosterone. Other androgenic agents that have oral activity, and whose oral activity can be enhanced by admixture with a lipoidal vehicle, include those mentioned in U.S. Patent No. 4,147,783 to van der Vies, including, by way of example, the following esters of testosterone and DHT: decanoate, pentadecanoate, undecanoate, pelargonate, tridecanoate, palmitate, caprate, isocaprate,  $\alpha$ -methylcaprate,  $\beta$ -methylcaprate, laurate,  $\alpha$ -methylpelargonate,  $\beta$ -methylpelargonate,  $\beta$ , $\beta$ -dimethylpelargonate,  $\beta$ -(p-methylcyclohexyl)propionate,  $\beta$ -(p-ethylcyclohexyl)-propionate,  $\beta$ -(cycloheptyl)-propionate,  $\alpha$ -methyl- $\beta$ -cyclohexyl propionate,  $\beta$ -methyl- $\beta$ -cyclohexyl-propionate, cyclododecylcarboxylate, adamantine-1'-carboxylate, adamant-1'-yl-acetate, methyl- $\beta$ -cyclohexyl-propionate, and  $\beta$ -(bicyclo-[2,2,2-oct-1'-yl]-propionate esters. Suitable lipoidal vehicles for enhancing the oral activity of the aforementioned esters are oils, e.g., arachis oil, castor oil, sesame oil, linseed oil, soya bean oil, sunflower seed oil, olive oil, fish liver oil, ethyl oleate, oleyl oleate, glyceryl trioleate, glyceryl dioleate, glyceryl monooleate, and oleic acid.

#### B. SECONDARY ACTIVE AGENTS

Additional pharmacologically active agents may be co-administered along with the primary active agent, i.e., with the androgenic agent. Such additional active agents are also referred to herein as "secondary" active agents. Preferred secondary agents are vasoactive agents, particularly vasodilators, selected from the group consisting of vasoactive prostaglandins, endothelin-derived relaxation factors, vasoactive intestinal polypeptide agonists, smooth muscle relaxants, leukotriene inhibitors, pharmaceutically acceptable salts, esters, analogs, derivatives, prodrugs, active metabolites, and inclusion complexes thereof, and combinations of any of the foregoing. Other suitable secondary agents include rho kinase inhibitors, melanocortin peptides, endothelin antagonists, growth

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-12-

factors and other peptidyl drugs; selective androgen receptor modulators (SARMs), neuropeptides, amino acids, serotonin agonists, serotonin antagonists, calcium channel blockers, potassium channel openers, potassium channel blockers, dopamine agonists, dopamine antagonists, non-androgenic steroid hormones, and combinations thereof.

- 5 Particularly preferred vasoactive agents are vasoactive prostaglandins selected from the group consisting of naturally occurring prostaglandins, semisynthetic prostaglandins, synthetic prostaglandins, and pharmaceutically acceptable, pharmacologically active salts, esters, amides, inclusion complexes prodrugs, metabolites, and analogs thereof. Racemic, optically enriched or purified stereoisomers of any of these
- 10 compounds are also included. A suitable unit dose of a prostaglandin herein is in the range of approximately 1 to 5000  $\mu$ g, preferably in the range of approximately 20 to 2000  $\mu$ g. Preferred prostaglandins include, but are not limited to, the naturally occurring prostaglandins prostaglandin  $E_0$  ( $PGE_0$ , also referred to 13,14-dihydro- $PGE_1$ ; hereinafter, the abbreviation "PG" is used for "prostaglandin"),  $PGE_1$ , 19-hydroxy- $PGE_1$ ,  $PGE_2$ ,
- 15 19-hydroxy- $PGE_2$ ,  $PGA_1$ , 19-hydroxy- $PGA_1$ ,  $PGA_2$ , 19-hydroxy- $PGA_2$ ,  $PGB_1$ , 19-hydroxy- $PGB_1$ ,  $PGB_2$ , 19-hydroxy- $PGB_2$ ,  $PGB_3$ ,  $PGD_2$ ,  $PGF_{1\alpha}$ ,  $PGF_{2\alpha}$  (dinoprost),  $PGE_3$ ,  $PGF_{3\alpha}$ ,  $PGI_2$  (prostacyclin), and combinations thereof.  $PGE_0$ ,  $PGE_1$ ,  $PGE_2$ , and the hydrolyzable lower alkyl esters thereof (e.g., the methyl, ethyl and isopropyl esters) are, however, particularly preferred. Other suitable prostaglandins are exemplified, without
- 20 limitation, by arboprostil, carbaprostacyclin, carboprost tromethamine, dinoprost tromethamine, dinoprostone, enprostil, iloprost, lipoprost, gemeprost, metenoprost, sulprostone, tiaprost, viprostil (CL 115,347), viprostil methyl ester, 16,16-dimethyl- $\Delta^2$ - $PGE_1$  methyl ester, 15-deoxy-16-hydroxy-16-methyl- $PGE_1$  methyl ester (misoprostol), 16,16-dimethyl- $PGE_1$ , 11-deoxy-15-methyl- $PGE_1$ , 16-methyl-18,18,19,19-
- 25 tetrahydrocarbacyclin, 16(RS)-15-deoxy-16-hydroxy-16-methyl- $PGE_1$  methyl ester, (+)-4,5-didehydro-16-phenoxy- $\alpha$ -tetranor- $PGE_2$  methyl ester, 11-deoxy-11 $\alpha$ ,16,16-trimethyl- $PGE_2$ , (+)-11 $\alpha$ ,16 $\alpha$ ,16 $\beta$ -dihydroxy-1,9-dioxo-1-(hydroxymethyl)-16-methyl-trans-prostene, 9-chloro-16,16-dimethyl- $PGE_2$ , 16,16-dimethyl- $PGE_2$ , 15(S)-15-methyl- $PGE_2$ , 9-deoxy-9-methylene-16,16-dimethyl- $PGE_2$ , potassium salt, 19(R)-hydroxy- $PGE_2$ , and
- 30 11-deoxy-16,16-dimethyl- $PGE_2$ .

Additional vasoactive agents useful as secondary active agents herein include endothelin-derived relaxation factors ("EDRFs") such as nitric oxide releasing agents, e.g.,

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-13-

sodium nitroprusside and diazenium diolates, or "NONOates." NONOates include, but are not limited to, (Z)-1-{N-methyl-N-[6-(N-methyl-ammoniohexyl)amino]}diazene-1-ium-1,2-diolate ("MAHMA/NO"), (Z)-1-[N-(3-ammoniopropyl)-N-(*n*-propyl)amino]-diazene-1-ium-1,2-diolate ("PAPA/NO"), (Z)-1-{N-[3-aminopropyl]-N-[4-(3-aminopropylammonio)butyl]amino}diazene-1-ium-1,2-diolate (spermine NONOate or "SPER/NO") and sodium (Z)-1-(N,N-diethylamino)-diazene-1-ium-1,2-diolate (diethylamine NONOate or "DEA/NO") and derivatives thereof. Still other vasoactive agents include vasoactive intestinal polypeptide analogs and derivatives thereof (particularly derivatives in the form of hydrolyzable lower alkyl esters), smooth muscle relaxants, leukotriene inhibitors, calcium channel blockers,  $\beta$ 2-adrenergic agonists, angiotensin-converting enzyme ("ACE") inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, and phosphodiesterase inhibitors.

Still other suitable vasoactive agents include, but are not limited to: nitrates and like compounds such as nitroglycerin, isosorbide dinitrate, erythryl tetranitrate, amyl nitrate, molsidomine, linsidomine chlorhydrate ("SIN-1"), S-nitroso-N-acetyl-D,L-penicillamine ("SNAP") and S-nitroso-N-glutathione ("SNO-GLU"); long and short acting  $\alpha$ -blockers such as phenoxybenzamine, dibenamine, doxazosin, terazosin, phentolamine, tolazoline, prazosin, trimazosin, alfuzosin, tamsulosin and indoramin; ergot alkaloids such as ergotamine and ergotamine analogs, e.g., acetergamine, brazergoline, bromerguride, cianergoline, delorgotril, disulergine, ergonovine maleate, ergotamine tartrate, etisulergine, lergotril, lysergide, mesulergine, metergoline, metergotamine, nicergoline, pergolide, propisergide, proterguride and terguride; antihypertensive agents such as diazoxide, hydralazine and minoxidil; nimodipine; pinacidil; cyclandelate; dipyridamole; isoxsuprine; chlorpromazine; haloperidol; yohimbine; and trazodone.

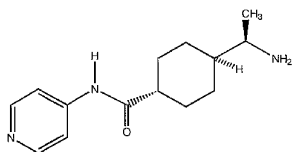
Other secondary active agents herein are inhibitors of rho kinase, an enzyme belonging to the rhoA/rho associated kinase pathway, which regulates the state of phosphorylation of myosin phosphatase, in turn leading to the control of smooth muscle contraction. One example of a suitable rho kinase inhibitor has the structural formula



WO 03/011301

PCT/US02/23847

-14-



and is identified as Y-27632. Other suitable rho kinase inhibitors are disclosed, for example, in U.S. Patent No. 6,218,410.

5 Additional secondary agents useful herein are peptide analogs of  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH), also referred to as "melanocortin peptides." Such peptides include the sequence His-Phe-Arg-Trp, His-D-Phe-Arg-Trp, or are homologs thereof, and are preferably cyclic. A preferred melanocortin peptide is Ac-Nle-cyclo(-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-OH. See U.S. Patent No. 6,051,555 to Hadley and International Patent  
10 Publication No. WO 01/00224 to Blood et al., assigned to Palatin Technologies, Inc. The aforementioned amino acid residues have their conventional meaning as given in Chapter 2422 of the *Manual of Patent Examining Procedure* (2000). Thus, "Arg" is arginine, "Nle" is norleucine, "His" is histamine, "Phe" is phenylalanine, "D-Phe" is D-phenylalanine, "Trp" is tryptophan, and "Ac" refers to an acetyl moiety, i.e., an acetyl  
15 moiety present in a peptide or amino acid sequence that is acetylated.

Suitable endothelin antagonists include antagonists of any or all of the three isoforms of endothelin, i.e., ET-1, ET-2, and ET-3, and are exemplified by: phenoxyphenylacetic acids and derivatives thereof, such as N-(4-isopropylbenzenesulfonyl)- $\alpha$ -(4-carboxy-2-n-propylphenoxy)-3,4-methylenedioxyphenyl acetamide  
20 dipotassium salt, 2-[(2,6-dipropyl-4-hydroxymethyl)-phenoxy]-2-(4-phenoxyphenyl)-acetic acid, 2-[(2,6-dipropyl-4-hydroxymethyl)phenoxy]-2-(4-phenylphenyl)acetic acid, 2-[(2,6-dipropyl-4-hydroxymethyl)phenoxy]-2-(3-carboxyphenyl)-acetic acid, 2-[(2,6-dipropyl-4-hydroxymethyl)phenoxy]-2-(3,4-ethylenedioxyphenyl)acetic acid, 2-[(2,6-dipropyl-4-hydroxymethyl)phenoxy]-2-(3,4,5-trimethoxyphenyl)acetic acid, 2-[(2,6-dipropyl-4-hydroxymethyl)phenoxy]-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)acetic acid, N-(4-dimethylaminobenzenesulfonyl)-2-(4-methoxycarbonyl-2-propylphenoxy)-2-(3,4-methylenedioxyphenyl) acetamide, N-(2-methylbenzenesulfonyl)-2-(4-methoxycarbonyl-  
25

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-15-

- 2-propylphenoxy)-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)acetamide, N-(2-methoxycarbonyl-benzenesulfonyl)-2-(4-methoxy-carbonyl-2-propylphenoxy)-2-(3,4-methylenedioxy-phenyl)acetamide, N-(2-chlorobenzene-sulfonyl)-2-(4-methoxycarbonyl-2-propylphenoxy)-2-(3,4-methylenedioxyphenyl)acetamide, and others, as described in U.S. Patent No. 5,565,485; and certain isooxazoles, oxazoles, thiazoles, isothiazoles and imidazoles, as described, for example, in U.S. Patent No. 6,136,828. Numerous other endothelin antagonists may be used as secondary agents herein, and will be known to those of ordinary skill in the art and/or are described in the pertinent patents, literature and texts.
- 10 Peptidyl drugs include the peptidyl hormones activin, amylin, angiotensin, atrial natriuretic peptide (ANP), calcitonin, calcitonin gene-related peptide, calcitonin N-terminal flanking peptide, ciliary neurotrophic factor (CNTF), corticotropin (adrenocorticotropin hormone, ACTH), corticotropin-releasing factor (CRF or CRH), epidermal growth factor (EGF), follicle-stimulating hormone (FSH), gastrin, gastrin
- 15 inhibitory peptide (GIP), gastrin-releasing peptide, gonadotropin-releasing factor (GnRF or GnRH), growth hormone releasing factor (GRF, GRH), human chorionic gonadotropin (hCH), inhibin A, inhibin B, insulin, luteinizing hormone (LH), luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH),  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone,  $\beta$ -melanocyte-stimulating hormone,  $\gamma$ -melanocyte-stimulating hormone, melatonin,
- 20 motilin, oxytocin (pitocin), pancreatic polypeptide, parathyroid hormone (PTH), placental lactogen, prolactin (PRL), prolactin-release inhibiting factor (PIF), prolactin-releasing factor (PRF), secretin, somatotropin (growth hormone, GH), somatostatin (SIF, growth hormone-release inhibiting factor, GIF), thyrotropin (thyroid-stimulating hormone, TSH), thyrotropin-releasing factor (TRH or TRF), thyroxine, and vasopressin. Other peptidyl
- 25 drugs are the cytokines, e.g., colony stimulating factor 4, heparin binding neurotrophic factor (HBNF), interferon- $\alpha$ , interferon  $\alpha$ -2a, interferon  $\alpha$ -2b, interferon  $\alpha$ -n3, interferon- $\beta$ , etc., interleukin-1, interleukin-2, interleukin-3, interleukin-4, interleukin-5, interleukin-6, etc., tumor necrosis factor, tumor necrosis factor- $\alpha$ , granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), macrophage
- 30 colony-stimulating factor, midkine (MD), and thymopoietin.

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-16-

Selective androgen receptor modulators (SARMs) include LGD2226 and/or LGD1331, both available from Ligand Pharmaceuticals (San Diego, CA). See Negro-Villar et al. (1999) *J. Clin. Endocrinol. & Metabol.* **84**(10):3459-62.

- Suitable neuropeptides include bradykinin, kallidin, des-Arg<sup>9</sup>-bradykinin, des-Arg<sup>10</sup>-kallidin, des-Arg<sup>9</sup>-[Leu<sup>8</sup>]-bradykinin, [D-Phe<sup>7</sup>]-bradykinin, HOE 140, neuropeptide Y, calcitonin gene-related peptide (cGRP), enkephalins and related opioid peptides such as Met<sup>5</sup>-enkephalin, Leu<sup>5</sup>-enkephalin,  $\alpha$ -,  $\beta$ - and  $\gamma$ -endorphin,  $\alpha$ - and  $\beta$ -neo-endorphin, and dynorphin, as well as the neurotransmitters GABA ( $\gamma$ -aminobutyric acid), glycine, glutamate, acetylcholine, dopamine, epinephrine, 5-hydroxytryptamine, substance P, serotonin, and catecholamines.

- One or more amino acids may be included in the present formulations. As used herein, the term "amino acid" includes the conventional amino acids, e.g., phenylalanine, leucine, isoleucine, methionine, valine, serine, proline, threonine, alanine, tyrosine, histidine, glutamine, asparagine, lysine, aspartic acid, glutamic acid, cysteine, tryptophan, arginine, and glycine, with arginine being particularly preferred. In addition, the term "amino acid" will also include amino acid derivatives, e.g., 1-naphthylalanine, 2-naphthylalanine, 3-pyridylalanine, 4-hydroxyproline, O-phosphoserine, N-acetylserine, N-formylmethionine, 3-methylhistidine, 5-hydroxylysine, and nor-leucine, in addition to stereoisomers (e.g., D-amino acids) of the twenty conventional amino acids.
- Combinations of any of the foregoing are contemplated as well. Preferred amino acids are the neuroactive amino acids  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA), glycine,  $\beta$ -alanine, taurine, and glutamate.

- Suitable serotonin agonists include, but are not limited to 2-methyl serotonin, buspirone, ipsaperone, tiaperone, gepirone, ergot alkaloids, 8-hydroxy-(2-N,N-dipropyl-amino)-tetraline, 1-(4-bromo-2,5-dimethoxyphenyl)-2-aminopropane, cisapride, sumatriptan, *m*-chlorophenylpiperazine, trazodone, zacopride, mezacopride, and combinations thereof. Suitable serotonin antagonists include, for example, ondansetron, granisetron, metoclopramide, tropisetron, dolasetron, palonosetron, trimethobenzamide, methysergide, risperidone, ketanserin, ritanserin, clozapine, amitriptyline, MDL 100,907 (R(+)- $\alpha$ -(2,3-dimethoxyphenyl)-1-[2-(4-fluorophenyl)ethyl]-4-piperidine-methanol) (Marion Merrell Dow), azatadine, cyproheptadine, fenclonine, chlorpromazine, mianserin and combinations thereof.

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-17-

Representative ergot alkaloids include ergotamine and ergotamine analogs, e.g., acetergamine, brazergoline, bromerguride, cianergoline, delorgotril, dihydroergotamine, disulergine, ergonovine, ergonovine maleate, ergotamine tartrate, etisulergine, lergotril, lysergide, mesulergine, metergoline, metergotamine, nicergoline, pergolide, propisergide, proterguride and terguride.

Calcium channel blockers that are suitable for use according to the present invention include, without limitation, amlodipine, felodipine, isradipine, nicardipine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine, bepridil, diltiazem, verapamil, and combinations thereof.

Potassium channel openers include, but are not limited to, pinacidil, diazoxide, cromakalim, nicorandil, minoxidil, (N-cyano-N'-(1,1-dimethylpropyl)-N"-3-pyridyl-guanidine (P-1075), and N-cyano-N'-(2-nitroxyethyl)-3-pridinecarboximidamide monomethanesulfonate (KRN 2391).

Potassium channel blockers include tedisamil, agitoxin-2, apamin, BDS-I, BDS-II, charybdotoxin,  $\alpha$ -dendrotoxin,  $\beta$ -dendrotoxin,  $\gamma$ -dendrotoxin,  $\delta$ -dendrotoxin, dendrotoxin-I, dendrotoxin-K, E-4031, iberiotoxin, kaliotoxin, MCD-peptide, margatoxin, noxiustoxin, paxilline, penitrem A, stichodactyla, tertiapin, tityustoxin K alpha, verruculogen, and combinations thereof. Although all of the active agents are available commercially, most of the listed potassium channel blockers are available from Alomone Labs (Jerusalem, Israel).

Suitable dopamine agonists include, for example, levodopa, bromocriptine, pergolide, apomorphine, piribedil, pramipexole, ropinirole, and combinations thereof. Dopamine antagonists include, without limitation, spiperidol, benperidol, trifluoperidol, pimozide, fluphenazine, droperidol, haloperidol, thiothixene, trifluperazine, moperone, prochlorperazine, molindone, thioridazine, clozapine, chlorpromazine, promazine, sulpiride, clebopride, chlorpromazine, spiperone, flupenthixol, and combinations thereof.

Non-androgenic steroids that may be administered as secondary active agents include progestins and estrogens. Suitable estrogens include synthetic and natural estrogens such as: estradiol (i.e., 1,3,5-estratriene-3,17 $\beta$ -diol, or "17 $\beta$ -estradiol") and its esters, including estradiol benzoate, valerate, cypionate, heptanoate, decanoate, acetate and diacetate; 17 $\alpha$ -estradiol; ethinylestradiol (i.e., 17 $\alpha$ -ethinylestradiol) and esters and ethers thereof, including ethinylestradiol 3-acetate and ethinylestradiol 3-benzoate; estriol and

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-18-

estriol succinate; polyestrol phosphate; estrone and its esters and derivatives, including estrone acetate, estrone sulfate, and piperazine estrone sulfate; quinestrol; mestranol; and conjugated equine estrogens. Suitable progestins include acetoxyprogesterone, allylestrenol, anagestone acetate, chlormadinone acetate, cyproterone, cyproterone acetate, 5 desogestrel, dihydrogesterone, dimethisterone, ethisterone (17 $\alpha$ -ethinyltestosterone), ethynodiol diacetate, flurogestone acetate, gestadene, hydroxyprogesterone, hydroxyprogesterone acetate, hydroxyprogesterone caproate, hydroxymethylprogesterone, hydroxymethylprogesterone acetate, 3-ketodesogestrel, levonorgestrel, lynestrenol, medrogestone, medroxyprogesterone acetate, megestrol, megestrol acetate, melengestrol 10 acetate, norethindrone, norethindrone acetate, norethisterone, norethisterone acetate, norethynodrel, norgestimate, norgestrel, norgestrienone, normethisterone, and progesterone. It is generally desirable to co-administer a progestin along with an estrogen so that the estrogen is not "unopposed." As is well known in the art, estrogen-based therapies are known to increase the risk of endometrial hyperplasia and cancer, as well as 15 the risk of breast cancer, in treated individuals. Co-administration of estrogenic agents with a progestin has been found to decrease the aforementioned risks.

The androgenic agent and the additional active agent or agents may be incorporated into a single formulation, or they may be administered separately, either simultaneously or sequentially. In a preferred embodiment, the androgenic agent is 20 administered prior to administration of a vasoactive agent such as a prostaglandin, i.e., the androgenic agent is administered as a pretreatment. In a particularly preferred embodiment, such a method involves administration of an androgenic agent, e.g., via oral or topical (preferably vulvar and/or vaginal) administration, followed by topical (again, preferably vulvar and/or vaginal) administration of a topical prostaglandin formulation as 25 described in U.S. Patent No. 5,877,216, preferably a topical formulation containing prostaglandin E<sub>0</sub>, prostaglandin E<sub>1</sub>, or prostaglandin E<sub>2</sub>, most preferably prostaglandin E<sub>1</sub>.

#### C. DERIVATIVES

Any of the active agents may be administered in the form of a salt, ester, amide, 30 prodrug, active metabolite, analog, or the like, provided that the salt, ester, amide, prodrug, active metabolite or analog is pharmaceutically acceptable and pharmacologically active in the present context. Salts, esters, amides, prodrugs, metabolites, analogs, and other

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-19-

derivatives of the active agents may be prepared using standard procedures known to those skilled in the art of synthetic organic chemistry and described, for example, by J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 4th Ed. (New York: Wiley-Interscience, 1992).

- 5        For example, acid addition salts are prepared from the free base using conventional methodology involving reaction of the free base with an acid. Suitable acids for preparing acid addition salts include both organic acids, e.g., acetic acid, propionic acid, glycolic acid, pyruvic acid, oxalic acid, malic acid, malonic acid, succinic acid, maleic acid, fumaric acid, tartaric acid, citric acid, benzoic acid, cinnamic acid, mandelic acid, methanesulfonic acid, ethanesulfonic acid, p-toluenesulfonic acid, salicylic acid, and the like, as well as inorganic acids, e.g., hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulfuric acid, nitric acid, phosphoric acid, and the like. An acid addition salt may be reconverted to the free base by treatment with a suitable base. Conversely, preparation of basic salts of acid moieties which may be present on an active agent may be carried out in a similar manner
- 10        using a pharmaceutically acceptable base such as sodium hydroxide, potassium hydroxide, ammonium hydroxide, calcium hydroxide, trimethylamine, or the like. Preparation of esters involves transformation of a carboxylic acid group via a conventional esterification reaction involving nucleophilic attack of an RO<sup>-</sup> moiety at the carbonyl carbon. Esterification may also be carried out by reaction of a hydroxyl group with an
- 15        esterification reagent such as an acid chloride. Esters of testosterone and other androgenic agents having a 17 $\beta$ -hydroxyl group are usually formed at that hydroxyl group, i.e., are 17 $\beta$ -esters. Esters can be reconverted to the free acids, if desired, by using conventional hydrogenolysis or hydrolysis procedures. Amides may be prepared from esters, using suitable amine reactants, or they may be prepared from an anhydride or an acid chloride
- 20        by reaction with ammonia or a lower alkyl amine. Prodrugs and active metabolites may also be prepared using techniques known to those skilled in the art or described in the pertinent literature. Prodrugs are typically prepared by covalent attachment of a moiety that results in a compound that is therapeutically inactive until modified by an individual's metabolic system.
- 25        Other derivatives and analogs of the active agents may be prepared using standard techniques known to those skilled in the art of synthetic organic chemistry, or may be
- 30

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-20-

deduced by reference to the pertinent literature. In addition, chiral active agents may be in isomerically pure form, or they may be administered as a racemic mixture of isomers.

### III. PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS AND DOSAGE FORMS:

5           Suitable compositions and dosage forms include tablets, capsules, caplets, gel caps, troches, dispersions, suspensions, solutions, syrups, transdermal patches, gels, powders, magmas, lozenges, creams, pastes, plasters, lotions, discs, suppositories, liquid sprays for nasal or oral administration, dry powder or aerosolized formulations for inhalation, and the like.

10

#### A. ORAL DOSAGE FORMS:

          Oral dosage forms are preferred for those therapeutic agents that are orally active, and include tablets, capsules, caplets, solutions, suspensions and/or syrups, and may also comprise a plurality of granules, beads, powders or pellets that may or may not be  
15   encapsulated. Such dosage forms are prepared using conventional methods known to those in the field of pharmaceutical formulation and described in the pertinent texts, e.g., in *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 20<sup>th</sup> Edition, Gennaro, A.R., Ed. (Lippincott, Williams and Wilkins, 2000). Tablets and capsules represent the most  
20   convenient oral dosage forms, in which case solid pharmaceutical carriers are employed.

          Tablets may be manufactured using standard tablet processing procedures and equipment. One method for forming tablets is by direct compression of a powdered, crystalline or granular composition containing the active agent(s), alone or in combination  
25   with one or more carriers, additives, or the like. As an alternative to direct compression, tablets can be prepared using wet-granulation or dry-granulation processes. Tablets may also be molded rather than compressed, starting with a moist or otherwise tractable  
30   material; however, compression and granulation techniques are preferred.

          In addition to the active agent(s), then, tablets prepared for oral administration using the method of the invention will generally contain other materials such as binders, diluents, lubricants, disintegrants, fillers, stabilizers, surfactants, coloring agents, and the  
30   like. Binders are used to impart cohesive qualities to a tablet, and thus ensure that the tablet remains intact after compression. Suitable binder materials include, but are not limited to, starch (including corn starch and pregelatinized starch), gelatin, sugars

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-21-

(including sucrose, glucose, dextrose and lactose), polyethylene glycol, waxes, and natural and synthetic gums, e.g., acacia sodium alginate, polyvinylpyrrolidone, cellulosic polymers (including hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyl methylcellulose, methyl cellulose, ethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, and the like), and Veegum. Diluents are typically necessary to increase bulk so that a practical size tablet is ultimately provided. Suitable diluents include dicalcium phosphate, calcium sulfate, lactose, cellulose, kaolin, mannitol, sodium chloride, dry starch and powdered sugar. Lubricants are used to facilitate tablet manufacture; examples of suitable lubricants include, for example, magnesium stearate, calcium stearate, and stearic acid. Stearates, if present, preferably represent at no more than approximately 2 wt.% of the drug-containing core. Disintegrants are used to facilitate disintegration of the tablet, and are generally starches, clays, celluloses, algin, gums or crosslinked polymers. Fillers include, for example, materials such as silicon dioxide, titanium dioxide, alumina, talc, kaolin, powdered cellulose and microcrystalline cellulose, as well as soluble materials such as mannitol, urea, sucrose, lactose, dextrose, sodium chloride and sorbitol. Stabilizers are used to inhibit or retard drug decomposition reactions that include, by way of example, oxidative reactions. Surfactants may be anionic, cationic, amphoteric or nonionic surface active agents.

The dosage form may also be a capsule, in which case the active agent-containing composition may be encapsulated in the form of a liquid or solid (including particulates such as granules, beads, powders or pellets). Suitable capsules may be either hard or soft, and are generally made of gelatin, starch, or a cellulosic material, with gelatin capsules preferred. Two-piece hard gelatin capsules are preferably sealed, such as with gelatin bands or the like. See, for example, *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, cited *supra*, which describes materials and methods for preparing encapsulated pharmaceuticals. If the active agent-containing composition is present within the capsule in liquid form, a liquid carrier is necessary to dissolve the active agent(s). The carrier must be compatible with the capsule material and all components of the pharmaceutical composition, and must be suitable for ingestion.

Solid dosage forms, whether tablets, capsules, caplets, or particulates, may, if desired, be coated so as to provide for delayed release. Dosage forms with delayed release coatings may be manufactured using standard coating procedures and equipment. Such



WO 03/011301

PCT/US02/23847

-22-

procedures are known to those skilled in the art and described in the pertinent texts, e.g., in *Remington*, supra. Generally, after preparation of the solid dosage form, a delayed release coating composition is applied using a coating pan, an airless spray technique, fluidized bed coating equipment, or the like. Delayed release coating compositions comprise a

- 5 polymeric material, e.g., cellulose butyrate phthalate, cellulose hydrogen phthalate, cellulose propionate phthalate, polyvinyl acetate phthalate, cellulose acetate phthalate, cellulose acetate trimellitate, hydroxypropyl methylcellulose phthalate, hydroxypropyl methylcellulose acetate, dioxypopyl methylcellulose succinate, carboxymethyl ethylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, polymers and copolymers
- 10 formed from acrylic acid, methacrylic acid, and/or esters thereof.

Sustained release dosage forms provide for drug release over an extended time period, and may or may not be delayed release. Generally, as will be appreciated by those of ordinary skill in the art, sustained release dosage forms are formulated by dispersing a drug within a matrix of a gradually bioerodible (hydrolyzable) material such as an

- 15 insoluble plastic, a hydrophilic polymer, or a fatty compound, or by coating a solid, drug-containing dosage form with such a material. Insoluble plastic matrices may be comprised of, for example, polyvinyl chloride or polyethylene. Hydrophilic polymers useful for providing a sustained release coating or matrix cellulosic polymers include, without limitation: cellulosic polymers such as hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose,
- 20 hydroxypropyl methyl cellulose, methyl cellulose, ethyl cellulose, cellulose acetate, cellulose acetate phthalate, cellulose acetate trimellitate, hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, hydroxypropylcellulose phthalate, cellulose hexahydrophthalate, cellulose acetate hexahydrophthalate, and carboxymethylcellulose sodium; acrylic acid polymers and copolymers, preferably formed from acrylic acid, methacrylic acid, acrylic acid alkyl
- 25 esters, methacrylic acid alkyl esters, and the like, e.g. copolymers of acrylic acid, methacrylic acid, methyl acrylate, ethyl acrylate, methyl methacrylate and/or ethyl methacrylate, with a terpolymer of ethyl acrylate, methyl methacrylate and trimethylammonioethyl methacrylate chloride (sold under the tradename Eudragit RS) preferred; vinyl polymers and copolymers such as polyvinyl pyrrolidone, polyvinyl
- 30 acetate, polyvinylacetate phthalate, vinylacetate crotonic acid copolymer, and ethylene-vinyl acetate copolymers; zein; and shellac, ammoniated shellac, shellac-acetyl alcohol, and shellac *n*-butyl stearate. Fatty compounds for use as a sustained release matrix

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-23-

material include, but are not limited to, waxes generally (e.g., carnauba wax) and glyceryl tristearate.

The amount of androgenic agent per oral dosage unit, for example a tablet or capsule, may vary significantly, for example from 1  $\mu\text{g}$  to about 250 mg, preferably from 1  $\mu\text{g}$  to about 150 mg, most preferably in the range of about 10  $\mu\text{g}$  to about 100 mg. Generally, although not necessarily, the unit dosage for oral administration will be somewhat to substantially higher than the unit dosages appropriate for other modes of administration.

10        **B. COMPOSITIONS AND DOSAGE FORMS FOR ADMINISTRATION TO THE  
              VULVAR REGION AND/OR VAGINA:**

With androgenic agents that are not orally active, the preferred mode of administration involves topical delivery to the vulvar region and/or vaginal drug administration. These pharmaceutical formulations will typically contain one or more  
15        pharmaceutically acceptable carriers suited to the particular type of formulation, i.e., gel, ointment, suppository, or the like. The vehicles are comprised of materials of naturally occurring or synthetic origin that do not adversely affect the active agent or other components of the formulation. Suitable carriers for use herein include water, silicone, waxes, petroleum jelly, polyethylene glycol, propylene glycol, liposomes, sugars such as  
20        mannitol and lactose, and a variety of other materials, again depending, on the specific type of formulation used. As described in Section IV, *infra*, dosage forms used for administration to the vulvar region and/or vagina may be used to deliver drug on an as-needed, on-demand basis, and/or throughout an extended, sustained release profile.

The formulations may also include a chemical compound to enhance permeation of  
25        the active agent through the mucosal tissue, i.e., a "permeation enhancer." Suitable permeation enhancers include those generally useful in conjunction with topical, transdermal or transmucosal drug delivery. Examples of suitable permeation enhancers include the following: sulfoxides such as dimethylsulfoxide (DMSO) and decylmethylsulfoxide ( $\text{C}_{10}\text{MSO}$ ); ethers such as diethylene glycol monoethyl ether  
30        (available commercially as Transcutol<sup>®</sup>) and diethylene glycol monomethyl ether; surfactants such as sodium laurate, sodium lauryl sulfate, cetyltrimethylammonium bromide, benzalkonium chloride, Poloxamer (231, 182, 184), Tween (20, 40, 60, 80) and

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-24-

lecithin (U.S. Patent No. 4,783,450); the 1-substituted azacycloheptan-2-ones, particularly 1-n-dodecylcyclaza-cycloheptan-2-one (available under the trademark Azone<sup>®</sup> from Nelson Research & Development Co., Irvine, Calif.; see U.S. Patent Nos. 3,989,816, 4,316,893, 4,405,616 and 4,557,934); alcohols such as ethanol, propanol, octanol, decanol, benzyl alcohol, and the like; fatty acids such as lauric acid, oleic acid and valeric acid; fatty acid esters such as isopropyl myristate, isopropyl palmitate, methylpropionate, and ethyl oleate; polyols and esters thereof such as propylene glycol, ethylene glycol, glycerol, butanediol, polyethylene glycol, and polyethylene glycol monolaurate (PEGML; see, e.g., U.S. Patent No. 4,568,343); amides and other nitrogenous compounds such as urea, dimethylacetamide (DMA), dimethylformamide (DMF), 2-pyrrolidone, 1-methyl-2-pyrrolidone, ethanolamine, diethanolamine and triethanolamine; terpenes; alkanones; and organic acids, particularly salicylic acid and salicylates, citric acid and succinic acid. Mixtures of two or more enhancers may also be used.

In some cases, the formulations may include an enzyme inhibitor, i.e., a compound effective to inhibit enzymes present in the vagina or vulvar area that could degrade or metabolize the active agent. That is, inhibitors of enzymes that decrease or eliminate the activity of the active agent may be included in the formulation so as to effectively inhibit the action of those enzymes. Such compounds include, for example, fatty acids, fatty acid esters, and NAD inhibitors.

The formulations may be in the form of an ointment, cream, emulsion, lotion, gel, solid, solution, suspension, foam or liposomal formulation. Alternatively, the formulations may be contained within a vaginal ring (e.g., as disclosed in U.S. Patent No. 5,188,835 to Lindskog et al., assigned to Kabi Pharmacia AB), or within a tampon, suppository, sponge, pillow, puff, or osmotic pump system; these platforms are useful solely for vaginal delivery.

Ointments are semisolid preparations that are typically based on petrolatum or other petroleum derivatives. The specific ointment base to be used, as will be appreciated by those skilled in the art, is one that will provide for optimum drug delivery. As with other carriers or vehicles, an ointment base should be inert, stable, nonirritating and nonsensitizing. As explained in *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, *supra*, at pages 1034-1038, ointment bases may be grouped in four classes: oleaginous bases; emulsifiable bases; emulsion bases; and water-soluble bases. Oleaginous ointment

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-25-

bases include, for example, vegetable oils, fats obtained from animals, and semisolid hydrocarbons obtained from petroleum. Emulsifiable ointment bases, also known as absorbent ointment bases, contain little or no water and include, for example, hydroxystearin sulfate, anhydrous lanolin and hydrophilic petrolatum. Emulsion ointment bases are either water-in-oil (W/O) emulsions or oil-in-water (O/W) emulsions, and include, for example, cetyl alcohol, glyceryl monostearate, lanolin and stearic acid. Preferred water-soluble ointment bases are prepared from polyethylene glycols of varying molecular weight; again, reference may be had to *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* for further information.

Lotions are preparations that may be applied without friction, and are typically liquid or semiliquid preparations in which solid particles, including the active agent, are present in a water or alcohol base. Lotions are usually suspensions of solids, and preferably, for the present purpose, comprise a liquid oily emulsion of the oil-in-water type. It is generally necessary that the insoluble matter in a lotion be finely divided. Lotions will typically contain suspending agents to produce better dispersions as well as compounds useful for localizing the active agent in contact with the skin, e.g., methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, or the like.

Pharmaceutical emulsion formulations are generally formed from a dispersed phase (e.g., a pharmacologically active agent), a dispersion medium and an emulsifying agent. If desired, emulsion stabilizers can be included in the formulation as well. A number of pharmaceutically useful emulsions are known in the art, including oil-in-water (o/w) formulations, water-in-oil (w/o) formulations and multiple emulsions such as w/o/w or o/w/o formulations. Emulsifying agents suitable for use in such formulations include, but are not limited to, TWEEN 60®, Span 80®, cetostearyl alcohol, myristyl alcohol, glyceryl monostearate and sodium lauryl sulfate.

Pharmaceutical creams are, as known in the art, viscous liquid or semisolid emulsions, either oil-in-water or water-in-oil. Cream bases are water-washable, and contain an oil phase, an emulsifier and an aqueous phase. The oil phase, also sometimes called the "internal" phase, is generally comprised of petrolatum and a fatty alcohol such as cetyl or stearyl alcohol; the aqueous phase usually, although not necessarily, exceeds the oil phase in volume, and generally contains a humectant. The emulsifier in a cream formulation is generally a nonionic, anionic, cationic or amphoteric surfactant.

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-26-

The above pharmaceutical formulations are formed by dispersing the finely divided or dissolved active agent uniformly throughout the vehicle or base using conventional techniques, typically by a levigating the agent with a small quantity of the base to form a concentrate, which is then diluted geometrically with further base.

5 Alternatively, a mechanical mixer may be used. Creams, lotions and emulsions are formed by way of a two-phase heat system, wherein oil-phase ingredients are combined under heat to provide a liquified, uniform system. The aqueous-phase ingredients are separately combined using heat. The oil and aqueous phases are then added together with constant agitation and allowed to cool. At this point, concentrated agents may be added as  
10 a slurry. Volatile or aromatic materials can be added after the emulsion has sufficiently cooled. Preparation of such pharmaceutical formulations is within the general skill of the art.

The active agent can also be incorporated into a gel formulation using known techniques. Two-phase gel systems generally comprise a suspension or network of small,  
15 discrete particles interpenetrated by a liquid to provide a dispersed phase and a liquid phase. Single-phase gel systems are formed by distributing organic macromolecules uniformly throughout a liquid such that there are no apparent boundaries between the dispersed and liquid phases. Suitable gelling agents for use herein include synthetic macromolecules (e.g., Carbomers®, polyvinyl alcohols and polyoxyethylene-  
20 polyoxypropylene copolymers), gums such as tragacanth, as well as sodium alginate, gelatin, methylcellulose, sodium carboxymethylcellulose, methylhydroxyethyl cellulose and hydroxyethyl cellulose. In order to prepare a uniform gel, dispersing agents such as alcohol or glycerin can be added, or the gelling agent can be dispersed by trituration, mechanical mixing or stirring, or combinations thereof.

25 Liposomes are microscopic vesicles having a lipid wall comprising a lipid bilayer, and can be used as drug delivery systems herein as well. Generally, liposome formulations are preferred for poorly soluble or insoluble pharmaceutical agents. Liposomal preparations for use in the instant invention include cationic (positively charged), anionic (negatively charged) and neutral preparations. Cationic liposomes are  
30 readily available. For example, N[1-2,3-dioleoyloxy]propyl]-N,N,N-triethylammonium ("DOTMA") liposomes are available under the tradename Lipofectin® (GIBCO BRL, Grand Island, NY). Similarly, anionic and neutral liposomes are readily available as well,

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-27-

e.g., from Avanti Polar Lipids (Birmingham, AL), or can be easily prepared using readily available materials. Such materials include phosphatidyl choline, cholesterol, phosphatidyl ethanolamine, dioleoylphosphatidyl choline ("DOPC"), dioleoylphosphatidyl glycerol ("DOPG"), dioleoylphosphatidyl ethanolamine ("DOPE"), among others. These materials can also be mixed with DOTMA in appropriate ratios. Methods for making liposomes using these materials are well known in the art.

Vaginal suppositories are typically manufactured with polyethylene glycol (PEG), polyethylene oxide and/or other low melting point or water-soluble polymers including fatty acid esters. Suppositories may also be applied to the vulvar region, in which case these dosage forms, which are solid at ambient temperature, rapidly melts when placed on the clitoris and within the vulvar region.

Typically, compositions and dosage forms for vulvar and/or vaginal administration will contain the androgenic agent in a concentration such that an effective amount of the agent is delivered with a single application of the composition. For example, in the case of a gel, ointment or cream, the composition will contain sufficient androgenic agent such that an effective amount of the agent is delivered by application of about 0.1 g to 1.0 g of the composition. Thus, for delivering about 1.0 µg to 100 mg, preferably about 0.05 mg to 50 mg, most preferably about 1.0 mg to 25 mg, of the androgenic agent, the gel, ointment or cream formulation will contain the androgenic agent at a concentration in the range of about 1.0 µg/g to 1.0 g/g, preferably 50 µg/g to 500 mg/g, most preferably 1.0 mg/g to 250 mg/g.

With vaginal suppositories, a total suppository weight in the range of about 0.1 g to 0.5 g is common. Thus, pharmaceutical compositions according to the present invention that are in the form of a suppository will contain the androgenic agent at a concentration of about 2.0 µg/g to 1.0 mg/g, preferably 100 µg/g to 500 mg/g, most preferably 2.0 mg/g to 250 mg/g. Since drug dosages typically vary from person to person, repeated applications may be used to achieve the desired effect.

Delivery of an "as-needed" or "on-demand" dose with topical formulations intended for application to the vulvar region, and/or with vaginal suppositories, is effected by using the appropriate carrier and, when necessary, excipients, for the particular active agent. For example, the active agent's affinity to the carrier must be lower than its affinity to the treated body surface. Optimally, the agent will have a relatively high affinity for the

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-28-

mucosal surface to which it is applied, and a relatively low affinity for the particular carrier. As the affinity of the agent for the body surface remains constant (assuming the agent does not change, e.g., hydrolyze, etc., upon contact with the body surface), a suitable carrier for use in the formulations described herein can be determined by routinely testing a series of different carriers containing the active agent and selecting those carriers that provide the greatest flux of the active agent to the intended tissue, e.g., clitoral tissue. Additionally, one or more permeation enhancers and/or detergents may also be present in the formulation to ensure a rate of delivery sufficient for on-demand administration. A combination of these approaches as well as other approaches may be used to effect delivery of an on-demand dose.

Once the initial, on-demand dose is delivered, the drug delivery system, if present, and/or any remaining formulation may be removed or may remain in place, depending on the preferences of the individual. Alternatively, the formulation and optional drug delivery system may be designed to provide both initial "on-demand" release of the active agent, i.e., as a single, bolus dose, as well as sustained release thereafter, e.g., pulsatile, continuous or cyclical drug release. Such systems can include, for example, osmotic release systems that are capable of delivering an initial, on-demand release of the active agent in addition to variable amounts of the agent in a pulsatile manner thereafter.

Other drug delivery platforms capable of providing an initial release of drug followed by a pulsatile, continuous or cyclical agent release profile include those formed from bioerodible polymers, wherein the active agent is dispersed within a polymer matrix that is surrounded by an immediate release coating of the agent. The immediate release coating ensures effective on-demand administration. The polymers forming the matrix are selected such that they bioerode in the presence of moisture, and provide for sustained agent release at readily predictable rates.

More particularly, release of the active agent can be controlled by dissolution (bioerosion) of a polymer using either encapsulated dissolution control or matrix dissolution control. In encapsulated dissolution control, the on-demand dose of the active agent is located within an outer polymeric or wax membrane that dissolves to provide an initial release of the agent. When the encapsulating membrane comprising an initial release of the agent has dissolved, a core containing additional active agent is then available for release and adsorption across the epithelial or mucosal surfaces of the vagina

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-29-

or vulvar area. Bioerodible coating materials may be selected from a variety of natural and synthetic polymers, depending on the agent to be coated and the desired release characteristics. Exemplary coating materials include gelatins, carnauba wax, shellacs, ethylcellulose, cellulose acetate phthalate or cellulose acetate butyrate. Following the immediate release of the agent, a uniform sustained release of the agent can be attained by compressing a population of particles of the agent with varying membrane thickness (e.g., varying erosion times) into a tablet form for a single administration.

In matrix dissolution control, the active agent is dissolved or dispersed within a matrix of, for example, an erodible wax. The agent is released for adsorption across the epithelial or mucosal surfaces of the vagina or vulvar area as the matrix bioerodes. The rate of agent availability is generally controlled by the rate of penetration of the dissolution media (i.e., vaginal fluids) into the matrix, wherein the rate of penetration is dependent on the porosity of the matrix material. Bioerodible matrix dissolution delivery systems can be prepared by compressing the active agent with a slowly soluble polymer carrier into a tablet or suppository form. There are several methods of preparing drug/wax particles including congealing and aqueous dispersion techniques. In congealing methods, the active agent is combined with a wax material and either spray-congealed, or congealed and then screened. For an aqueous dispersion, the active agent/wax combination is sprayed or placed in water and the resulting particles collected. Matrix dosage formulations can be formed by compaction or compression of a mixture of active agent, polymer and excipients. Of course, the active agent will also be located in an external coating of the matrix formulation to provide for immediate release of the active agent necessary for on-demand administration.

In an alternative embodiment, the pharmaceutical formulation is administered in the form of biodegradable adhesive film or sheet that adheres to the vulvar area. Such drug delivery systems are generally composed of a biodegradable adhesive polymer based on a polyurethane, a poly(lactic acid), a poly(glycolic acid), a poly(ortho ester), a polyanhydride, a polyphosphazene, or a mixture or copolymer thereof. Preferred biodegradable adhesive polymers include polyurethanes and block copolyurethanes containing peptide linkages, simple mixtures of polyurethanes and polylactides, and copolymers of acrylates and mono- or disaccharide residues.



WO 03/011301

PCT/US02/23847

-30-

**C. OTHER TRANSMUCOSAL COMPOSITIONS AND DOSAGE FORMS:**

Although the present compositions will generally be administered orally and "locally," i.e., to the vagina and/or vulvar region, other modes of administration are suitable as well. For example, other modes of transmucosal administration may be advantageously employed. That is, the selected active agent may be administered to the buccal mucosa in an adhesive tablet or patch, sublingually administered by placing a solid dosage form under the tongue, administered nasally as droplets or a nasal spray, administered by inhalation of an aerosol formulation, a non-aerosol liquid formulation, or a dry powder, or placed within or near the rectum ("transrectal" formulations).

Preferred buccal dosage forms will typically comprise a therapeutically effective amount of the selected androgenic agent and a bioerodible (hydrolyzable) polymeric carrier that may also serve to adhere the dosage form to the buccal mucosa. The buccal dosage unit is fabricated so as to erode gradually over a predetermined time period, wherein drug delivery is provided essentially throughout. The time period is typically in the range of approximately 0.5 hours to 24 hours. Buccal drug delivery, as will be appreciated by those skilled in the art, avoids the disadvantages encountered with oral drug administration, e.g., slow absorption, degradation of the active agent by fluids present in the gastrointestinal tract and/or first-pass inactivation in the liver. The "therapeutically effective amount" of androgenic agent in the dosage unit will of course depend on the potency of the agent and the intended dosage, which, in turn, is dependent on the particular individual undergoing treatment, the specific indication, and the like. The dosage unit will generally contain from approximately 1.0 wt.% to about 60 wt.% active agent, preferably on the order of 1 wt.% to about 30 wt.% active agent. With regard to the bioerodible (hydrolyzable) polymeric carrier, it will be appreciated that virtually any such carrier can be used, so long as the desired drug release profile is not compromised, and the carrier is compatible with the androgenic agent to be administered and any other components of the buccal dosage unit. Generally, the polymeric carrier comprises a hydrophilic (water-soluble and water-swellaable) polymer that adheres to the wet surface of the buccal mucosa. Examples of polymeric carriers useful herein include acrylic acid polymers and co, e.g., those known as "carbomers" (Carbopol®, which may be obtained from B.F. Goodrich, is one such polymer). Other suitable polymers include, but are not limited to: hydrolyzed polyvinylalcohol; polyethylene oxides (e.g., Sentry Polyox® water

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-31-

soluble resins, available from Union Carbide); polyacrylates (e.g., Gantrez®, which may be obtained from GAF); vinyl polymers and copolymers; polyvinylpyrrolidone; dextran; guar gum; pectins; starches; and cellulosic polymers such as hydroxypropyl methylcellulose, (e.g., Methocel®, which may be obtained from the Dow Chemical Company), hydroxypropyl cellulose (e.g., Klucel®, which may also be obtained from Dow), hydroxypropyl cellulose ethers (see, e.g., U.S. Patent No. 4,704,285 to Alderman), hydroxyethyl cellulose, carboxymethyl cellulose, sodium carboxymethyl cellulose, methyl cellulose, ethyl cellulose, cellulose acetate phthalate, cellulose acetate butyrate, and the like.

Other components may also be incorporated into the buccal dosage forms described herein. The additional components include, but are not limited to, disintegrants, diluents, binders, lubricants, flavoring, colorants, preservatives, and the like. Examples of disintegrants that may be used include, but are not limited to, cross-linked polyvinylpyrrolidones, such as crospovidone (e.g., Polyplasdone® XL, which may be obtained from GAF), cross-linked carboxylic methylcelluloses, such as croscarmellose (e.g., Ac-di-sol®, which may be obtained from FMC), alginic acid, and sodium carboxymethyl starches (e.g., Explotab®, which may be obtained from Edward Medall Co., Inc.), methylcellulose, agar bentonite and alginic acid. Suitable diluents are those which are generally useful in pharmaceutical formulations prepared using compression techniques, e.g., dicalcium phosphate dihydrate (e.g., Di-Tab®, which may be obtained from Stauffer), sugars that have been processed by cocrystallization with dextrin (e.g., cocrystallized sucrose and dextrin such as Di-Pak®, which may be obtained from Amstar), calcium phosphate, cellulose, kaolin, mannitol, sodium chloride, dry starch, powdered sugar and the like. Binders, if used, are those that enhance adhesion. Examples of such binders include, but are not limited to, starch, gelatin and sugars such as sucrose, dextrose, molasses, and lactose. Particularly preferred lubricants are stearates and stearic acid, and an optimal lubricant is magnesium stearate.

Preferred sublingual dosage forms include sublingual tablets, creams, ointments and pastes. The tablet, cream, ointment or paste for sublingual delivery comprises a therapeutically effective amount of the selected androgenic agent and one or more conventional nontoxic carriers suitable for sublingual drug administration. The sublingual dosage forms of the present invention can be manufactured using conventional processes.

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-32-

The sublingual dosage unit is fabricated to disintegrate rapidly. The time period for complete disintegration of the dosage unit is typically in the range of from about 10 seconds to about 30 minutes, and optimally is less than 5 minutes.

Other components may also be incorporated into the sublingual dosage forms described herein. The additional components include, but are not limited to binders, disintegrants, wetting agents, lubricants, and the like. Examples of binders that may be used include water, ethanol, polyvinylpyrrolidone, starch solution gelatin solution, and the like. Suitable disintegrants include dry starch, calcium carbonate, polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, sodium lauryl sulfate, stearic monoglyceride, lactose, and the like. Wetting agents, if used, include glycerin, starches, and the like. Particularly preferred lubricants are stearates and polyethylene glycol. Additional components that may be incorporated into sublingual dosage forms are known, or will be apparent, to those skilled in this art; for example, see *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, cited *supra*.

Preferred transrectal dosage forms include rectal suppositories, creams, ointments, and liquid formulations (enemas). The suppository, cream, ointment or liquid formulation for transrectal delivery comprises a therapeutically effective amount of the selected androgenic agent and one or more conventional nontoxic carriers suitable for transrectal drug administration. The transrectal dosage forms of the present invention can be manufactured using conventional processes. The transrectal dosage unit can be fabricated to disintegrate rapidly or over a period of several hours. The time period for complete disintegration is preferably in the range of from about 10 minutes to about 6 hours, and optimally is less than 3 hours. Other components may also be incorporated into the transrectal dosage forms described herein. The additional components include, but are not limited to, stiffening agents, antioxidants, preservatives, and the like. Examples of stiffening agents that may be used include, for example, paraffin, white wax and yellow wax. Preferred antioxidants, if used, include sodium bisulfite and sodium metabisulfite.

The active agents may also be administered intranasally or by inhalation. Compositions for nasal administration are generally liquid formulations for administration as a spray or in the form of drops, although powder formulations for intranasal administration, e.g., insufflations, are also known.

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-33-

Formulations for inhalation may be prepared as an aerosol, either a solution aerosol in which the active agent is solubilized in a carrier (e.g., propellant) or a dispersion aerosol in which the active agent is suspended or dispersed throughout a carrier and an optional solvent. Non-aerosol formulations for inhalation may take the form of a liquid, typically an aqueous suspension, although aqueous solutions may be used as well. In such a case, the carrier is typically a sodium chloride solution having a concentration such that the formulation is isotonic relative to normal body fluid. In addition to the carrier, the liquid formulations may contain water and/or excipients including an antimicrobial preservative (e.g., benzalkonium chloride, benzethonium chloride, chlorobutanol, phenylethyl alcohol, thimerosal and combinations thereof), a buffering agent (e.g., citric acid, potassium metaphosphate, potassium phosphate, sodium acetate, sodium citrate, and combinations thereof), a surfactant (e.g., polysorbate 80, sodium lauryl sulfate, sorbitan monopalmitate and combinations thereof), and/or a suspending agent (e.g., agar, bentonite, microcrystalline cellulose, sodium carboxymethylcellulose, hydroxypropyl methylcellulose, tragacanth, Veegum and combinations thereof). Non-aerosol formulations for inhalation may also comprise dry powder formulations, particularly insufflations in which the powder has an average particle size of about 0.1  $\mu\text{m}$  to 50  $\mu\text{m}$ , preferably 1  $\mu\text{m}$  to about 25  $\mu\text{m}$ .

#### 20 D. TRANSDERMAL SYSTEMS:

The compounds of the invention may also be administered through the skin or mucosal tissue using conventional transdermal drug delivery systems, wherein the agent is contained within a laminated structure (typically referred to as a transdermal "patch") that serves as a drug delivery device to be affixed to the skin. Transdermal drug delivery may involve passive diffusion or it may be facilitated using electrotransport, e.g., iontophoresis. In a typical transdermal "patch," the drug composition is contained in a layer, or "reservoir," underlying an upper backing layer. The laminated structure may contain a single reservoir, or it may contain multiple reservoirs. In one type of patch, referred to as a "monolithic" system, the reservoir is comprised of a polymeric matrix of a pharmaceutically acceptable contact adhesive material that serves to affix the system to the skin during drug delivery. Examples of suitable skin contact adhesive materials include, but are not limited to, polyethylenes, polysiloxanes, polyisobutylenes,

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-34-

polyacrylates, polyurethanes, and the like. Alternatively, the drug-containing reservoir and skin contact adhesive are separate and distinct layers, with the adhesive underlying the reservoir which, in this case, may be either a polymeric matrix as described above, or it may be a liquid or hydrogel reservoir, or may take some other form.

5 The backing layer in these laminates, which serves as the upper surface of the device, functions as the primary structural element of the laminated structure and provides the device with much of its flexibility. The material selected for the backing material should be selected so that it is substantially impermeable to the active agent and any other materials that are present; the backing is preferably made of a sheet or film of a flexible elastomeric material. Examples of polymers that are suitable for the backing layer include  
10 polyethylene, polypropylene, polyesters, and the like.

During storage and prior to use, the laminated structure includes a release liner. Immediately prior to use, this layer is removed from the device to expose the basal surface thereof, either the drug reservoir or a separate contact adhesive layer, so that the system  
15 may be affixed to the skin. The release liner should be made from a drug/vehicle impermeable material.

Transdermal drug delivery systems may in addition contain a skin permeation enhancer. That is, because the inherent permeability of the skin to some drugs may be too low to allow therapeutic levels of the drug to pass through a reasonably sized area of  
20 unbroken skin, it is necessary to coadminister a skin permeation enhancer with such drugs. Suitable enhancers are well known in the art and include, for example, those enhancers listed above in part (B) of this section.

#### E. PARENTERAL FORMULATIONS:

25 Parenteral administration, if used, is generally characterized by injection, including intramuscular, intraperitoneal, intravenous (IV) and subcutaneous injection. Injectable formulations can be prepared in conventional forms, either as liquid solutions or suspensions, solid forms suitable for solution or suspension in liquid prior to injection, or as emulsions. Preferably, sterile injectable suspensions are formulated according to  
30 techniques known in the art using suitable dispersing or wetting agents and suspending agents. The sterile injectable formulation may also be a sterile injectable solution or a suspension in a nontoxic parenterally acceptable diluent or solvent. Among the acceptable

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-35-

vehicles and solvents that may be employed are water, Ringer's solution and isotonic sodium chloride solution. In addition, sterile, fixed oils are conventionally employed as a solvent or suspending medium. A more recently revised approach for parenteral administration involves use of a slow release or sustained release system; see, e.g., U.S. Patent No. 3,710,795.

#### IV. ADMINISTRATION:

Preferred dosage forms contain a unit dose of active agent, i.e., a single therapeutically effective dose. For creams, ointments, etc., a "unit dose" requires an active agent concentration that provides a unit dose in a specified quantity of the formulation to be applied, as explained *supra*. The unit dose of any particular active agent will depend, of course, on the active agent, the needs of the patient, and on the mode of administration. Those of ordinary skill in the art of pharmaceutical formulation can readily deduce suitable unit doses for various androgenic agents, as well as suitable unit doses for other types of active agents that may be incorporated into a dosage form of the invention. For oral administration, the upper end of the dose range is somewhat to substantially higher than the maximum suggested dose for other modes of administration. That is, unit doses in oral dosage forms, for either as-needed or chronic administration, are in the range of about 1  $\mu$ g (0.001 mg) to about 250 mg, preferably in the range of about 1  $\mu$ g to about 150 mg, most preferably in the range of about 10  $\mu$ g to about 100 mg, while unit doses for other types of formulations are in the range of about 1  $\mu$ g to about 100 mg, preferably about 50  $\mu$ g to about 50 mg, most preferably about 1 mg to about 25 mg.

Drug administration is on an as-needed basis, and does not involve chronic drug administration. With an immediate release dosage form, i.e., a composition or dosage form that is not "controlled release" as defined hereinabove, as-needed administration may involve drug administration immediately prior to sexual activity, but will generally be in the range of about 0.25 to 72 hours, preferably about 0.5 to 48 hours, more preferably about 1 to 24 hours, most preferably about 1 to 12 hours, and optimally about 1 to 4 hours prior to anticipated sexual activity. As will be appreciated by those in the fields of pharmacology and drug delivery, the upper end of the aforementioned ranges will depend on the pharmacokinetics of the particular active agent administered.

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-36-

With a sustained release dosage form, a single "as-needed" dose can provide therapeutic efficacy over an extended time period in the range of about 4 to 72 hours, typically in the range of about 4 to 48 hours, more typically in the range of about 4 to 24 hours, depending on the formulation. The release period may be varied by the selection and relative quantity of particular sustained release polymers; see Section III, part (A).

It is not necessary, in either case, to carry out chronic drug administration, i.e., regular dosing on an ongoing basis (such as on a weekly basis, twice weekly, daily, etc.).

As-needed administration as described herein has several advantages over chronic pharmacologic intervention. First, chronic administration of some agents, in particular steroids, can result in serious medical complications and alter the balance of naturally occurring steroids in the body. Second, patient compliance can be problematic with a regimented dosing scheme. Furthermore, as-needed administration is convenient and doses are taken only in anticipation of sexual activity. Thus, needless expenditure on wasted dosages is avoided, thereby decreasing the treatment's overall expense.

The patient treated may be a woman suffering from some type of sexual dysfunction or disorder, or may possess "normal" sexual desire and/or "normal" sexual responsiveness as those terms are understood defined by clinicians or other experts. For these "normal" women, the present invention offers heightened sexual desire and responsiveness relative to her typical sexual experience. Often, however, the female patient seeking enhanced sexual desire and responsiveness suffers a sexual dysfunction such as a condition, disease or disorder that affects one of the four stages of the female sexual response: excitement, plateau, orgasm, or resolution. More specifically, the patient may suffer from any one or more of the following:

- a decrease in or absence of female sexual responsiveness or female sexual desire;

- a persistent or recurrent deficiency or absence of sexual fantasies and desire for sexual activity;

- a decrease in the physiological response to sexual stimulation such as, but not limited to, slowed, decreased or absent erectile response of the female erectile tissues; slowed, decrease or absent lubrication of the vagina; slowed decreased or absent ability to reach orgasm, and decreased intensity of or pleasure in orgasms;

- frigidity;

- sexual aversion;

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-37-

a condition, disease or disorder that may result in decreased sexual desire and responsiveness including, but not limited to, the menopausal or post-menopausal state, radiotherapy of the pelvis, multiple sclerosis, atherosclerosis, pelvic trauma or surgery, peripheral neuropathies, autonomic neuropathies, diabetes mellitus, and disorders of the innervation of any of the sexual organs;

substance-induced decreases in sexual desire and responsiveness including, but not limited to, decreases related to the administration of pharmacologic agents such as, but not limited to, anti-depressants, neuroleptics, anti-hypertensives, opiates, alcohol, and any other agent found to decrease or eliminate any part of the sexual response cycle; and primary and secondary anorgasmia.

In addition to enhancing female sexual desire and responsiveness, the method, compositions and dosage forms of the invention are useful in improving the tissue health of the female genitalia and preventing vaginal atrophy, preventing pain during intercourse as a result of dyspareunia, and alleviating vaginal itching and dryness associated with dyspareunia and other conditions.

#### V. PACKAGED KITS:

In another embodiment, a packaged kit is provided that contains the pharmaceutical formulation to be administered, i.e., a pharmaceutical formulation containing an androgenic agent for enhancing female sexual desire and responsiveness, a container (e.g., a vial, a bottle, a pouch, an envelope, a can, a tube, an atomizer, an aerosol can, etc.), preferably sealed, for housing the formulation during storage and prior to use, and instructions for carrying out drug administration in a manner effective to enhance sexual desire and responsiveness. The instructions will typically be written instructions on a package insert, a label, and/or on other components of the kit.

Depending on the type of formulation and the intended mode of administration, the kit may also include a device for administering the formulation (e.g., a transdermal delivery device). The administration device may be a dropper, a swab, a stick, or the nozzle or outlet of an atomizer or aerosol can. The formulation may be any suitable formulation as described herein. For example, the formulation may be an oral dosage form containing a unit dosage of the androgenic agent, or a gel or ointment contained



WO 03/011301

PCT/US02/23847

-38-

within a tube. The kit may contain multiple formulations of different dosages of the same agent. The kit may also contain multiple formulations of different active agents.

Examples of preferred kits include:

5 A. A kit that includes a container capable of holding 1 to 100 unit doses of the androgenic agent or the pharmaceutical composition containing the androgenic agent, and a dropper that can dispense between 1.0  $\mu$ g to 50 mg, preferably about 10  $\mu$ g to 15 mg, of the active agent, as a unit dose. The container is preferably glass, metal, or a plastic known not to adsorb hydrophobic compounds.

10 B. A kit that includes a container capable of holding 1 to 100 unit doses of the androgenic agent or the pharmaceutical composition containing the androgenic agent, and a spray or aerosol applicator to spray the androgenic agent or pharmaceutical composition, in the form of a liquid or foam, onto the vulvar region of the patient. The container is preferably glass, metal, or a plastic known not to adsorb hydrophobic compounds.

15 C. A kit that includes a tube capable holding 1 to 100 unit doses of a pharmaceutical composition containing the androgenic agent, which is in the form of a cream or gel, and an applicator that can dispense a unit dose of the composition.

20 D. A kit that includes 1 to 100 unit doses of the androgenic agent in the form of pellets, a film or suppositories, each individually wrapped in foil or plastic and sealed to protect the active agent and other components of the dosage form from air. The foil or plastic is preferably opaque to eliminate the potentially degrading effects of light on the active agent and other components of the dosage form.

25 E. A kit that includes 1 to 100 unit doses of a pharmaceutical composition containing the active agent, with the composition having been lyophilized and sealed under inert gas in an ampoule or vial. Lyophilized compositions typically exhibit a much longer shelf life than other dosage forms and may be reconstituted close to the time of use so that the potential for degradation of the active agent is minimized. The kit may also include a suitable diluent, syringe and needle, and/or alcohol swabs.

30 The present kits will also typically include means for packaging the individual kit components, i.e., the pharmaceutical dosage forms, the administration device (if included), and the written instructions for use. Such packaging means may take the form of a cardboard or paper box, a plastic or foil pouch, etc.

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-39-

It is to be understood that while the invention has been described in conjunction with the preferred specific embodiments thereof, that the foregoing description as well as the examples that follow are intended to illustrate and not limit the scope of the invention. Other aspects, advantages and modifications within the scope of the invention will be apparent to those skilled in the art to which the invention pertains.

#### EXPERIMENTAL

The practice of the present invention will employ, unless otherwise indicated, conventional techniques of pharmaceutical formulation and the like, which are within the skill of the art. Such techniques are fully explained in the literature. In the following examples, efforts have been made to ensure accuracy with respect to numbers used (e.g., amounts, temperatures, etc.) but some experimental error and deviation should be accounted for. Unless otherwise indicated, temperature is in degrees C and pressure is at or near atmospheric pressure at sea level. All reagents were obtained commercially unless otherwise indicated.

#### EXAMPLE 1

A cream formulation is prepared using testosterone enanthate. The cream includes the following components:

20	Testosterone enanthate	100 mg
	Beeswax	2.7 gm
	Carbopol® 934 q.s.	100.0 gm

Mixing is conducted with tile and spatula until a homogeneous cream mixture is obtained having testosterone enanthate uniformly dispersed throughout the formulation.

#### EXAMPLE 2

The procedure of Example 1 is repeated except that the following components are used:

30	Testosterone propionate	100 mg
	Polyethylene glycol 400	37.5 gm
	1,2,6-hexanetriol	20.0 gm

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-40-

Polyethylene glycol 4000 q.s. 100.0 gm  
A homogenous cream mixture is obtained.

**EXAMPLE 3**

5 The procedure of Example 1 is repeated except that the following components are used:

Testosterone cypionate	100 mg
Polyethylene glycol 400	37.0 gm
Polyethylene glycol 400 monostearate	26.0 gm
10 Polyethylene glycol 4000 q.s.	100.0 gm

A homogenous cream mixture is obtained.

**EXAMPLE 4**

15 The procedure of Example 1 is repeated except that the following components are used:

Testosterone enanthate	100 mg
Polyethylene glycol 400	47.5 gm
Cetyl Alcohol	5.0 gm
Polyethylene glycol 4000 q.s.	100.0 gm

20 A homogenous cream mixture is obtained.

**EXAMPLE 5**

An ointment formulation is prepared using testosterone propionate. The ointment includes the following components:

25 Testosterone propionate	100 mg
Anhydrous lanolin	20.0 gm
Mineral oil	25.0 gm
White Petrolatum q.s.	100.0 gm

Mixing is conducted with tile and spatula until a homogeneous ointment mixture is  
30 obtained having the testosterone propionate uniformly dispersed throughout the formulation.

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-41-

**EXAMPLE 6**

The procedure of Example 5 is repeated except that the following components are used:

5	Testosterone cypionate	100 mg
	Diisopropyl Adipate	19.95 gm
	White Petrolatum, USP q.s.	100.0 gm

A homogenous ointment mixture is obtained.

- 10 In the cream and ointment formulations described in Examples 1-6, optional ingredients can include materials such as antioxidants, viscosity modifiers (e.g., paraffin wax or lanolin wax), and topical absorption rate modifiers.

**EXAMPLE 7**

- 15 A vaginal suppository formulation is prepared that contains testosterone cypionate. The suppository includes the following components:

	Testosterone cypionate	100 mg
	Polyethylene glycol 400	37.0 gm
	Glycerol gelatin	20.0 gm
20	Polyethylene glycol 4000 q.s.	100.0 gm

The polyethylene glycol 400 solution containing testosterone cypionate is mixed well with glycerol gelatin or similar suppository base such as macrogol, Witepsol®, or the like, with a mechanical mixing apparatus, and the mixture is then cooled in a suppository mold.

**EXAMPLE 8**

- 25 Suppositories suitable for vaginal administration of a unit dosage of testosterone propionate are prepared. A pharmaceutical formulation containing testosterone propionate is prepared by mixing the androgen with polyethylene glycol, molecular weight ( $M_w$ ) approximately 4000, and heating the mixture to a temperature just high enough to produce a prostaglandin-polymer melt. The androgen-glycol mixture can then be poured into a mold suitable to provide a suppository, and allowed to cool. The suppository so provided
- 30

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-42-

is a unit dosage form suitable for transurethral administration. If desired, the androgen-glycol mixture may be allowed to cool on the tip of a rod adapted to be inserted into the urethra.

5

**EXAMPLE 9**

Individuals are assessed and pre-screened to assemble an experimental group of female subjects seeking enhanced sexual desire and responsiveness. The formulations prepared in Examples 1-6 are assessed in the experimental subjects for their ability to increase uterine or vaginal epithelial blood flow. One gram of formulation is applied topically to the clitoris and within the vulvar region to provide a dose of about 1 mg androgenic agent, and changes in blood flow or vaginal fluid production four hours after application of the formulations are determined using known methods. Increase in vaginal epithelial blood flow is determined using indirect methods such as photoplethysmography (Levin (1980) *Clinics in Obstet. Gynaecol.* 7:213-252), heated oxygen electrode (Wagner et al. (1978), "Vaginal Fluid" in *The Human Vagina*, Evans et al. (eds.), Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press, pp. 121-137), and direct clearance of radioactive Xenon (Wagner et al. (1980) *Obstet. Gynaecol.* 56:621-624). Changes in vulvar blood flow are monitored using laser Doppler velocimetry (Sarrel, P.M. (1990) *Obstet. Gynaecol.* 75:26S-32S).

Decreased vaginal dryness and/or dyspareunia are negatively correlated with vaginal blood flow rates, wherein increased blood flow to the vagina correlates with increased lubrication and decreased frequency and severity of dyspareunia (Sarrel, P.M. (1990) *Obstet. Gynaecol.* 75:26S-32S). Accordingly, vulvar blood flow after treatment is assessed using laser Doppler velocimetry and compared to baseline levels. Increased vaginal lubrication as a result of treatment with the formulations can also be assessed using the methods of Semmens et al. (1982) *J. Am. Med. Assoc.* 248:445-448. The formulations of Examples 1-6, when assessed using such methods, are found to substantially increase blood flow to the vagina and vulvar area and alleviate vaginal dryness.

30

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-43-

**EXAMPLE 10**

The method of Example 9 is repeated using the suppository formulations of Examples 8 and 9. Substantially the same results are obtained.

5

**EXAMPLE 11**

The method of Example 9 is repeated, but the active agent is administered orally in the form of a tablet containing 100 µg of testosterone ethyl ester, i.e., testosterone propionate. Substantially the same results are obtained.

10

**EXAMPLE 12**

The method of Example 11 is repeated, but a topical formulation containing 500 µg prostaglandin E<sub>1</sub> is administered one hour after administration of the testosterone ethyl ester. Relative to Examples 10 and 11, this method is found to even more significantly increase blood flow to the vagina and vulvar area and alleviate vaginal dryness.

15

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-44-

**CLAIMS:**

1. A method for enhancing sexual desire and responsiveness in a female individual, comprising administering to the individual a therapeutically effective amount of an androgenic agent on an as-needed basis without regular dosing within the context of a chronic dosage regimen.  
5
2. The method of claim 1, wherein the androgenic agent is contained within a pharmaceutical formulation.  
10
3. The method of claim 2, wherein the pharmaceutical formulation is comprised of an immediate release dosage form, and the androgenic agent is administered about 0.25 to 72 hours prior to anticipated sexual activity.
- 15 4. The method of claim 3, wherein the androgenic agent is administered about 0.5 to 48 hours prior to anticipated sexual activity.
5. The method of claim 4, wherein the androgenic agent is administered about 1 to 24 hours prior to anticipated sexual activity.  
20
6. The method of claim 5, wherein the androgenic agent is administered about 1 to 12 hours prior to anticipated sexual activity.
7. The method of claim 6, wherein the androgenic agent is administered about 1 to 4 hours prior to anticipated sexual activity.  
25
8. The method of claim 2, wherein the pharmaceutical formulation is comprised of a sustained release dosage form.
- 30 9. The method of claim 8, wherein following administration, the sustained release dosage form provides release of the androgenic agent over a drug delivery period in the range of about 4 to 72 hours.

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-45-

10. The method of claim 9, wherein the drug delivery period is in the range of about 4 to 48 hours.

5 11. The method of claim 10, wherein the drug delivery period is in the range of about 4 to 24 hours.

10 12. The method of claim 2 wherein the androgenic agent is selected from the group consisting of androsterone, androstenediol, androstenedione, ethylestrenol, oxandrolone, nandrolone, stanozolol, dromostanolone, testosterone, dehydroepiandrosterone, 4-dihydrotestosterone, methyl testosterone, testolactone, oxymetholone, fluoxymesterone, pharmacologically active salts and esters thereof, and combinations of any of the foregoing.

15 13. The method of claim 12, wherein the androgenic agent is selected from the group consisting of testosterone, 4-dihydrotestosterone, and pharmacologically active esters thereof.

20 14. The method of claim 13, wherein the androgenic agent is selected from the group consisting of testosterone and pharmacologically active esters thereof.

15. The method of claim 14, wherein the androgenic agent is testosterone.

25 16. The method of claim 14, wherein the androgenic agent is a pharmacologically active testosterone ester.

30 17. The method of claim 15, wherein the testosterone ester is selected from the group consisting of testosterone enanthate, propionate, cypionate, phenylacetate, acetate, buciclate, heptanoate, decanoate, undecanoate, caprate, isocaprate, and C<sub>4</sub>-C<sub>8</sub> alkyl-substituted cycloalkylcarboxylates.



WO 03/011301

PCT/US02/23847

-46-

18. The method of claim 17, wherein the testosterone ester is testosterone propionate, testosterone undecanoate, testosterone C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> alkyl-substituted cyclobutanecarboxylate, testosterone C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> alkyl-substituted cyclopentanecarboxylates, and testosterone C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub> alkyl-substituted cyclohexanecarboxylates.

5

19. The method of claim 12, wherein the androgenic agent is dehydroepiandrosterone.

20. The method of claim 12, wherein the therapeutically effective amount is in the range of about 1 µg to about 250 mg.

10

21. The method of claim 20, wherein the therapeutically effective amount is in the range of about 1 µg to about 150 mg.

22. The method of claim 21, wherein the therapeutically effective amount is in the range of about 10 µg to about 100 mg.

15

23. The method of claim 2, wherein the pharmaceutical formulation is administered to the patient's vulvar region and/or vagina.

20

24. The method of claim 23, wherein the therapeutically effective amount is in the range of about 1 µg to about 100 mg.

25. The method of claim 24, wherein the therapeutically effective amount is in the range of about 50 µg to about 50 mg.

25

26. The method of claim 25, wherein the therapeutically effective amount is in the range of about 1.0 mg to 25 mg.

27. The method of claim 23, wherein the pharmaceutical formulation is a topical formulation, and is administered to the patient's vulvar region.

30

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-47-

28. The method of claim 23, wherein the pharmaceutical formulation is suitable for vaginal administration and is administered vaginally.

29. The method of claim 1, wherein administration is transdermal, sublingual,  
5 intranasal, buccal, rectal, parenteral, or by inhalation.

30. The method of claim 2, wherein the pharmaceutical formulation comprises a unit dosage form.

10 31. The method of claim 1, further comprising administering a therapeutically effective amount of at least one additional active agent.

32. The method of claim 31, wherein the at least one additional active agent is administered with the androgenic agent.

15 33. The method of claim 31, wherein the at least one additional active agent is administered prior to administration of the androgenic agent.

20 34. The method of claim 31, wherein the at least one additional active agent is administered after administration of the androgenic agent.

35. The method of claim 31, wherein the at least one additional active agent is a vasoactive agent.

25 36. The method of claim 35, wherein the vasoactive agent is a vasodilator.

37. The method of claim 36, wherein the vasodilator is selected from the group consisting of vasoactive prostaglandins, endothelin-derived relaxation factors, vasoactive intestinal polypeptide agonists, smooth muscle relaxants, leukotriene inhibitors, and  
30 pharmacologically active salts, esters, prodrugs, and metabolites thereof, and combinations of any of the foregoing.

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-48-

38. The method of claim 37, wherein the vasodilator is a vasoactive prostaglandin.

39. The method of claim 37, wherein the vasoactive prostaglandin is selected from the group consisting of naturally occurring prostaglandins, semisynthetic prostaglandins, synthetic prostaglandins, and pharmaceutically acceptable, pharmacologically active salts, esters, amides, inclusion complexes, prodrugs, metabolites, and analogs thereof, and combinations of any of the foregoing.

40. The method of claim 39, wherein the vasoactive prostaglandin is selected from the group consisting of naturally occurring prostaglandins and hydrolyzable lower alkyl esters thereof.

41. The method of claim 40, wherein the vasoactive prostaglandin is selected from the group consisting of PGE<sub>0</sub>, PGE<sub>1</sub>, 19-hydroxy-PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, 19-hydroxy-PGE<sub>2</sub>, PGA<sub>1</sub>, 19-hydroxy-PGA<sub>1</sub>, PGA<sub>2</sub>, 19-hydroxy-PGA<sub>2</sub>, PGB<sub>1</sub>, 19-hydroxy-PGB<sub>1</sub>, PGB<sub>2</sub>, 19-hydroxy-PGB<sub>2</sub>, PGB<sub>3</sub>, PGD<sub>2</sub>, PGF<sub>1α</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PGE<sub>3</sub>, PGF<sub>3α</sub>, PGI<sub>2</sub>, and hydrolyzable lower alkyl esters thereof.

42. The method of claim 41, wherein the vasoactive prostaglandin is selected from the group consisting of PGE<sub>0</sub>, PGE<sub>1</sub>, PGE<sub>2</sub>, and the methyl, ethyl and isopropyl esters thereof.

43. The method of claim 38, wherein the vasoactive prostaglandin is selected from the group consisting of arboprostil, carbaprostacyclin, carboprost tromethamine, dinoprost tromethamine, dinoprostone, enprostil, iloprost, lipoprost, gemeprost, metenoprost, sulprostone, tiaprost, viprostil, viprostil methyl ester, 16,16-dimethyl-Δ<sup>2</sup>-PGE<sub>1</sub> methyl ester, 15-deoxy-16-hydroxy-16-methyl-PGE<sub>1</sub> methyl ester, 16,16-dimethyl-PGE<sub>1</sub>, 11-deoxy-15-methyl-PGE<sub>1</sub>, 16-methyl-18,18,19,19-tetrahydro-carbacyclin, 16(RS)-15-deoxy-16-hydroxy-16-methyl-PGE<sub>1</sub> methyl ester, (+)-4,5-didehydro-16-phenoxy-α-tetranor-PGE<sub>2</sub> methyl ester, 11-deoxy-11α,16,16-trimethyl-PGE<sub>2</sub>, (+)-11α,16α,16β-dihydroxy-1,9-dioxo-1-(hydroxymethyl)-16-methyl-trans-prostene, 9-chloro-16,16-dimethyl-PGE<sub>2</sub>, 16,16-dimethyl-PGE<sub>2</sub>, 15(S)-15-methyl-

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-49-

PGE<sub>2</sub>, 9-deoxy-9-methylene-16,16-dimethyl-PGE<sub>2</sub>, potassium salt, 19(R)-hydroxy-PGE<sub>2</sub>, 11-deoxy-16,16-dimethyl-PGE<sub>2</sub>, and combinations thereof.

44. The method of claim 38, wherein the therapeutically effective amount of the  
5 vasodilator is in the range of approximately 1 to 5000 µg.

45. The method of claim 44, wherein the therapeutically effective amount of the  
vasodilator is in the range of approximately 20 to 2000 µg.

10 46. The method of claim 31, wherein the additional active agent is selected from  
the group consisting of rho kinase inhibitors, melanocortin peptides, endothelin  
antagonists, growth factors and other peptidyl drugs; selective androgen receptor  
modulators (SARMs), neuropeptides, amino acids, serotonin agonists, serotonin  
antagonists, calcium channel blockers, potassium channel openers, potassium channel  
15 blockers, dopamine agonists, dopamine antagonists, non-androgenic steroids, and  
combinations thereof.

47. The method of claim 46, wherein the additional active agent is a dopamine  
agonist.  
20

48. The method of claim 47, wherein the dopamine agonist is selected from the  
group consisting of levodopa, bromocriptine, pergolide, apomorphine, piribedil,  
pramipexole, ropinirole, and combinations thereof.

25 49. A method for enhancing sexual desire and responsiveness in a female  
individual, comprising administering to the individual, approximately 0.25 to 72 hours  
prior to anticipated sexual activity, a therapeutically effective amount of an androgenic  
agent, followed by administration, approximately 0.25 to 24 hours prior to anticipated  
sexual activity, of a therapeutically effective amount of a prostaglandin.  
30

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-50-

50. A method for maintaining improving the tissue health of the female genitalia, comprising administering to a female individual, on an as-needed basis, a therapeutically effective amount of an androgenic agent.
- 5 51. A method for preventing vaginal atrophy, comprising administering to a female individual, on an as-needed basis, a therapeutically effective amount of an androgenic agent.
- 10 52. A method for preventing vaginal pain during sexual intercourse, comprising administering to a female individual suffering from dyspareunia a therapeutically effective amount of an androgenic agent, on an as-needed basis.
- 15 53. A method for alleviating vaginal itching and dryness, comprising administering to a female individual in need of such treatment a therapeutically effective amount of an androgenic agent, on an as-needed basis.
- 20 54. A method for enhancing sexual desire and responsiveness in a female individual, comprising administering an androgenic agent to the individual in an amount effective to provide a blood level of the agent or a metabolite thereof that approximates the blood level of the agent or a metabolite thereof during ovulation, wherein said administering is on an as-needed basis without regular dosing within the context of a chronic dosage regimen.
- 25 55. A pharmaceutical formulation for enhancing female sexual desire and responsiveness, comprising (a) approximately 1.0  $\mu\text{g}$  to 500 mg androgenic agent per gram of formulation, (b) a pharmaceutically acceptable carrier suitable for vaginal and/or vulvar administration and selected to provide immediate release of the androgenic agent from the formulation following application to the individual's vagina and/or vulvar area, such that the formulation may be effectively administered on an on-demand basis.
- 30

WO 03/011301

PCT/US02/23847

-51-

56. The formulation of claim 58 wherein the androgenic agent is selected from the group consisting of androsterone, androstenediol, androstenedione, ethylestrenol, oxandrolone, nandrolone phenpropionate, nandrolone, stanozolol, dromostanolone, testosterone, dehydroepiandrosterone, 4-dihydrotestosterone, methyl testosterone, 5 testolactone, oxymetholone, fluoxymesterone, pharmacologically active salts and esters thereof, and combinations of any of the foregoing.

57. The formulation of claim 56, wherein the androgenic agent is selected from the group consisting of testosterone, 4-dihydrotestosterone, and pharmacologically active 10 esters thereof.

58. The formulation of claim 57, wherein the androgenic agent is selected from the group consisting of testosterone and pharmacologically active esters thereof.

15 59. The formulation of claim 58, wherein the androgenic agent is testosterone.

60. The formulation of claim 58, wherein the androgenic agent is a pharmacologically active testosterone ester.

20 61. The formulation of claim 58, containing approximately 1.0  $\mu\text{g}$  to 150 mg androgenic agent per gram of formulation

62. A packaged kit for a female individual to use in enhancing sexual desire and responsiveness, comprising: a pharmaceutical formulation of an androgenic agent; a 25 container housing the pharmaceutical formulation during storage and prior to administration; and instructions for carrying out drug administration to enhance sexual desire and responsiveness, on an as-needed basis.

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US02/28847												
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : A61K 51/56 US CL : 514/178 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC														
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 514/178 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 Extra Sheet.														
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>														
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
Y	US 5,877,216 A (PLACE ET AL) 02 March 1999(02.02.99), column 8, lines 28-53.	1-62												
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.														
<table border="0"> <tr> <td>* Special categories of cited documents</td> <td>*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</td> </tr> <tr> <td>*A- document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</td> <td>*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</td> </tr> <tr> <td>*E- earlier document published on or after the international filing date</td> <td>*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 such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art</td> </tr> <tr> <td>*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 matter (as specified)</td> <td>*Z- document number of the same patent family</td> </tr> <tr> <td>*O- document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</td> <td></td> </tr> <tr> <td>*P- document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</td> <td></td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents	*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	*A- document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*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	*E- earlier document published on or after the international filing date	*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 such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art	*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 matter (as specified)	*Z- document number of the same patent family	*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	
* Special categories of cited documents	*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													
*A- document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	*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													
*E- earlier document published on or after the international filing date	*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 such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art													
*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 matter (as specified)	*Z- document number of the same patent family													
*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														
Date of the actual completion of the international search 10 SEPTEMBER 2002		Date of mailing of the international search report 22 OCT 2002												
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 805-8250		Authorized officer <i>John D. Roberts for</i> THEODORE J. CRIARES Telephone No. (703) 808-1235												

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1998)\*

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US02/28847

## B. FIELDS SEARCHED

Electronic data bases consulted (Name of data base and where practicable terms used):

STN

search terms: andnandroloneand androstenediol and sexual dysfunction



## フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>7</sup>	F I	テーマコード(参考)
A 6 1 K 31/5575	A 6 1 K 31/5575	
A 6 1 K 31/5578	A 6 1 K 31/5578	
A 6 1 K 31/5585	A 6 1 K 31/5585	
A 6 1 K 31/568	A 6 1 K 31/568	
A 6 1 K 31/5685	A 6 1 K 31/5685	
A 6 1 K 31/569	A 6 1 K 31/569	
A 6 1 K 31/58	A 6 1 K 31/58	
A 6 1 K 31/585	A 6 1 K 31/585	
A 6 1 K 45/06	A 6 1 K 45/06	
A 6 1 P 5/26	A 6 1 P 5/26	
A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 9/08	A 6 1 P 9/08	
A 6 1 P 15/10	A 6 1 P 15/10	
A 6 1 P 21/02	A 6 1 P 21/02	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 1 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,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SK,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,N O,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 タム, ピーター ワイ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 0 6 1, レッドウッド シティ, ウェンブリー コー  
ト 4 0 4

F ターム(参考) 4C084 AA17 AA19 AA20 MA02 MA56 NA06 NA14 ZA36 ZA39 ZA81  
ZA94 ZC10 ZC20 ZC41 ZC42 ZC75  
4C086 AA01 AA02 BC13 CB22 CB23 DA08 DA09 DA12 DA13 MA01  
MA02 MA04 MA10 MA56 NA05 NA14 ZA36 ZA39 ZA81 ZA94  
ZC10 ZC20 ZC41 ZC42 ZC75  
4C206 AA01 AA02 FA53 KA01 MA01 MA02 MA04 MA10 MA17 MA20  
MA21 MA76 NA06 NA14 ZA36 ZA39 ZA81 ZA94 ZC10 ZC20  
ZC41 ZC42 ZC75