



(19)대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) 。 Int. Cl. A61K 31/138 (2006.01)	(45) 공고일자 (11) 등록번호 (24) 등록일자	2007년05월21일 10-0719977 2007년05월14일
--	-------------------------------------	--

(21) 출원번호	10-2002-7002870	(65) 공개번호	10-2002-0025252
(22) 출원일자	2002년03월02일	(43) 공개일자	2002년04월03일
심사청구일자	2005년08월22일		
번역문 제출일자	2002년03월02일		
(86) 국제출원번호	PCT/US2000/020788	(87) 국제공개번호	WO 2001/17521
국제출원일자	2000년08월22일	국제공개일자	2001년03월15일

(81) 지정국

국내특허 : 알바니아, 아르메니아, 오스트리아, 오스트레일리아, 아제르바이잔, 보스니아 헤르체고비나, 바베이도스, 불가리아, 브라질, 벨라루스, 캐나다, 스위스, 중국, 쿠바, 체코, 독일, 덴마크, 에스토니아, 스페인, 핀란드, 영국, 그루지야, 헝가리, 이스라엘, 아이슬란드, 일본, 케냐, 키르기스스탄, 북한, 대한민국, 카자흐스탄, 세인트루시아, 스리랑카, 리베이라, 레소토, 리투아니아, 룩셈부르크, 라트비아, 몰도바, 마다가스카르, 마케도니아공화국, 몽고, 말라위, 멕시코, 노르웨이, 뉴질랜드, 슬로베니아, 슬로바키아, 타지키스탄, 투르크멘, 터키, 트리니다드토바고, 우크라이나, 우간다, 미국, 우즈베키스탄, 베트남, 폴란드, 포르투갈, 루마니아, 러시아, 수단, 스웨덴, 싱가포르, 아랍에미리트, 안티구와바부다, 코스타리카, 도미니카, 알제리, 모로코, 탄자니아, 남아프리카, 벨리제, 모잠비크, 그라나다, 가나, 감비아, 크로아티아, 인도네시아, 인도, 시에라리온, 세르비아 앤 몬테네그로, 짐바브웨,

AP ARIPO특허 : 케냐, 레소토, 말라위, 수단, 스와질랜드, 우간다, 시에라리온, 가나, 감비아, 짐바브웨, 모잠비크, 탄자니아,

EA 유라시아특허 : 아르메니아, 아제르바이잔, 벨라루스, 키르기스스탄, 카자흐스탄, 몰도바, 러시아, 타지키스탄, 투르크멘,

EP 유럽특허 : 오스트리아, 벨기에, 스위스, 독일, 덴마크, 스페인, 프랑스, 영국, 그리스, 아일랜드, 이탈리아, 룩셈부르크, 모나코, 네덜란드, 포르투갈, 스웨덴, 핀란드, 사이프러스,

OA OAPI특허 : 부르키나파소, 베닌, 중앙아프리카, 콩고, 코트디부아르, 카메룬, 가봉, 기니, 말리, 모리타니, 니제르, 세네갈, 차드, 토고, 기니 비사우,

(30) 우선권주장 60/152,435 1999년09월03일 미국(US)

(73) 특허권자 에이피비아이 홀딩스, 엘엘씨
미국 노쓰캐롤라이나 윌밍톤 사우쓰 17썸 스트리트 3151

(72) 발명자 토르,칼,부르스
미국27560노쓰캐롤라이나주모리스빌드레이모어웨이109

(74) 대리인 주성민
김영

(56) 선행기술조사문헌 US 5597826 US 5672612

심사관 : 이민정

전체 청구항 수 : 총 11 항

(54) 성기능 장애 치료를 위하여 효과 발현이 신속한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 사용하는 방법

(57) 요약

치료를 필요로 하는 환자에게 성행위 조금 전에 치료적 유효량의 효과발현이 신속한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 필요에 따라(on an as-needed basis) 투여하여 조루증과 같은 성기능 장애를 예방, 치료 또는 관리하는 방법.

대표도

도 2

특허청구의 범위

청구항 1.

삭제

청구항 2.

삭제

청구항 3.

삭제

청구항 4.

삭제

청구항 5.

삭제

청구항 6.

삭제

청구항 7.

삭제

청구항 8.

삭제

청구항 9.

삭제

청구항 10.

삭제

청구항 11.
삭제

청구항 12.
삭제

청구항 13.
삭제

청구항 14.
삭제

청구항 15.
삭제

청구항 16.
삭제

청구항 17.
삭제

청구항 18.
삭제

청구항 19.
삭제

청구항 20.
삭제

청구항 21.
삭제

청구항 22.
삭제

청구항 23.
삭제

청구항 24.
삭제

청구항 25.
삭제

청구항 26.
삭제

청구항 27.
삭제

청구항 28.

삭제

청구항 29.

삭제

청구항 30.

삭제

청구항 31.

삭제

청구항 32.

삭제

청구항 33.

삭제

청구항 34.

치료적 유효량의 다폭세틴 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 치료를 필요로 하는 포유동물에게 필요할 때 마다(on an as-needed basis) 투여하여 상기 포유동물의 조루증을 치료 또는 관리하기 위한 약학 조성물.

청구항 35.

제34항에 있어서, 상기 포유동물이 인간 남성인 약학 조성물.

청구항 36.

삭제

청구항 37.

삭제

청구항 38.

제34항에 있어서, 다폭세틴이 성행위 직전 내지 12시간 전에 투여되는 것인 약학 조성물.

청구항 39.

제34항에 있어서, 다폭세틴이 성행위 직전 내지 8시간 전에 투여되는 것인 약학 조성물.

청구항 40.

제34항에 있어서, 다폭세틴이 성행위 직전 내지 4시간 전에 투여되는 것인 약학 조성물.

청구항 41.

제34항에 있어서, 다폭세틴이 성행위 직전 내지 3시간 전에 투여되는 것인 약학 조성물.

청구항 42.

제34항에 있어서, 다폭세틴이 성행위 직전에 투여되는 것인 약학 조성물.

청구항 43.

삭제

청구항 44.

삭제

청구항 45.

삭제

청구항 46.

삭제

청구항 47.

삭제

청구항 48.

삭제

청구항 49.

삭제

청구항 50.

삭제

청구항 51.

0.01mg 내지 200mg의 다폭세틴 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 인간 남성에게 성행위 직전 내지 4시간 전에 경구 투여하여 인간 남성의 조루증을 치료하기 위한 약학 조성물.

청구항 52.

0.01mg 내지 200mg의 다폭세틴 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 인간 남성에게 성행위 직전 내지 3시간 전에 경구 투여하여 인간 남성의 조루증을 치료하기 위한 약학 조성물.

청구항 53.

0.01mg 내지 200mg의 다폭세틴 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 인간 남성에게 성행위 30분 전 내지 3시간 전에 경구 투여하여 인간 남성의 조루증을 치료하기 위한 약학 조성물.

청구항 54.

0.01mg 내지 200mg의 다록세틴 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함하는, 인간 남성에게 성행위 직전에 경구 투여하여 인간 남성의 조루증을 치료하기 위한 약학 조성물.

명세서

기술분야

본 발명은 치료적 유효량의 효과발현이 신속한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 성행위 조금전에 필요할 때마다(on an as-needed basis) 투여하여 포유동물의 성기능 장애, 특히 인간의 조루증을 예방, 치료 또는 관리하는 방법에 관한 것이다.

배경기술

정상적 발기는 일반적으로 신경계로 유발되고 음경 및 그의 공급 동맥에서 혈관 확장 및 평활근 이완을 포함하는, 음경에서의 공동작용 혈관 현상의 결과로서 일어난다. 동맥유입로는 음경해면체의 물질의 확대를 일으킨다. 정맥유출로는 이러한 확대에 의하여 막히게 되고, 음경 내의 혈압이 음경을 일반적으로 단단하게 하는데 충분한 높은 혈압으로 유지하게 된다. 회음부의 근육은 또한 음경을 단단하게 하고 이를 유지하는 것을 돕는다. 발기는 성에 대한 생각 또는 환상에 의하여 신경계의 중추신경에 의하여 유도될 수도 있으며, 일반적으로 반사 기전에 의하여 국부적으로 강화된다. 여성의 발기 기전은 음핵에 대하여 이와 실질적으로 유사하다. 그러나, 남성에게서 사정은 대체로 오르가즘과 함께 일어난다.

그러나, 조루증은 가장 일반적인 성적 불만사항 중 하나이다. 이것은 남성의 30 내지 40퍼센트에 달하는 남성, 즉 약 3천6백만의 미국 남성에게 영향을 주고 있는 것으로 평가된다{문헌 [Med. Aspects Hum. Sexuality, 14:1168-76 (1980)] (Derogatis, L.R.); [Engl. J. Med., 299:111-115 (1978)](Frank E., 등); [Fam. Pract. Res. J., 7(3):122-134 (1988)] (Schein, M., 등) 참조}. 조루증은 성교 전, 성교 시, 성교 직후 및 그것을 바라기 전에 최소의 성적 자극으로 지속적으로 또는 되풀이하여 일어나는 사정을 의미한다. 원하는 것보다 이르게 일어나는 그러한 사정은 종종 실망스러우며, 발기장애, 여성의 성불감증, 낮은 성적 욕구 및 성적 혐오를 포함하는 기타 성기능 장애를 가져올 수 있다{문헌 [Br. J. Psychiat., 152:629-631 (1988)](Rust J., 등)}. 세만스(Semans) 정지 연습, 마스터스 및 존슨(Masters and Johnson)의 정지-압박법 또는 카플란(Kaplan)의 정지-시작법과 같은 행동요법이 조루증 치료를 위한 기준으로 간주된다{문헌 ["Premature Ejaculation", Diagnosis and Management of Male Sexual Dysfunction, Edited by J.J. Mulcahy, New York, NY, Igaku-Shoin, (1997) Chapter 11, pages 196-203](Seftel, A.D., Althof, S.E.)}. 이러한 방법들이 무해하고, 일반적으로 통증이 없고 60 내지 95%의 비율로 성공적이지만(문헌 [Behav. Res. Ther., 24:377 (1986)](Seftel; Hawton, K., 등)), 상기 방법들은 상대의 협조를 요구하며, 개선이 일시적이다{문헌 [Brit. Med. J., 1:1575 (1976)](Bancroft, J. 및 Coles, L.) 및 [Arch. Sex. Behav., 14:467 (1985)](De Amicus, L.A., 등)}.

조루증은 드물게 육체적 원인을 가지지만, 전립선염 또는 신경계 장애를 포함할 수 있다. 치료는 플루옥세틴, 파록세틴 또는 세르트랄린과 같은 특정 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 포함할 수 있다{문헌 [Merck Manual of Medical Information at 421-422, Home Edition, Merck Research Laboratories (1997)]; 미국특허 제5,597,826호(sertraline), 동 제5,276,042호(paroxetine) 및 동 제5,151,448호(floxetine) 참조}. 사정 지연이 심리적 및(또는) 인식 기전에 의해 영향을 받지만, 육체적 요인도 포함된다{문헌 [Psychiatr. Clin. N. Amer., 18(1):85-94 (1995)](Althof, S.E.); [J. Sex. Marital. Ther., 19:189 (1993)](Rowland, D.L., 등) 참조}. 사정은 음경에 대한 감각성 입력(sensory input)에 의해 자극되고 정액 방출 및 만출을 일으키는 평활근 및 횡문근 수축으로 종결되는 신경 반사를 통해 부분적으로 매개된다. 세그레이브즈(Segraves)는 증가된 세로토닌성 활성화가 오르가즘 억제와 관련될 수 있다고 가정하고(문헌 [Arch. Gen. Psychiatry., 46:275-284 (1989)]), 사정이 알파₁-수용체 활성화에 의해, 아마 말초 수준에서 콜린성 섬유가 조절 역할을 하면서, 매개되는 것으로 보인다고 보고하고 있다. 사정에서 세로토닌성 시스템은 뇌 또는 척수의 수준에서 관여할 수 있다.

몇몇 정신의학 약물이 사정 억제의 부작용을 갖는 것으로 보고된 바 있다. 따라서, 삼환계 항우울제 또는 특정 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 약물을 이용한 조루증을 위한 경구 약물 요법은 행동요법에 대한 대안으로서 연구되고 있다(예를 들어, 문헌 [Merck Manual of Medical Information at 421-422, Home Edition, Merck Research Laboratories (1997)] 참조). 오피라벨 및 대조된 연구들은 이 화합물들이 조루증을 갖는 피험자에게서 부작용을 피하면서 질내 사정 지연을 효과적으로 증가시킴을 보고하고 있다.

예를 들어, 미국특허 제5,672,612호는 조루증의 치료제로서 사용하기 위한 비정질 파록세틴 염산염-에탄올 복합물을 개시하고 있다. 이 참조문헌은 또한 대체로 항우울제와 관련된 지연되고 완전 폐지된 사정을 포함하는 성기능 장애가 수많은 경우의 보고서, 연구 및 기사의 대상이었음을 보고하고 있다. SSRI 항우울제는, 비록 클로로디아제폭시드(LIBRIUM(등록상표)) 및 디아제팜(VALIUM(등록상표))과 같은 기타 항-우울 약물이 조루증 치료에 적합하지 않지만, 조루증을 갖는 환자에게서, 특히 실패한 심리 치료의 경우에 안전한 치료 옵션으로 보인다. 문헌 [Clin. Neuropharmacology, 20(5):466-471 (1997) (treatment of premature ejaculation with fluoxetine)] 및 [Clin. Neuropharmacology, 20(3):210-214 (mianserin for treatment of sexual dysfunction induced by SSRIs)]을 참조하라.

미국특허 제5,151,448호는 조루증 치료를 위하여 1일 약 5mg 내지 약 80mg, 바람직하게는 약 20mg의 양으로, 플루옥세틴의 장기적 투여, 바람직하게는 경구 투여를 개시한다. 상기 조성물은 약 3달 이상, 바람직하게는 약 6달 이상의 기간 동안 투여된다. 일부 예에서, 환자가 성적으로 활동적 상태를 유지하는 한 플루옥세틴이 장기적으로 투여된다.

미국특허 제5,276,042호는 조루증 치료를 위하여 1일 약 3mg 내지 약 30mg, 바람직하게는 약 10mg의 양으로, 파록세틴의 장기적 투여, 바람직하게는 경구 투여를 개시한다. 상기 조성물은 약 3달 이상, 바람직하게는 약 6달 이상의 기간 동안 투여된다. 일부 예에서, 환자가 성적으로 활동적 상태를 유지하는 한 파록세틴이 장기적으로 투여된다.

미국특허 제 5,597,826호는 세르트랄린의 투여 및 세로토닌 1(5-HT₁) 수용체의 작용제 또는 길항제 및 조루증과 같은 성기능 장애를 포함하는 다수의 질병들로부터 선택된 증상을 치료 또는 예방하기 위한 상기 조성물의 용도를 개시하고 있다. 이들 조성물은 매일 투여되도록, 예를 들어, 1일 1 내지 4회 투여하는 것으로 개시되어 있다.

맥마혼(McMahon)은 조루증을 갖는 37명의 성적 능력이 있는 남성을 무작위 대조 단일 맹검 교차 시험(controlled randomized single blind crossover trial)에서 50mg의 경구 세르트랄린 및 위약(placebo)으로 치료하였다. 활성 약물로의 예비치료 수준에 대하여 사정 지연의 증가를 달성한 29명의 환자에게서 장기적 오픈라벨 치료를 지속하였다(문헌 [J. Urology, 159(6): 1935-1938 (1998)](McMahon)). 맥마혼은 몇몇 환자가 수개월간의 장기적 치료 후 그 조절을 유지하면서, 세르트랄린이 1 내지 2주 후 조루증에 대한 경구 치료에 유용하고 잘 들었다고 결론지었다.

미국특허 제5,770,606호 및 제5,624,677호는 환자에게서 동정될 수 있고 1mL 당 약 5.5 나노그램 이하의 혈장 농도를 유지하도록 아포모르핀 제형의 설하 투여에 의하여 실질적으로 바람직하지 않은 부작용 없이 치료될 수 있는 정신적 발기불능 또는 발기 장애를 개시한다.

특정 선택적 세로토닌 재흡수 억제제는 다양한 징후에 유용한 것으로 보고되고 있다. 예를 들어, 미국특허 제5,135,947호는 비만, 우울, 알코올 중독, 통증, 기억 손상, 불안, 흡연 등을 포함하는 포유동물에게서 세로토닌의 감소된 신경전달과 관련된 다양한 질병을 치료하기 위하여 1-페닐-3-나프탈레닐옥시프로판아민을 사용하는 방법 및 이 화합물을 개시한다.

상기 논의된 참조문헌들은 주로 조루증의 치료를 위한 치료제의 장기 투여에 관한 것이지만, 필요에 따른 투여를 논하지는 않는다. 상기 논의된 바와 같이, 조루증의 치료는 사정을 지연시키기 위해 플루옥세틴, 파록세틴 또는 세르트랄린과 같은 특정 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 투여하는 것을 포함한다. 이러한 형태의 약물은 신체의 세로토닌의 양을 증가시켜 작용하며 매일 투여될 수 있다(문헌 [Merck Manual of Medical Information at 421-422, Home Edition, Merck Research Laboratories (1997)]).

파이크(Paick) 등은 최근에 세르트랄린 정제로의 자가요법을 장기 투여에 이은 성교일에 필요에 따른(as-needed) 투여에 의해 조사하였음을 보고하였다(문헌 [J. Urology, 159(S5):241 (June, 1998)](Paick, J.S., 등)).

이 연구는 6주간 24명의 남성에게 대하여 행하여졌으며, 저자는 조루증 치료에서 2주간 50mg의 투여량을 투여한 다음 오후 5시에 필요에 따라 세르트랄린 50mg 또는 100mg을 자가요법에 의하여 투여하였다고 보고하고 있다. 저자는 상기 요법이 발기 부전의 치료에서 자가 주사 요법처럼 매력적인 방법이 될 수 있다고 결론짓고 있다.

문헌[J. Urol., 161, 1826-1839(1999)](McMahon 및 Touma)는 조루증을 가지고 있는 26명의 환자에게서 성교 3 내지 4시간 전에 20mg의 파록세틴 정제를 prn(필요할 때 마다) 투여하면 통계적으로 파록세틴 투여 2주 내지 4주에 상당한 사정 지연 증가를 가져오며, 이것은 1 내지 2주의 파록세틴의 "전처리 투여(priming dose)"가 요구됨을 나타내고 있다는 것을 보여준다. 성교의 빈도가 prn 파록세틴 요법 3주 후에 상당히 증가하였다.

후속 논문으로, 문헌[International J. Impotence Research, 11, 241-246 (1999)](McMahon 및 Touma)는 20mg prn 파록세틴 요법이 환자들 중 오직 42%에게만 사정 지연을 향상시켰고, 사정의 증가는 치료 4주 후에만 통계적으로 유의성 있는 것으로 보고되며, 이것은 다시 파록세틴의 "전처리 투여"에 대한 필요성을 나타냄을 보여주었다. 또한, 초기에 파록세틴의 지속 투여로 사정 지연 개선을 나타낸 환자들 중 37%가 prn 투여로 변경 후 효험을 상실하였다. 유사하게, 문헌[J. Urol., 163(S4), 197 (2000)](Salem 등)는 초기에 플루옥세틴의 지속 투여로 사정 지연에서 효험을 보인 환자의 100%가 prn 투여로 변경 후 효험을 상실했음을 보여주었다.

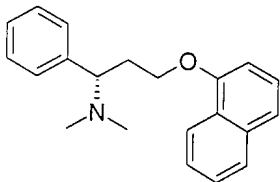
조루증의 적절한 치료는 단지 조기 사정을 억제하는 것이 아니라 환자의 사정 시기에 대한 조절력이 증가하도록 하는 것을 확보하는 것을 포함한다. 또한, 조루증 치료를 위한 가능한 옵션은 대체로 적절한 혈장 농도를 유지하도록 매일 투여하는 것을 요구한다. 통상적인 SSRI 및 관련 화합물의 상기 요법을 위한 매일 또는 장기 사용은 상기 화합물의 다량 또는 지속 투여로 예상되는 역효과를 가져올 수 있다. 또한, 통상적 SSRI의 장기 또는 매일 투여는 환자에게 부담이 되는 요구사항이다. 나아가, 통상적 SSRI와 관련된 투여 시간으로부터 성행위를 하는 시간까지의 지연 기간은 환자가 다루어야 하는 또 다른 장애물이다. 마지막으로, 약물의 단독 또는 첫번째 투여의 경우 약물로부터 효험이 나타나지 않는 것도 부담이다. 따라서 성기능 장애 치료를 위한 화합물 및 방법을 발견하는 것, 특히 사정 시기에 대한 증가된 조절력을 제공하는 것이 바람직하다. 특히, 성기능 장애 요법의 투여를 위한 현행 프로토콜과 관련한 역효과를 감소시키거나 회피하면서 성기능 장애를 예방, 치료 또는 관리하는 유리한 치료적 효과를 달성하는 것이 바람직하다. 특히, 환자로 하여금 1회 또는 첫번째 투여 이후에 성교 시기에 맞춰 약물 요법을 조정하도록 하기 위하여, 직전 내지 4시간 전에 필요에 따라 약물 요법을 시행한 후 편리한 시간 테두리 내에서 최대의 치료적 반응을 지속적으로 달성하는 것이 바람직하다.

발명의 상세한 설명

본 발명은 성기능 장애를 예방, 치료 및 관리하기 위해 필요할 때 마다 하는(pro re nata) 투여(본 명세서에서 "prn 투여"라 함)로서 알려진 필요에 따른 투여를 이용하는 화합물 및 방법을 포함한다. 이론에 의해 구속되기를 바라지 않지만, 이러한 방법 및 화합물들은 하기 행위 중 하나 이상을 수행함에 의한 요법을 제공한다: 포유동물에게서 모노아민의 효과를 증가시키는 것, 포유동물에게서 세로토닌을 증가시키는 것, 또는 포유동물에게서 신경 말단부 내로 세로토닌의 재흡수를 억제 또는 회피하는 것. prn 투여는 치료제의 장기 요법으로 일어날 수 있는 역효과를 감소시키고(시키거나) 회피한다. 따라서, 성기능 장애의 예방, 치료 또는 관리 방법은 치료를 필요로 하는 환자의 예상되는 성행위 직전 내지 약 12시간 전에 환자에게 본 발명에 따른 활성 제제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 포함한다. 바람직하게는 상기 활성 제제의 치료적 유효량은 치료를 필요로 하는 환자의 예상되는 성행위 직전 내지 약 10시간 전에 환자에게 투여되며, 더 바람직하게는 예상되는 성행위 직전 내지 약 8시간 전에, 가장 바람직하게는 예상되는 성행위 직전 내지 약 4시간 전에 투여된다. 또한, 상기 활성 제제의 치료적 유효량은 치료를 필요로 하는 환자의 예상되는 성행위 직전에 투여될 수 있다. 따라서, 본 발명은 예상되는 성행위 전에 활성 제제의 장기 투여 또는 매일 투여의 필요성을 없앤다.

대체로, 환자는 개, 말, 쥐, 생쥐 또는 인간과 같은 포유동물이지만, 특히 인간을 뜻한다. 바람직한 실시태양에서, 상기 인간은 조루증과 같은 성기능 장애의 위험에 처해있거나 성기능 장애를 갖고 있는 남성이다.

본 발명의 한 실시태양은 효과발현이 신속한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제의 치료적 유효량을 치료를 필요로 하는 포유동물에게 필요에 따라 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 성기능 장애를 치료 또는 관리하는 방법이다. 효과발현이 신속한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제의 한 예가 다폭세틴 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이다. 본 명세서에서 사용된 용어 "다폭세틴(dapoxetine)"은 하기 화학식의 화합물을 말한다:



이것은 또한 (S)-(+)-N,N-디메틸-1-페닐-3-(1-나프탈레닐옥시)-프로판아민 또는 (S)-(+)-N,N-디메틸- α -[2-(1-나프탈레닐옥시)에틸]-벤젠메탄아민이라고도 한다. 본 발명의 방법이 유리염기인 다폭세틴 또는 염산염과 같은 그의 약학적으로 허용가능한 염으로서의 다폭세틴과 같은 효과발현이 신속한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제의 투여를 포함한다는 것을 당업자라면 이해할 것이다.

실시태양은 다폭세틴 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 단일 유닛 제형(dosage form)을 이용하여 상기 장애들의 치료, 예방 및(또는) 관리를 포함하는 것이 바람직하다. 다폭세틴 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 투여하는 방법은 또한 조루증과 같은 성기능 장애의 치료, 예방 또는 관리를 위해 통상적인 선택적 세로토닌 재흡수 억제제(본 명세서에서 사용된 용어 "SSRI"는 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 말함)와 같은 추가의 치료제와 배합하는 것도 유용하다. 본 발명은 다폭세틴을 이용한 성기능 장애 및 그의 증상의 치료, 예방 및(또는) 관리를 포함한다. 본 발명은 바람직하게는 다폭세틴 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 함유하는 단일 유닛 제형을 이용한 상기 장애들의 치료, 예방 및(또는) 관리를 포함한다. 그러나, 또 다른 SSRI와 같은 추가의 치료제 및 본 발명의 조성물의 별도 투여에 의한 배합 요법도 고려된다는 것을 인식해야 한다. 본 명세서에서 기술된 방법 및 조성물은 다폭세틴 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염이 없는 파록세틴, 플루옥세틴, 벤라팍신, 플루복사민 또는 세르트랄린을 포함하는 선행기술 방법 및 조성물에 대하여 더 우수하거나 개선된 치료법을 제공한다고 생각된다.

본 발명은 나아가 효과발현이 신속한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제의 치료적 유효량을 치료를 필요로 하는 포유동물에게 필요에 따라 투여하는 것을 포함하는 포유동물의 성기능 장애를 치료 또는 관리하는 방법을 제공한다.

본 발명은 환자의 성행위와 관련하여 언제 효과발현이 신속한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제의 치료적 유효량을 취할 것인가에 관한 시기의 유연성 개선을 제공하고, 따라서 투약 스케줄의 개선을 제공한다.

본 발명은 다폭세틴으로의 prn 투여의 경우 사정 지연 개선이 바로 첫번째 투여 후 또는 1회 투여 후 일어난다는 점에서, 다폭세틴으로의 prn 투여시 파록세틴, 플루옥세틴 및 세르트랄린과 같은 효과발현이 신속하지 않은 SSRI로의 prn 투여 또는 지속 투여에서는 기대하지 못한 이점도 제공한다.

본 발명은 또한 그 자신이 중증이거나(표 13a 및 13b 참조) 중등도(표 14a 및 14b 참조)라고 생각하는 환자 및 기준선 사정 지연이 1분 미만(표 10a 및 10b 참조) 또는 2분 미만(표 11a 및 11b 참조)인 환자와 같은 모든 범위의 조루증 환자를 치료하기 위하여 prn 투여된 SSRI, 바람직하게는 다폭세틴의 능력 개선을 보여준다. 다폭세틴은 또한 기준선 지연이 1분 이상(표 16a 및 16b 참조) 또는 2분 이상(표 15a 및 15b 참조)인 환자에게서 사정 지연을 증가시킨다. 이러한 뒷 부분의 데이터는 효과발현이 신속한 SSRI의 투여가 조루증 자체로 고생하지는 않지만, 여전히 사정의 연장을 원하는 남성에게 이로울 것이라는 것을 입증한다.

본 발명은 상기 약물의 짧은 반감기를 보임을 통해 매일 투여될 경우 약물의 축적을 일으킴 없이 효과발현이 신속한 SSRI의 치료적으로 유효한 양을 투여할 수 있는 추가의 이점을 제공한다. 짧은 반감기를 갖는 효과발현이 신속한 SSRI의 한 예가 다폭세틴이다.

본 발명은 현재 이용가능한 성기능 장애 치료에 비하여 전반적 치료 개선을 제공한다.

또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 성기능 장애의 치료 또는 관리를 위한 약제의 제조를 위한 효과발현이 신속한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 필요에 따른(on an as-needed basis) 용도를 제공한다.

또 다른 양태에 따르면, 본 발명은 성기능 장애 치료 또는 관리를 위한 효과 발현이 신속한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 또는 약학적으로 허용가능한 그의 염의 필요에 따른 용도를 제공한다.

본 발명은 또한 포장재 및 상기 포장재 내에 함유된 약제를 포함하는 제품을 제공하는데, 여기서 상기 약제는 남성에게서 조루증을 치료하는데 효과적이며, 상기 포장재는 상기 약제가 남성에게서 조루증을 치료하는데 사용될 수 있다는 것을 가리키는 라벨을 포함하고, 상기 약제는 효과발현이 신속한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

본 발명은 치료적 유효량의 효과발현이 신속한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 필요에 따라 투여하여 치료를 필요로 하는 포유동물의 성기능 장애를 예방, 치료 또는 관리하는 방법을 포함한다. 효과발현이 신속한 재흡수 억제제를 포유동물에게 투여하여, 예를 들어 모노아민의 효과를 증가시키고, 세로토닌의 효과를 증가 또는 개선시키고(시키거나) 신경말단으로의 세로토닌의 재흡수를 억제 또는 회피한다. 특히, 본 발명은 치료적 유효량의 효과발현이 신속한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 치료를 필요로 하는 인간에게 필요에 따라 투여하여 성기능 장애를 예방, 치료 또는 관리하는 방법 및 화합물을 포함한다. 본 발명의 적합한 효과발현이 신속한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제는 다폭세틴이다. 본 발명은 하기에서 더 상세히 논의된다. 기술의 명료성을 위하여,

본 발명의 경우 효과발현이 신속한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제의 용도를 증명하기 위해 다폭세틴의 특정 예를 본 명세서에서 사용한다. 본 발명은 또한 단기작용 선택적 세로토닌 재흡수 억제제인 효과발현이 신속한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제를 포함한다.

본 발명은 다폭세틴, 특히 (a) (±)-N,N-디메틸-1-페닐-3-(1-나프탈레닐옥시)-프로판아민 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염; (b) (S)-(+)-N,N-디메틸-1-페닐-3-(1-나프탈레닐옥시)-프로판아민 (다폭세틴) 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염; 및 (c) (R)-(-)-N,N-디메틸-1-페닐-3-(1-나프탈레닐옥시)-프로판아민 또는 그의 약학적으로 허용 가능한 염뿐만 아니라 그의 임의의 활성 대사산물의 용도를 포함한다. 특히, 상기 활성 대사산물은 모노-데스메틸 다폭세틴 및 디-데스메틸 다폭세틴을 포함하지만, 이에 한하지 않는다. 대체로, 투여되는 화합물은 이러한 다른 형태중 하나만을 포함하지만, 다양한 양으로 1종 이상을 포함할 수 있다.

본 명세서에서 사용된 용어 "Me", "Et", "Pr", "EtOAc", "THF" 및 "DMF"는 각각 메틸, 에틸, 프로필, 에틸 아세테이트, 테트라히드로푸란 및 디메틸포름아미드를 말한다.

본 명세서에서 사용된 용어 "성행위"는 환자가 조루증과 같은 성기능 장애를 회피하기를 바라는 성적 자극을 포함하는 행위를 말한다. 성행위의 예에는 자위, 성교 등이 있다. 성교가 바람직하다.

본 명세서에서 사용된 용어 "성적 자극"은 성기관의 충혈을 말한다. 성기관의 예는 음경 및 음핵이다.

본 명세서에서 사용된 용어 "충혈"은 성기관에서 혈류의 증가를 말한다.

본 명세서에서 사용된 용어 "성교"는 삽입과 같은, 1 이상의 사람의 성기를 포함하는 개인들 간의 육체적 자극을 말한다.

본 명세서에서 사용된 용어 "삽입"은 음경의 구멍안으로의 삽입 또는 삽입기간을 말한다. 구멍의 한 예가 질이다.

본 명세서에서 사용된 용어 "효과발현이 신속한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제"는 최고혈청농도 도달 시간(T_{max})이 꾸준히 약 4시간 미만인 약력학 프로파일을 갖는 약물을 말한다. 별법적 실시태양에서, "효과발현이 신속한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제"는 T_{max}가 꾸준히 약 3시간 미만 또는 약 2시간 미만인 약력학적 프로파일을 갖는 약물을 말한다. 다폭세틴이 효과발현이 신속한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제의 예이다.

본 명세서에서 사용된 용어 "단기작용 선택적 세로토닌 재흡수 억제제"는 반감기(T_{1/2})가 약 20시간 미만인 약력학적 프로파일을 갖는 약물을 말한다. 별법적 실시태양에서, "단기작용 선택적 세로토닌 재흡수 억제제"는 T_{1/2}가 약 13시간 미만 또는 약 7시간 미만인 약력학적 프로파일을 갖는 약물을 말한다.

본 명세서에서 사용된 용어 "라세미"는 한 화합물의 (R) 및 (S) 에난티오머의 혼합물을 의미하며, 여기서 (R) 및 (S) 에난티오머는 대략적으로 1:1 비율로 존재한다.

본 명세서에서 사용된 용어 "그의 (R) 입체이성질체가 실질적으로 없는"은 예를 들어 상기 화합물이 그의 (R) 입체이성질체에 비하여 상당히 큰 비율로 다폭세틴을 함유하는 화합물을 의미한다. 본 발명의 바람직한 실시태양에서, 상기 화합물은 다폭세틴 약 90중량% 이상 및 그의 (R) 입체이성질체 약 10 중량% 이하를 함유한다. 본 발명의 더 바람직한 실시태양에서, 용어 "그의 (R) 입체이성질체가 실질적으로 없는"은 상기 화합물이 다폭세틴 약 95 중량% 이상 및 그의 (R) 입체이성질체 약 5 중량% 이하를 함유하는 것을 의미한다. 가장 바람직한 실시태양에서는, 용어 "그의 (R) 입체이성질체가 실질적으로 없는"은 상기 화합물이 다폭세틴 약 99 중량% 이상 및 그의 (R) 입체이성질체 약 1 중량% 이하를 함유하는 것을 의미한다. 특히 가장 바람직한 실시태양에서는, 용어 "그의 (R) 입체이성질체가 실질적으로 없는"은 상기 화합물이 거의 100 중량%의 다폭세틴을 함유하는 것을 의미한다.

본 명세서에서 사용된 용어 "그의 (S) 입체이성질체가 실질적으로 없는"은 예를 들어 상기 화합물이 그의 (S) 입체이성질체에 비하여 상당히 큰 비율로 (R)-(-)-N,N-디메틸-1-페닐-3-(1-나프탈레닐옥시)-프로판아민을 함유하는 것을 의미한다. 본 발명의 바람직한 실시태양에서, 상기 화합물은 (R)-(-)-N,N-디메틸-1-페닐-3-(1-나프탈레닐옥시)-프로판아민 약 90 중량% 이상 및 그의 (S) 입체이성질체 약 10 중량% 이하를 포함한다. 본 발명의 더 바람직한 실시태양에서, 용어 "그의 (S) 입체이성질체가 실질적으로 없는"은 상기 화합물이 (R)-(-)-N,N-디메틸-1-페닐-3-(1-나프탈레닐옥시)-프로판아민 약 95 중량% 이상 및 그의 (S) 입체이성질체 약 5 중량% 이하를 포함하는 것을 의미한다. 가장 바람직한 실시태양에서, 용어 "그의 (S) 입체이성질체가 실질적으로 없는"은 상기 화합물이 (R)-(-)-N,N-디메틸-1-페닐-3-(1-나프탈

레닐옥시)-프로판아민 약 99 중량% 이상 및 그의 (S) 입체이성질체 약 1 중량% 이하를 함유하는 것을 의미한다. 특히 가장 바람직한 실시태양에서는, 용어 "그의 (S) 입체이성질체가 실질적으로 없는"은 상기 화합물이 거의 100 중량%의 (R)-(-)-N,N-디메틸-1-페닐-3-(1-나프탈레닐옥시)-프로판아민을 함유하는 것을 의미한다.

다독세틴 및 그의 약학적으로 허용가능한 염은 당업계의 숙련자에게 공지된 방법으로 용이하게 제조할 수 있다. 예를 들어, 본 명세서에 참고로 인용된 미국특허 제5,135,947호(1992. 8. 4 등록)를 참조하라. 또한, 다독세틴의 다양한 유용한 중간체의 제조를 위해서, 본 명세서에 참고로 인용된 미국특허 제5,292,962호(1994. 3. 8 등록)를 참조하라.

본 발명의 한 실시태양에서, 효과발현이 신속한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 본 발명의 방법 및 화합물에서 사용하기에 적합한, 포유동물에게서 모노아민 또는 세로토닌의 효과를 증가시키거나 개선시킬 수 있는 화합물과 배합하여 동물에게 투여될 수 있다. 바람직한 모노아민-증가 화합물로는 아미트립틸린(ELAVIL(상표명)) 및 VANATRI(상표명)), 아미트립틸린 및 클로르디아제폭시드(LIMBITROL(상표명)), 아미트립틸린 및 페르펜아진(ETRAFON(상표명)) 및 TRIAVIL(상표명)), 아목사핀(ASENDIN(상표명)), 클로미프라민(ANAFRANIL(상표명)), 시탈로프람(CELEXA(상표명)), 다독세틴, 테시프라민(NORPRAMIN(상표명)) 및 PERTOFRANE(상표명)), 독세핀(ADAPIN(상표명)), SINEQUAN(상표명), XEPIN(상표명) 및 ZONALON(상표명)), 돌록세틴, 플루옥세틴(PROZAC(상표명)), 플루복사민(LUVOX(상표명)), 이미프라민(JANIMINE(상표명)), TOFRANIL(상표명) 및 TOFRANIL-PM(상표명)), 이소카르복사지드(MARPLAN(상표명)), 미르타자핀(REMERON(상표명)), 노르트리프틸린(PAMELOR(상표명)), 파록세틴(PAXIL(상표명)), 페넨진(NARDIL(상표명)), 프로트립틸린(VIVACTIL(상표명)), 레파조돈(SERZONE(상표명)), 셀레길린(ALZENE(상표명)), CARBEX, DEPRENYL(상표명) 및 ELDEPRYL(상표명)), 세르트랄린(ZOLOFT(상표명)), 트라닐시프로민(PARNATE(상표명)), 트라자돈(DESYREL(상표명)), 트리미프라민(SURMONTIL(상표명)), 및 벤라팍신(EFFEXOR(상표명))이 있지만 이에 한하지 않는다.

본 명세서에서 모든 실시태양에 대하여 본 발명의 화합물 및 제2의 상이한 성기능 장애를 위한 1종 이상의 약물(예; 요힘빈(yohimbine))과 같은 추가적 치료제의 분리 투여에 의한 배합 요법도 생각할 수 있다는 것을 인식해야 한다.

상기 상표명으로 나열된 다양한 화합물들은 일반적으로 시판되고 있다. 나머지 화합물들은 제약학 분야에서 숙련자에게 의해 용이하게 제조되거나 얻을 수 있다. 예를 들어, 당업계의 숙련자라면 용이하게 다독세틴 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 뿐만 아니라 대사산물 또는 그의 광학적으로 순수한 입체이성질체 또는 염을 본 발명의 화합물 및 방법에서 사용하기 위해, 예를 들어 미국특허 제5,135,947호의 교시에 따라서 용이하게 합성할 수 있다. 문헌 ["A Chiral Synthesis of Dapoxetine Hydrochloride, a Serotonin Re-uptake Inhibitor, and its ¹⁴C Isotopomer," J. Labeled Compounds Radiopharmaceuticals, 31(4): 305-315 (1992)](W.J. Wheeler 등)도 참조하라.

본 명세서에서 사용된 용어 "조성물(들)", "활성 제제(들)", 및 "화합물(들)"은 각각 (a) 모노아민들의 효과를 증가시키는 조성물(들); (b) 포유동물에게서 세로토닌을 증가시키는 조성물(들); (c) 포유동물에게서 신경말단으로의 세로토닌의 재흡수를 억제하거나 회피하는 조성물(들); 및 (d) 세로토닌-선택적 재흡수 억제제(들); 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 용어 "조성물(들)", "활성 제제(들)", 및 "화합물(들)"은 또한 광학적으로 순수한 이성질체 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염 뿐만 아니라 상기 화합물(들)의 임의의 활성 대사산물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다.

본 명세서에서 사용된 용어 "추가적 치료제(들)"은 치료를 필요로 하는 환자의 성기능 장애를 예방, 치료 또는 관리하기 위한 화합물에 추가로 사용될 수 있는 화합물의 용도를 말한다. 예를 들어, 요힘빈 또는 산화질소를 본 발명에 따른 상기 화합물외에 발기부전 치료를 위해 사용할 수 있다. 기타 적합한 추가적 치료제로는 알프로스타딜과 같은 에이코사노이드 및 실데나필 시트르산염(VIAGRA(등록상표)) 및 IC351과 같은 포스포디에스테라제 억제제가 있지만 이에 한하지 않는다.

본 명세서에서 사용된 용어 "약학적으로 허용가능한 염"은 살아있는 유기체에 실질적으로 무독성인 본 명세서에 기술된 화합물의 염을 말한다. 전형적인 약학적으로 허용가능한 염은 약학적으로 허용가능한 광물산 또는 유기산과의 본 발명의 화합물의 반응에 의해 제조되는 염들을 포함한다. 상기 염들은 산부가염으로서 알려져 있다. 약학적으로 허용가능한 염들은 또한 Tmax가 약 4시간 미만하도록 제제화된 화합물들을 포함한다.

산부가염을 형성하기 위해 통상적으로 이용되는 산은 염산, 브롬화수소산, 요오드화수소산, 황산, 인산 등과 같은 무기산, 및 p-톨루엔술폰산, 메탄술폰산, 옥살산, p-브로모페닐술폰산, 카본산, 숙신산, 시트르산, 벤조산, 아세트산 등과 같은 유기산이다. 그러한 약학적으로 허용가능한 염의 예들은 황산염, 피로황산염, 중황산염, 아황산염, 중아황산염, 인산염, 일수소인산염, 이수소인산염, 메타인산염, 피로인산염, 브롬화물, 요오드화물, 아세테이트, 프로피오네이트, 데카노에이트, 카프릴레이트, 아크릴레이트, 포르메이트, 염산염, 이염산염, 이소부티레이트, 카프로에이트, 헵타노에이트, 프로피올레이

트, 옥살레이트, 말로네이트, 숙시네이트, 수베레이트, 세바케이트, 푸마레이트, 말레에이트, 부탄-1,4-디오에이트, 헥신-1,6-디오에이트, 벤조에이트, 클로로벤조에이트, 메틸벤조에이트, 히드록시벤조에이트, 메톡시벤조에이트, 프탈레이트, 크실렌술포네이트, 페닐아세테이트, 페닐프로피오네이트, 페닐부티레이트, 시트레이트, 락테이트, α -히드록시부티레이트, 글리콜레이트, 타르타레이트, 메탄술포네이트, 프로판술포네이트, 나프탈렌-1-술포네이트, 나프탈렌-2-술포네이트, 만델레이트 등이다. 바람직한 약학적으로 허용가능한 산부가염은 염산 및 브롬화수소산과 같은 무기산과 형성된 염들, 및 말레산 및 메탄술포산과 같은 유기산과 형성된 염들이다.

본 발명의 임의의 염 부분을 형성하는 특정 반대이온(counterion)은 일반적으로 상기 염이 대체로 약학적으로 허용가능한 한, 그리고 그 반대이온이 대체로 상기 염에 바람직하지 않은 품질을 제공하지 않는 한, 본질적으로 중요하지 않다는 것을 인식해야 한다. 상기 염들이 실질적으로 무수물 형태로 존재하거나 수화물을 형성할 수 있다는 것도 이해해야 한다.

본 발명의 방법에서 사용되는 약학적 화합물은 적절하다면 무균이며, 활성 성분으로서 임의의 상기 화합물 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 상기 화합물은 또한 약학적으로 허용가능한 담체 또는 부형제 및 경우에 따라 기타 치료 성분들을 함유할 수도 있다.

본 발명의 방법에서 사용하기 위한 화합물은 전분, 당, 미정질 셀룰로오스, 희석제, 그라눌화제, 윤활제, 결합제, 봉해제 등과 같은 적합한 부형제 또는 담체를 포함할 수 있다. 상기 부형제들의 예로는 물, 식염수, 링거용액, 텍스트로스 용액, 헥스 용액 및 기타 생리학적으로 조절된 염 수용액이 있다. 비휘발성 오일, 참기름, 에틸 올리에이트 또는 트리글리세리드와 같은 비수용성 비히클도 사용될 수 있다. 기타 유용한 제제들은 나트륨 카르복시메틸셀룰로오스, 소르비톨 또는 텍스트란과 같은 증점제를 함유하는 현탁액을 포함한다. 부형제는 또한 등장성 및 화학적 안정성을 향상시키는 물질과 같은 첨가제를 소량 함유할 수도 있다. 완충액의 예로는 인산염 완충액, 중탄산염 완충액 및 트리스 완충액이 있으며, 방부제의 예로는 티메로살(thimerosal), o-크레졸, 포르말린 및 벤질 알코올이 있다. 표준 제제는 주사가 가능한 액체이거나 주사를 위한 현탁액 또는 용액으로서 적합한 액체 중에 용해될 수 있는 고체일 수 있다. 따라서, 무액(non-liquid) 제제에서, 상기 부형제는 무균수 또는 무균 식염수를 투여전에 가할 수 있는, 텍스트로스, 인간 혈청 알부민, 방부제 등을 포함할 수 있다.

제형은 정제, 트로키, 분산액, 현탁액, 용액, 캡슐, 캐플릿, 카세제(cachet), 패치, 젤 캡(gel cap), 시럽, 엘릭서, 젤, 분말, 마그마, 로젠지, 연고, 크림, 페이스트, 고약, 로션, 디스크, 좌제, 비강 또는 구강 분무제, 에어로졸 등을 포함한다.

투여의 용이성 때문에, 정제 및 캡슐은 고상 약학적 담체가 사용되는 경우, 가장 유리한 경구 투여 단위 형태를 나타낸다. 원한다면, 정제는 표준 수성 또는 비수성 기술로 코팅될 수 있다.

상기한 통상적 제형 외에, 본 발명은 화합물은 각각이 본 명세서에 참고로 인용되고 있는 미국특허 제3,845,770호; 동 제 3,536,809호; 동 제 3,598,123호; 동 제4,008,719호; 동 제5,674,533호; 동 제5,059,595호; 동 제5,591,767호; 동 제 5,120,548호; 동 제5,073,543호; 동 제5,639,476호; 동 제5,354,556호 및 동 제5,733,566호에 기술된 것들과 같은 당업계의 숙련자에게 공지된 제어방출성(controlled-release) 수단 또는 전달 기구에 의하여 필요에 따른 투여를 용이하게 하도록 투여될 수도 있다. 이러한 약학적 조성물들을 이용하여 예를 들어, 히드로프로필메틸 셀룰로오스, 기타 중합체 기질, 젤, 투과성 막, 삼투압계, 다층 코팅, 미소입자, 리포솜, 마이크로스피어 등 또는 이들의 조합을 이용하여 그 안에 1종 이상의 활성 성분의 서방성 또는 제어방출성을 제공하여, 다양한 부분들로 원하는 방출 프로파일을 제공할 수 있다. 본 명세서에 기술된 것들을 포함하는, 당업계의 숙련자에게 공지된 적합한 제어방출성 제제는 본 발명의 화합물 및 방법에서 사용하기 위해 용이하게 선택할 수 있다. 따라서, 제어방출을 위해 적합화된 정제, 캡슐, 젤 캡, 캐플릿 등과 같은 경구 투여에 적합한 단일 유닛 제형은 본 발명의 범위에 속한다. 본 명세서에서 사용된 용어 "제어방출성 제제(controlled-release formulation)"는 치료가 필요한 과정에서 활성 성분(들)의 연장된 방출을 제공하는데 적합한 제제를 의미한다. 예를 들어 (그렇지만 본 발명을 한정하고자 하는 것은 아님), 본 발명에 따른 제어방출성 제제는 활성 성분(들)을 2 내지 8시간에 걸쳐 방출할 수 있다.

모든 제어방출성 약학적 제품은 그의 비-제어(non-controlled) 대응 제품에 의해 달성된 것에 비하여 개선된 약물 요법이라는 공통적 목적을 갖는다. 이상적으로는, 본 발명에 따른 의학적 치료에서 최적으로 고안된 제어방출성 제제의 사용은 치료를 필요로 하는 동안 그 증상을 치료 또는 제어하는데 최소의 약물이 사용되는 것에 특징이 있다. 본 발명에 따른 제어방출성 제제의 이점은 1) 치료를 필요로 하는 기간 동안 지속되는 약물의 활성; 2) 활성 성분(들)의 피크 혈장 농도의 감소; 및 3) 환자에 대한 증가된 적합성을 포함할 수 있다.

대부분의 제어방출성 제제들은 즉시 원하는 치료 효과를 나타내는 약물의 일정량을 초기에 방출하고, 필요에 따른 치료를 제공하기에 충분한 시간에 걸쳐 이러한 수준의 치료적 효과를 유지하도록 약물의 나머지 양들을 점진적 및 지속적으로 방

출시하도록 고안된다. 치료가 요구되는 동안 신체 내에 약물의 이러한 일정한 수준을 유지시키기 위해, 상기 약물은 신체로부터 대사되고 배출되는 약물의 양을 대체하는 속도로 제형으로부터 방출되어야 한다. 상기 약물은 또한 치료가 요구되는 동안 혈류 내로 흡수가 용이하게 하기에 충분한 속도로 방출되어야 한다.

활성 성분의 제어방출은 다양한 유도물질, 예를 들어 pH, 온도, 효소, 물 또는 기타 생리학적 조건 또는 화합물에 의해 자극될 수 있다. 본 명세서에서 사용된 용어 "제어방출 성분"은 치료에 대한 필요에 따라 활성 성분의 제어방출을 용이하게 하는 중합체, 중합체 기질, 겔, 투과성 막, 리포솜, 마이크로스피어 등, 또는 이들의 조합을 포함하지만 이에 한하지 않는 화합물 또는 화합물들을 의미한다.

또한, 본 발명의 화합물들은 당업계의 숙련자에 의해 용이하게 제조되는 약학적 제형을 빠르게 봉해 또는 용해시키도록 투여될 수 있다는 것을 이해할 것이다. 상기 제제들은 예를 들어, 통상적 정제 또는 캡슐을 삼키기 어려운 인간 환자에게 유용하며, 또한 약물의 설하 및 협측 투여에 유용하다.

실시에 부분에서 인용된 연구의 최종 분석으로부터의 관찰사항은 효과발현이 신속한 선택성을 제공하도록 제제화된 효과발현이 신속하지 않은 SSRI는 효과발현이 신속하지 않은 SSRI의 통상적 제제에 대하여 상당한 이점을 제공할 것이 기대된 것이라는 것을 예측케 한다. 따라서, 본 발명의 추가의 실시태양은 속방성(rapid release) 제제로의 플루옥세틴, 파록세틴 또는 세르트랄린과 같은 효과발현이 신속하지 않은 SSRI의 전달이다.

예를 들어, 동결건조 또는 감압동결건조된 제형은 일반적으로 구강내에서 빠르게 용해되거나 분해되는 것으로 알려져 있다. 이러한 형태는 활성 화합물의 단위 투여량으로 함침된 수용성 또는 수분산성 담체의 다공성 기질로 이루어진다. 이러한 제형은 적합한 용매, 대체로 물 및 담체 재료를 포함하는 용액에 활성 화합물을 우선적으로 가하여 제조된다. 이어서, 생성된 조성물은 용매를 고 진공하에 승화시킴에 의한 동결건조 방법을 적용한다.

또한, 미국특허 제4,866,046호(1989. 9.12 등록)는 예를 들어, 구강 내, 바람직하게는 설하에서 2 내지 60초 내에 빠르게 용해되는 아스피린 정제를 기술한다. 이러한 정제는 타액으로부터 혈류내로 아스피린의 빠른 흡수를 제공한다. 상기 설하 정제는 전분(10% 수분), 아세틸살리실산, 향신료 및 감미료의 혼합물을 압축하여 슬러지로 제조된다. 이어서 상기 슬러지를 연마하고(14 내지 16 메쉬 크기) 재압축하여 정제로 만든다. 아미노산도 그의 가용화 및 맛을 중화시키는 효과로 아스피린과 함께 사용될 수도 있다.

미국특허 제5,082,667호(1992. 1.21 등록)는 협측 공동 내에서 빠르게 용해되는 정제 연마 투여를 기술한다. 상기 형태는 트리글리세리드 코팅으로 코팅된 활성 화합물의 이산(discrete) 입자를 함유하는 수용성이지만 에탄올-불용성인 탄수화물의 다공성-시멘트질 망상조직을 포함한다. 상기 이산 입자는 용융된 트리글리세리드 중에 활성 성분을 현탁시켜 제조된다. 이산 입자들은 탄수화물 및 일시적 액체 결합제와 혼합되어 습기있는 덩어리를 형성한다. 이어서 상기 덩어리를 정제로 형상화하고 건조시켜 정제 분말을 형성한다. 그러나, 이 정제 분말화 방법은 트리글리세리드의 용융 온도에 민감하지 않은 활성 화합물에 한정된다.

본 발명의 방법에서 사용하기 위한 약학적 조성물은 임의의 제약 방법에 의해 제조할 수 있지만, 모든 방법들은 상기 활성 성분을 1 이상의 필요한 성분으로 이루어진 담체와 결합시키는 단계를 포함한다. 일반적으로, 조성물은 액상 담체들 또는 미분된 고상 담체 또는 둘 다와 상기 활성 성분을 균일하고 밀하게 혼합하여 제조한 다음, 필요하다면, 생성물을 원하는 제형 형태로 형상화한다.

예를 들어, 정제는 경우에 따라 1 이상의 보조 성분과 함께 압축 또는 성형시켜 제조될 수 있다. 압축된 정제는 분말 또는 그레놀과 같은 자유유동 형태로 상기 활성 성분을, 경우에 따라 결합제, 윤활제, 불활성 희석제, 계면활성 또는 봉해제와 혼합하여 적합한 기계 내에서 압축시켜 제조할 수 있다. 성형된 정제는 불활성 액상 희석제로 축축해진 분말화된 화합물의 혼합물을 적합한 기계 내에서 몰딩에 의해 제조할 수 있다.

본 발명의 방법에서 이들 화합물의 투여는 동시적 또는 연속적일 수 있다. 예를 들어, 효과발현이 신속한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염은 한 복합체로서(단일 유닛 투여) 또는 1 이상의 추가적 치료제(예; 성기능 장애의 예방, 치료 또는 관리를 위한 발기부전 또는 낮은 성욕을 위한 1 이상의 약물)와 함께 동시적이지만 개별적으로 투여될 수 있다. 본 발명의 화합물은 또한 상기 화합물 중 하나와 임의의 가능한 순서로 성기능 장애의 예방, 치료 또는 관리에 적합한 1 이상의 추가적 치료제의 연속적 투여에 의해 제공될 수 있다. 이러한 방법들 각각에서 투여되는 조성물들은 동시적, 연속적이거나 동시적 및(또는) 연속적의 임의의 조합일 수 있다.

본 명세서에서 사용된 용어 "필요에 따라", "필요에 따른", "prn(필요할 때 마다)" 및 "prn 투여"는 본 발명에 개선된 치료 프로파일, 즉, 전처리 투여, 장기 투여 및(또는) 과량투여를 피하면서 성기능 장애의 예방, 치료 또는 관리에서 개선된 치료

를 제공하기에 충분한 시간 간격으로 본 발명에 따른 효과발현이 신속한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제의 치료적 유효량을 투여하는 것을 의미한다. 본 명세서에서 사용된 용어 "치료적 유효량"은 1 이상의 성기능 장애 또는 1 이상의 성기능 장애의 증상들을 치료, 예방 또는 관리하는데 있어서 치료적 이점을 제공하는 효과발현이 신속한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 양을 의미한다. 본 명세서에서 사용된 용어 "성기능 장애"는 조루증, 지루증(남성), 억제된 오르가즘(여성), 낮은 성적 욕구, 성적 혐오, 성교동통 및 질경련을 포함하지만 이에 한하지 않는다. 특히, 성기능 장애는 조루증을 의미한다. 본 명세서에서 사용된 용어 "조루증"은 적어도 종전 6개월 동안 50% 이상의 성교에서 일어나는 2분 미만의 질내 사정 지연을 의미한다. 상기 용어는 또한 DSM IV에 따라 (1) 삽입 전, 삽입시 또는 삽입 직후 및 삽입을 원하기 전에 최소 성적 자극으로 지속적으로 또는 되풀이되는 사정(연령, 성 상대 또는 상황의 새로움 및 최근의 성 행위 빈도와 같은 흥분 상황의 지속에 영향을 주는 인자들을 고려하여야 함); (2) 상기 장애가 눈에 띄는 우울 또는 대인관계 어려움을 일으킴; 및 (3) 조루증이 전적으로 물질의 직접적 효과 때문은 아님(예; 오피오이드 중지)을 의미하는 것으로 사용된다.

본 발명의 한 실시태양은 성 행위 전에 효과발현이 신속한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 prn 투여이다. 바람직한 방법은 성행위 직전 내지 약 12시간 전에 효과발현이 신속한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제의 prn 투여를 포함한다. 더 바람직한 방법은 성행위 직전 내지 약 10시간 전에 prn 투여를 포함한다. 더 바람직한 방법은 성행위 직전 내지 약 8시간 전에 prn 투여를 포함한다. 가장 바람직한 방법은 성행위 직전 내지 약 4시간 전에 prn 투여를 포함한다.

당업계의 숙련자들은 환자가 취한 기타 치료 조성물에 따라 변할 수 있는, 본 명세서에서 논의된 투여 목적을 위한 적합한 시간 간격을 인지할 것이다. 제한하고자 하는 것이 아닌 단지 예로써, 적합한 시간 간격은 치료 요구 약 1 내지 4시간 전이지만 매일 1회 이상일 수 있다.

prn 투여에서 효과발현이 신속한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 투여량은 장애 또는 증상의 관리에 적합한 양이다. 상기 양은 투여 경로 및 치료될 증상의 경중에 따라 변할 것이다. 상기 투여 및 투여 빈도는 또한 개별적 환자의 연령, 체중 및 반응에 따라 변할 것이다. 적합한 투여 범위는 당업계의 숙련자라면 용이하게 결정할 수 있다. 일반적으로, 상기한 증상들에 대한 효과발현이 신속한 선택적 세로토닌 재흡수 억제제 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 총 투여량은 필요에 따른 단위 또는 분할된 투여로 투여시, 약 0.001mg 내지 약 350mg, 바람직하게는 약 0.01mg 내지 약 200mg, 더 바람직하게는 약 0.01mg 내지 약 120mg, 가장 바람직하게는 약 1mg 내지 약 80mg의 범위를 갖는다. 이러한 투여량은 환자에 의한 필요에 따른 자가 투여에 적합하게 하는 것이 바람직하다.

65세 이상의 환자 및 신장 또는 간 기능 손상된 환자는 초기에 낮은 투여량을 수용한 다음, 개인 반응(들) 또는 혈액 농도(들)에 따라 적정할 것이 추가로 권고된다. 일부 경우에 당업계의 숙련자에게는 명백하듯이, 이 범위들을 벗어나는 투여량을 사용하는 것이 필요할 수 있다. 또한, 임상 의사 또는 치료 의사는 개별적 환자 반응과 관련하여 치료를 적응시키고, 중단하거나 종결시키는 방법 및 시점을 알 것이다.

본 발명의 prn 투여 방법의 효율은 다양한 방식으로 시험할 수 있다. 예를 들어, 숙련된 기술자는 다폭세틴 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 투여의 경우 및 투여하지 않은 경우 반응(다폭세틴의 약력학과 양립가능한 시간 테두리 내에서)을 비교할 수 있을 것이다. 비교를 위한 적합한 반응들은 예를 들어, 성교 관련 골반 움직임의 수를 결정하거나, 삽입 전에 일어나는 사정 횟수를 세거나, 환자에게 제시된 문제 또는 일련의 문제들을 통하여, 크로노미터로 성행위의 개시로부터 사정 때까지의 지연을 결정하는 것을 포함한다.

실시예

다폭세틴 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염으로의 prn 투여의 효율은, 예를 들어 다음과 같이 결정할 수 있다. 2 내지 15 자리에서 이중맹검, 무작위, 위약 대조 안정성 및 유효성(double-blind, randomized, placebo-controlled safety and efficacy) 연구를 통해 인간 피험자의 생체내 시험을 행할 수 있다. 128명의 평가가능한 피험자를 확보하기 위해, 약 168 명의 피험자를 4가지 처리 중 하나에 대해 무작위로 추출하였다: 위약, 다폭세틴 20mg 또는 40mg. 상기 연구는 스크리닝 임검(visit), 4주 미만의 도입 기간(성교가 4회 이상 시도되었음) 및 4주 미만의 치료 기간(성교가 4회 이상 시도되었음)을 포함할 수 있다. 피험자들은 조루증 진단을 받은 18세 이상의 건강한 남성이어야 한다.

피험자들은 예상되는 성행위의 1 내지 3시간 내에 연구 의약(1회 투여량은 위약, 다폭세틴 10mg 또는 20mg중 어느 하나의 정제 2개입)을 취하도록 지시받아야 한다. 연구 의약은 1일 당 1회 이상을 취하지 않는다. 피험자들은 위약 및 다폭세틴의 두가지 용량의 비 1:1:1로 등록시에 나뉘어질 수 있다. 다폭세틴 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 유효성은 스톱 위치로 상대에 의해 기록된 사정 지연과 경과 기록지에 기록된 것을 비교하여 평가될 수 있다.

다독세틴 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염으로의 prn 투여 방법의 환자-인지-이점(patient-perceived-benefit)은 예를 들어 다음과 같은 전반적인 만족도 질문의 시행을 통하여 결정할 수 있다:

「당신은 하기 제시문을 어떻게 채울 것인가?

종전의 임검에서 내가 받은 새로운 병에 든 약물로 나의 조루증 문제는 다음과 같이 되었다:

-- 훨씬 더 좋음

-- 더 좋음

-- 약간 좋음

-- 같음

-- 약간 더 나쁨

-- 더 나쁨

-- 매우 나쁨」

또한, 다독세틴 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염으로의 prn 투여 방법의 환자-인지-이점은, 예를 들어 조루증 질문서(PEQ)와 같은 정신측정학의 생활의 질 측정방법(quality of life instrument)의 시행을 통해 결정할 수 있다.

피험자들은 DSM IV에 정의된 바와 같이 조루증의 진단을 받은 18세 이상의 건강한 남성이어야 한다. 선택 기준을 만족하는 피험자들은 병력을 제공할 수 있고 스크리닝에서 성심리 또는 신체 검사를 받을 수 있다. 다독세틴 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염의 유효성은 상대에 의해 스톱위치로 기록된 사정 지연과 경과 기록지에서 기록된 것을 비교하여 평가될 수 있다. 안정성은 임상 실험실 분석, 활력징후(vital sign) 및 연구를 통해 수집된 역효과 경험 보고서에 의해 평가될 수 있다. 흉부 x-선 및 ECG를 포함하는 신체 검사를 최종 임검에서 행할 수 있다.

각 피험자는 하기 기준, DSM IV에 정의된 바와 같은 조루증, 또는 피험자 및 성상대/배우자 모두 알 수 있듯이, 종전 6개월 이상 동안 50% 이상의 성교에서 2분에 걸친 질내 사정 지연을 따라야 한다. 조루증에 대한 기준은 다음과 같다: (1) 삽입 전, 삽입 시, 또는 삽입 직후 및 이를 원하기 전, 최소의 성적 자극으로 지속적 또는 되풀이하여 일어나는 사정. 임상 의사는 연령, 새로운 성상대 또는 상황 및 성행위의 최근 빈도와 같은 흥분 현상의 지속에 영향을 주는 인자들을 고려해야 한다; (2) 상기 장애는 눈에 띄는 고민 또는 대인관계의 어려움을 가져오며; (3) 조루증은 물질의 직접적 효과에 전적으로 기인하지 않는다(예; 오피오이드의 중지). 상기 연구에서 피험자들은 6개월 이상 동안의 안정된 1명의 성상대와의 성관계 상태에 있는 18세 이상의 이성애(heterosexual) 남성이어야 한다. 피험자 및 성상대/배우자는 둘 다 임검 1과 임검 2 사이(기간이 4주 이상일 수는 없음)에 4회 이상의 성교를 시도하고 임검 2와 임검 3 사이, 임검 3과 임검 4 사이, 및 임검 4 및 임검 5 사이(모두 4주 이상일 수 없음)에 4회의 성교를 시도할 것에 동의해야 한다. 피험자 및 성상대는 상기 규칙을 이해하고 따를 수 있어야 하며 둘 다 정보제공된 동의서를 이해하고 서명하였다. 성상대/배우자가 임신 가능성이 있고(즉, 폐경기 또는 외과적으로 불임이 아닌 경우) 피험자가 불임이 아니라면, 피험자 및(또는) 상대는 허용가능한 피임 형태(콘돔, 경구 피임약)를 사용해야 한다. 피험자 및 상대가 연구 기간 내내 상기와 같은 피임기구를 사용할 것을 동의해야 한다. 하기 기준 중 어느것이라도 충족하는 피험자들은 연구에서 제외되어야 한다: 임의의 임상적 비정상 상태, 심장 또는 혈관 질병의 병력 또는 존재, 고혈압, 간, 신장, 폐, 신경계 또는 내분비계 질병, 스크리닝에서 상당히 비정상적인 ECG, 종전 6개월 내의 알코올/약물 남용 병력; 평균 1일 2회 이상의 음주 소비, 중한 정신의학적 장애(예; 정신분열증, 우울증), 발기 부전의 공존, 요도염, 만성 전립선염, 골반 외과수술 또는 척수의 외상/손상, 양성 간염 B 표면 항원(HBsAg), HCV, 또는 인간 면역결핍 바이러스(HIV) 시험 결과, 다독세틴 또는 기타 SSRI에 대한 알려진 과민증, 종전 30일 내 임의의 조사 약물 복용, 검사자에게 전적으로 협력하려는 의지가 없거나 할 수 없는 경우, 항-고혈압 약물, 구아네티딘 또는 레세르핀 복용, 하기 표 1에 열거한 제시 약물세척 기간 내에 임의의 약물을 복용한 피험자와 같은 조루증과 상관이 있을 임의의 의학적 조건의 증거.

【표 1】

약물

약물/치료	약물세척 기간
일반판매약인 기침/감기 약	7일
항간질약(예; 페니토인)	30일
진경약(예; 프로시클리딘)	30일
바르비투르산염 약(예; 페노바르비탈)	30일
시메티딘	30일
기타 검사 약물	30일
처방 또는 판매대상의 다이어트 약물 또는 치료	30일
진정제 항히스타민약	30일
항응혈약류 화합물(예; 코우마딘)	30일
리튬	30일
선택적 세로토닌 재흡수 억제제 [SSRIs](예; ZOLOFT, PAXIL, PROZAC)	30일
상환제 항우울제(예; 콕세펜, 노르트립틸린, 아미트립틸린)	30일
모노아민 산화효소 억제제 [MAOIs] (나르딜, 파메이트(Pamate) 등)	30일
혈압강화제: α -차단제; 클로니딘; α -메틸 DOPA 또는 β -차단제	30일

피험자들은 위약 및 두가지 투여량의 다폭세틴의 비 1:1:1로 등록 시점에서 분류될 수 있다. 검사자 및 피험자 모두 연구 약물의 할당에 대해서는 몰라야 한다.

활력징후 평가는 혈압, 심박수, 호흡 및 체온을 포함하며, 이들은 스크리닝 및 임검 2, 3, 4 및 5에서 결정될 수 있다. 혈압 및 심박수 측정은 피험자를 눕게하거나 앉힌 채로 할 수 있다. 구강 체온(화씨 온도)은 상기 설명된 각 활력징후 측정 세트의 부분으로서 측정될 수 있다. 표준 분석법의 실험실 분석은 스크리닝 및 임검 2, 3, 4 및 5에서 행할 수 있다. 환자들은 임검 1에서 경과 기록지 및 스톱위치를 받아 성교를 시도했을 때 연구 약물을 취한 시간 및 삽입에서 사정까지의 시간으로 정의된 사정 지연을 기록할 수 있다. 환자 및 상대는 처음에 각 사건을 경과 기록지에 적을 수 있다. 질문서는 연구 자리에서 임검 1, 2, 3, 4 및 5에서 작성되어야 한다.

피험자들은 6가지 투여량의 연구 약물(즉, 12 캡슐)을 임검 2에서 받을 수 있다. 피험자들은 예상되는 성행위 1 내지 3시간 내에 연구 약물을 자가 투여해야 한다. 연구 약물은 1일 1회 이상 투여해서는 안된다. 투여량은 그 경과 기록지에 피험자가 기록한다. 피험자의 경과 기록지에서 투여량 정보는 남겨진 약물의 양과 임검 3에서 비교될 수 있다.

피험자들은 측정 약물세척 기간 내에 배타적 기준 영역의 상기 표에 열거된 약물 중 어느 것도 섭취할 수 없거나(즉, 연구 시작 전 30일 내의 개시 약물 또는 연구 동안 임의의 시점에서의 약물) 본 연구 과정 동안 임의의 약물을 취하는 것을 중지한다. 모든 약물(일반판매약, 처방약 및 약초(herbal))을 사건 보고서의 부수 약물 페이지에 기록할 수 있다.

위약-처리 대 각 다폭세틴 처리 군에 대하여 절대값 사이의 비교를 행할 수 있다.

피험자들에게 도입 기간 중에 최대 4주의 기간에 걸쳐 적어도 4회 이상 성교를 시도할 것을 요구할 수 있다. 성교 4회 시도 후, 피험자들은 임검 2에 응해야 한다. 경과 기록지를 수거하고, 피험자/성상대 전반적 만족도를 기록하고, 생활의 질에 대한 질문서를 작성한다. 피험자들은 위약 또는 다폭세틴(20 또는 40mg prn)의 18 투약 처방중 하나에 무작위 추출되어야 한다. 최대 4주의 기간에 걸쳐 성교 4 내지 6회 시도 후, 피험자들은 임검 3에 응해야 한다. 각 기록지를 수거하고, 피험자/성상대의 전반적 만족도를 기록하고, 생활의 질 질문서를 작성한다. 이어서, 위약 또는 다폭세틴의 다음 투여량을 분배해야 한다. 최대 4주의 기간에 걸쳐 성교 4 내지 6회 시도 후, 피험자들은 임검 4에 응해야 한다. 이러한 방법을 환자가 위약 및 다폭세틴의 두가지 투여량을 받을 때까지 반복할 수 있다.

"사정 지연" 및 "사정 전 골반 움직임 횟수"에 대한 측정은 치료 기간 동안 경과 기록지에 기록된 4 내지 6회의 사건의 평균으로서 기록되어야 한다. 삽입 전 사정한 피험자는 "사정 지연" 및 "사정 전 골반 움직임 횟수" 둘 다 0으로 기록해야 한다. 각 치료 기간에 대한 "피험자 및 정상대 만족도 점수(전반적 표현)에 대한 측정" 및 "피험자 및 정상대 사정(또는 성) 생활의 질 질문서"는 각 치료 기간 후 즉시 임검하여 수집된 점수에 기초해야 한다.

캡슐 또는 정제는 위약, 10mg 또는 20mg의 다폭세틴을 함유하도록 제조될 수 있다. 한 피험자에게 예상되는 성행위 1 내지 3시간 전에 캡슐 2개 또는 정제 2개를 복용하게 해야 한다. 본 발명에 대한 기타 적합한 경구 제제는 하기 표 2, 3, 4, 5, 6 및 7에 열거한다.

[표 2]
경구 제제

성 분	5mg 캡슐	10mg 캡슐	20mg 캡슐
다폭세틴	5.0	10.0	20.0
미정질 셀룰로오스	90.0	90.0	90.0
미리 젤라틴화된 전분	100.3	97.8	82.8
크로스카르멜로스	7.0	7.0	7.0
스테아르산 마그네슘	0.2	0.2	0.2

활성 성분(예; 다폭세틴 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염)은 체질이 되고 열거된 부형제들과 혼합될 수 있다. 상기 혼합물은 당업계에서 잘 알려진 방법 및 적합한 기계를 사용하여 적절한 크기를 갖는 두 쪽의 경질 젤라틴 캡슐 안에 충전될 수 있다. 각각의 전문이 본 명세서에 인용되고 있는 문헌 [Pharmaceutical Sciences, 16th or 18th Editions] (Remington)을 참조하라. 기타 투여량은 충전 중량을 변경하여 제조할 수 있고, 필요하다면 캡슐 크기를 적합하게 변화시켜 제조할 수 있다.

[표 3]
압축된 정제 단위 제형

성 분	2.5mg 정제	5.0mg 정제	20mg 캡슐
다폭세틴	2.5	5.0	20.0
미정질 셀룰로오스	90.0	90.0	90.0
미리 젤라틴화된 전분	100.3	97.8	82.8
크로스카르멜로스	7.0	7.0	7.0
스테아르산 마그네슘	0.2	0.2	0.2

활성 성분(예; 다폭세틴 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염)은 적합한 체(sieve)를 통해 체질이 되고 균일한 블렌드가 형성될 때까지 상기 부형제들과 혼합될 수 있다. 건조 블렌드를 스크리닝하고 스테아르산마그네슘과 혼합한다. 생성된 분말 블렌드를 압축하여 원하는 형상 및 크기의 정제를 만든다. 기타 강도의 정제는 활성 성분 대 부형제(들)의 비를 변화시키거나 정제 중량을 변화시켜 제조할 수 있다.

[표 4]
정제

제제	정제 당 양(mg)		
	A	B	C
활성 성분:	5.0	10.0	25.0
다독세틴			
락토오스 BP	62.0	107.0	137.0
전분 BP	20.0	20.0	25.0
미정질 셀룰로오스	10.0	10.0	10.0
수소화 식물성 오일	1.5	1.5	1.5
폴리비닐피롤리돈	1.5	1.5	1.5
압축 중량	100.0	150.0	200.0

활성 성분(예; 다독세틴 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염)은 적합한 체를 통해 체질이 될 수 있고 균일한 블렌드가 형성될 때까지 락토오스와 혼합할 수 있다. 적합한 부피의 물을 가하고 분말을 그레놀화한다. 건조 후, 그레놀을 스크리닝하고 나머지 부형제와 혼합한다. 이어서, 생성된 그레놀을 압축하여 원하는 형상의 정제로 만든다. 기타 강도의 정제는 활성 성분 대 부형제(들)의 비 또는 압축 중량을 변경시켜 제조할 수 있다.

[표 5]
정제

제제	정제 당 양(mg)		
	A	B	C
활성 성분:	5.0	10.0	25.0
다독세틴			
락토오스 BP	48.5	93.5	83.5
전분 BP	30.0	30.0	60.0
미리 젤라틴화된 전분 BP	15.0	15.0	15.0
스테아르산마그네슘 BP	1.5	1.5	1.5
압축 중량	100.0	150.0	540.0

활성 성분(예; 다독세틴 또는 그의 약학적으로 허용가능한 염)은 적합한 체를 통해 체질이 되고 락토오스, 전분 및 미리 젤라틴화된 옥수수 전분과 균일한 블레드를 형성할 때까지 혼합될 수 있다. 적합한 부피의 물을 가하고 분말을 그레놀화한다. 건조 후, 그레놀을 스크리닝하고 나머지 부형제와 혼합한다. 이어서, 생성된 그레놀을 압축하여 원하는 형상의 정제로 만든다. 기타 강도의 정제는 활성 성분 대 부형제(들)의 비 또는 압축 중량을 변경시켜 제조할 수 있다.

[표 6]
정제

제제	정제 당 양(mg)		

	A	B	C
활성 성분:	5.0	10.0	25.0
(R)-(-)-N,N-디메틸-1-페닐-3-(1- 나프탈레닐옥시)-프로판아민			
락토오스 BP	48.5	43.5	78.5
전분 BP	30.0	30.0	30.0
미리 젤라틴화된 옥수수 전분 BP	15.0	15.0	15.0
스테아르산마그네슘 BP	1.5	1.5	1.5
압축 중량	100.0	100.0	100.0

활성 성분인 (R)-(-)-N,N-디메틸-1-페닐-3-(1-나프탈레닐옥시)-프로판아민은 적합한 체를 통해 체질이 될 수 있고 균 일한 블렌드가 형성될 때까지 락토오스, 전분 및 미리 젤라틴화된 옥수수 전분과 혼합할 수 있다. 적합한 부피의 물을 가하 고 분말을 그레놀화한다. 건조 후, 그레놀을 스크리닝하고 나머지 부형제와 혼합한다. 이어서, 생성된 그레놀을 압축하여 원하는 형상의 정제로 만든다. 기타 강도의 정제는 활성 성분 대 부형제(들)의 비 또는 압축 중량을 변경시켜 제조할 수 있 다.

[표 7]

위약, 다폭세틴 10mg, 다폭세틴 20mg 및 다폭세틴 30mg 캡슐의 조성물

성 분	위 약	10mg 캡슐	20mg 캡슐	30mg 캡슐
다폭세틴 HCl(mg)	없음	11.351	22.702	34.053
전분, 미리 젤라틴화된 NF(전분 1500)(mg)	223.31	211.959	200.608	189.257
디메티콘, NF(mg) (Dow Corning 360 Medical Fluid, 350cs)	1.69	1.69	1.69	1.69
캡슐 당 총 충전 중량 (mg)	225	225	225	225
*다폭세틴 염산염의 양은 유리염기인 다폭세틴의 상응하는 효능(10mg, 20mg 및 30mg)과 균등하다.				

표 7은 위약 및 다폭세틴의 10mg, 20mg 및 30mg 캡슐에 대한 추가적 제제를 제공한다. 다폭세틴 염산염은 당업계의 숙련자에게 공지된 조건하에서 공지된 기술을 이용하여 표 7에 열거된 부형제와 혼합된다. 이어서, 혼합물을 당업계에 공지된 방법 및 적합한 기계를 사용하여 적합한 크기를 갖는 경질 젤라틴 캡슐 안에 충전된다.

연구자는 피험자에게 임검 2로 시작되고 임검 4로 끝나는 각 임검에서 연구 약물의 12 캡슐을 제공한다. 열두개의 캡슐은 성교 4회 시도(8 캡슐) 더하기 계획되었지만 중지된 2회 시도에 대한 목적으로 충분히 공급(4 "초과" 캡슐)되어야 한다. 각 후속 임검에서, 피험자는 종전 치료 기간으로부터의 사용되지 않은 연구 약물을 되돌려주어야 하며 다음 12 캡슐(종전 연구 기간과 다른 투여량 함유)의 연구 약물을 제공받을 수 있다. 피험자는 1일 최대 한번의 투여(2개의 캡슐)가 허용되어야 한다. 약물 투여는 피험자에 의해 그의 기록지에 기록되어야 한다. 연구자는 상기 연구 과정 동안 모든 시험 제품의 조제 및 제고 기록을 유지해야 하며 이 임검들에서 돌려받은 연구 약물의 양을 피험자의 경과 기록지의 투여 기록과 비교해야 한다. 사용되지 않은 어떠한 시험 제품도 연구가 끝나면 후원자에게 되돌려줘야 한다.

첫번째 치료 기간 후, 환자는 다른 투여량의 연구 약물(위약, 다폭세틴 20mg 또는 40mg)을 위해 교차될 수 있다. 두번째 치료 기간 후, 환자는 마지막 연구 약물(위약, 다폭세틴 20mg 또는 40mg)을 위해 교차될 수 있다.

임의의 적합한 투여 경로를 이용하여 본 발명의 방법에 따른 다폭세틴의 유효 투여량을 포유동물에게 제공할 수 있다. 예를 들어, 경구, 직장, 비경구, 표피, 경피, 피하, 근내, 비내, 설하, 협측, 경막내, 안내, 호흡기내, 코 흡입 등의 투여 형태를 이용할 수 있다. 투여의 용이, 특히 자가요법으로 투여될 경우의 용이성 때문에 경구 투여가 일반적으로 바람직하다.

본 명세서에서 사용된 용어 "연구 약물" 또는 "연구 의약"은 위약 투여, 다폭세틴 20mg 투여 또는 다폭세틴 40mg 투여를 말한다.

조루증(이하 "PE"라 함)의 치료에서 다폭세틴의 두 prn 투여(20mg 및 40mg)의 무작위 이중맹검 3자간 교차 평가의 중간 분석의 결과를 하기 표 8a 및 8b에 개시한다. 각 환자는 각각 4주 이하의 3번의 기간에 걸쳐 무작위 순서로 3개의 연구 투여량 각각을 4 내지 6회의 투여를 받도록 할당되었다. 데이터의 중간 분석을 첫번째 치료 기간 완료 뒤에 행하였다.

상기 연구는 DSM IV에 정의된 바에 따라 PE를 갖고 있는 19세 내지 60세의 남성 155명을 포함하였다. 모든 환자는 6개월 이상의 기간동안 한명의 정상대와의 안정된 성관계를 하고 있었고 성교 경험의 절반 이상에서 2분 미만의 질내 사정 지연(이하 "EL"이라 함)의 병력이 보고되었다. 중한 심혈관 질병 또는 정신의학적 장애의 병력, 조절되지 않는 고혈압, 발기부전 및 약물 남용은 배제를 위한 기준이었다.

도입 기간 동안(최대 4주), 환자들은 사정 지연을 최소 4회 기록할 것을 요청받았다. 지연은 환자의 상대에 의해 스톱워치로 기록된, 질내 삽입으로부터 사정까지의 시간 간격으로서 정의된다. 도입 기간의 완료 후, 환자들은 다폭세틴 20mg 또는 40mg 또는 위약 중 어느 하나로 치료받기 위해 무작위 추출되었다.

연구 의약은 계획된 성교 전 1 내지 3시간에 섭취되어야 했다. 연구 약물을 섭취한 시간 및 성교의 시간을 경과 기록지에 기록하였다. 환자들은 4주의 치료 기간에 걸쳐 4회 이상 성교를 시도할 것을 지시받았고 성교 6회 시도를 완료하기에 충분한 공급량의 의약을 배급하였다. 각 시도의 결과(삽입 및 EL의 성공)를 환자 및 그의 상대에 의해 시작된 경과 기록지에 기록하였다. 환자들은 4 내지 6회의 성교 시도가 완료된 후 뒤따르는 임검을 위한 임상 연구에 응하였다. 임검 4, 5 및 6에서 환자들은 전반적 만족도 질문에 대답하고 PEQ를 완료할 것을 요청받았다.

무작위 추출된 155명의 환자 중, 145명이 치료 기간을 완료하였다. 54명의 환자를 위약 군에 무작위 추출하였고, 56명 및 45명은 각각 20mg 또는 40mg의 다폭세틴을 받았다. 비록 환자들이 무작위로 6의 블록으로 된 치료 순서로 할당되었지만, 각 군에 무작위 추출된 환자 수의 불균형은 상기 블록 내의 나중의 배당에의 40mg 할당의 무작위 배포에 기인하였다. 치료 의지를 가진 사람수는 143명으로 이루어졌고, 이들 각각은 분석을 위한 기준선 및 후속 데이터를 가졌다. EL 분석은 기준선 및 1회 이상의 사후약물 사건에서 지연 데이터를 갖는 138명의 환자에 대하여 행하여졌다. EL 분석에 포함되기에 충분한 데이터를 갖는 환자의 백분율은 다른 2개의 군보다 40mg 군에서 더 낮았다. 이 차이는 투여된 용량의 작용이라기 보다는, 각 환자가 전체 중 더 큰 비율을 나타내도록 하는, 40mg 군의 더 작은 크기에 기인할 수 있다.

세개의 군 모두에 대한 환자들은 평균 4.4회의 연구 약물의 섭취 후 성교를 시도하였다. 기준선에서 평균 사정 지연(4주 도입 기간 동안 기록된 모든 EL의 평균)은 각 다폭세틴 군에서보다 위약 군에서 18초 더 길었다. EL을 평가할 수 있는 환자는 기준선 및 후속 지연 값 둘 다를 갖는 환자였다. 위약, 다폭세틴 20mg 및 다폭세틴 40mg 군에서 각각 EL 평가가능한 환자의 22.5%, 16.0% 및 13.5%가 2분을 초과하는 평균 기준선 EL을 가졌다(일부 기록 평균값은 7분 정도임).

하기 표 8a 및 8b는 기준선 및 후속 지연에 대하여 사정 지연(분)의 요약을 제공한다.

[표 8a]
기준선 - 도입기간에 성교 4 내지 6회 시도

	위약	다폭세틴 20mg	다폭세틴 40mg	다폭세틴 20 및 40mg
명수	환자 51명	환자 50명	환자 37명	환자 87명
평균±표준편차 (분)	1.6 ±1.09	1.3 ±0.91	1.3 ±1.24	1.3 ±1.06
범위 (분)	0.2 - 5.6	0.1 - 4.2	0.0 - 7.0	0 - 7.0

[표 8b]
후속 - 성교 4 내지 6회 시도 치료

	위약	다독세틴 20mg	다독세틴 40mg	다독세틴 20 및 40mg
명수	환자 51명	환자 50명	환자 37명	환자 87명
평균 ± 표준편차 (분)	2.0 ± 1.48	2.3 ± 2.26	2.3 ± 2.19	2.3 ± 2.22
LS 평균 (분)	1.74	2.41	2.52	NA
범위 (분)	0.2 - 7.6	0.1 - 11.4	0.0 - 9.8	0.0 - 11.4
위약에 대한 p값	NA	0.0340	0.0228	0.0103
*NA는 "적용할 수 없음"을 나타냄. **LS는 "최소자승"을 나타내며, 기준선 및 표본 크기의 차에 대하여 조정된 평균값이다.				

상기 표 8b에 요약된 바와 같이, 다독세틴의 섭취 후 모든 성교 시도에 대한 평균 사정 지연은 다독세틴 20mg 및 40mg 치료 군에 대하여 1 분 증가하였지만, 위약 군에서는 EL이 겨우 24초 증가하였다. 상기 데이터를 치료간의 표본 크기 및 기준선 차에 대해 조정할 경우, LS 평균은 위약군은 1.74, 다독세틴 20mg 치료군은 2.41, 다독세틴 40mg 치료군은 2.52이다. EL에서 1분 이상의 증가를 이룬 환자의 백분율은 위약군(14%) 보다 다독세틴 20mg(22%) 및 40mg(24%) 군에서 더 높았다.

본 명세서에서 기술하고 보여준 것들 외에도 전기한 사항으로부터 본 발명의 다양한 변형이 당업계의 숙련자에게는 명백할 것이다. 그러한 변형물도 첨부된 청구항의 범위 내에 속하게 하고자 한다. 상기 개시내용은 당업계의 숙련자가 청구된 본 발명을 실행할 수 있도록 하는데 필수적이라고 생각되는 모든 정보를 포함한다. 인용된 특허 또는 공개 문헌들은 유용한 정보를 추가로 제공할 수 있으며, 따라서 이들 인용 자료들은 본 명세서에 참고로 인용되고 있다.

조루증 치료에서 다독세틴의 두 prn 투여량(20mg 및 40mg)의 무작위 이중맹검 3자간 교차 평가의 최종 분석 결과를 하기 표에 개시한다. 데이터의 최종 분석은 모든 3개의 치료 기간의 완료 후에 행하여졌다.

[표 9]
모든 환자에 대한 사정 지연(분)

	위약 (LS 평균)	다독세틴 20mg (LS 평균)	다독세틴 40mg (LS 평균)
사정 지연 (분)	2.26	2.78	3.19
사정지연에 대한 위약에 대한 p값		0.0470	0.0004
지연 변화(분)	0.92	1.43	1.86
지연변화에 대한 위약에 대한 p값		0.0524	0.0004

[표 10a]
1분 미만의 기준선을 갖는 환자에 대한 사정 지연

	위약 (LS 평균)	다폭세틴 20mg (LS 평균)	다폭세틴 40mg (LS 평균)
사정 지연 (분)	1.1	1.2	1.7
사정지연에 대한 위약에 대한 p값			0.009
지연 변화(분)	0.5	0.6	1.3
지연변화에 대한 위약에 대한 p값			0.008

[표 10b]

1분 미만의 기준선을 갖는 환자에 대한 전반적 만족도

	위 약	다폭세틴 20mg	다폭세틴 40mg	p값
더 좋음/훨씬 좋음	4%	13%	24%	<0.001
≥ 약간 더 좋음	16%	38%	46%	<0.001

[표 11a]

2분 미만의 기준선을 갖는 환자에 대한 사정 지연

	위약 (LS 평균)	다폭세틴 20mg (LS 평균)	다폭세틴 40mg (LS 평균)
사정 지연 (분)	1.7	2.4	2.5
사정지연에 대한 위약에 대한 p값			0.003
지연 변화(분)	0.8	1.4	1.5
지연변화에 대한 위약에 대한 p값			0.003

[표 11b]

2분 미만의 기준선을 갖는 환자에 대한 전반적 만족도

	위 약	다폭세틴 20mg	다폭세틴 40mg	p값
더 좋음/훨씬 좋음	7%	23%	29%	<0.001
≥ 약간 더 좋음	28%	50%	50%	<0.001

하기 표 12는 환자에게 첫번째 투여량이 투여되었을 경우 조루증을 효과적으로 기대이상으로 치료할 수 있음을 보여준다. 따라서, 효과적 PRN 투여를 위해 제공되는 다폭세틴으로 조루증을 치료하는데 도입기간이 요구되지 않는다.

[표 12]
단회 투여의 시행 후 기록된 사정 지연

	위약 (LS 평균)	다폭세틴 20mg (LS 평균)	다폭세틴 40mg (LS 평균)
사정 지연 (분)	1.54 ±0.24	2.37 ±0.24	1.98 ±0.27
사정지연에 대한 위약에 대한 p값		0.015	0.219
*합산된 다폭세틴 투여 대 위약에 대한 p값 = 0.038			

[표 13a]
"중증" 환자에 대한 사정 지연

	기준선	위약 (LS 평균)	다폭세틴 20mg (LS 평균)	다폭세틴 40mg (LS 평균)
사정 지연 (분)	1.23	2.10	2.60	3.09
p값, 위약 대 40mg				<0.0028
지연 변화(분)		0.92	1.42	1.93
p값, 위약 대 40mg				<0.0026

[표 13b]
"중증" 환자에 대한 전반적 만족도

	위 약	다폭세틴 20mg	다폭세틴 40mg	p값
더 좋음/훨씬 좋음	7.3%	17.2%	25.5%	<0.0001
≥ 약간 더 좋음	31.0%	48.5%	54.1%	<0.0001

[표 14a]
"중등도" 환자에 대한 사정 지연

	기준선	위약 (LS 평균)	다폭세틴 20mg (LS 평균)	다폭세틴 40mg (LS 평균)
--	-----	---------------	----------------------	----------------------

사정 지연 (분)	1.68	2.10	2.64	2.93
p값, 위약 대 40mg				<0.0405
지연 변화(분)		0.45	0.94	1.27
p값, 위약 대 40mg				<0.0516

【표 14b】

"중등도" 환자에 대한 전반적 만족도

	위 약	다폭세틴 20mg	다폭세틴 40mg	p값
더 좋음/훨씬 좋음	13.4%	34.4%	50%	<0.0076
≥ 약간 더 좋음	30.1%	51.6%	66.7%	<0.0076

【표 15a】

기준선≥2분인 환자의 사정 지연

	기준선	위약 (LS 평균)	다폭세틴 40mg (LS 평균)
사정 지연 (분)	3.19	5.24	6.59
p값, 위약 대 40mg			0.18
지연 변화(분)		2.12	3.43
p값, 위약 대 40mg			0.19

【표 15b】

기준선≥2분인 환자에 대한 전반적 만족도

	위 약	다폭세틴 40mg	p값
더 좋음/훨씬 좋음	13%	39.1%	0.09
≥ 약간 더 좋음	43.4%	65.2%	0.09

[표 16a]
기준선 \geq 1분인 환자의 사정 지연

	기준선	위약 (LS 평균)	다폭세틴 40mg (LS 평균)
사정 지연 (분)	1.90	3.16	4.24
p값, 위약 대 40mg			0.01
지연 변화(분)		1.32	2.40
p값, 위약 대 40mg			0.01

[표 16b]
기준선 \geq 1분인 환자에 대한 전반적 만족도

	위 약	다폭세틴 40mg	p값
더 좋음/훨씬 좋음	11.7%	36.4%	<0.001
\geq 약간 더 좋음	40.6%	65.0%	<0.001

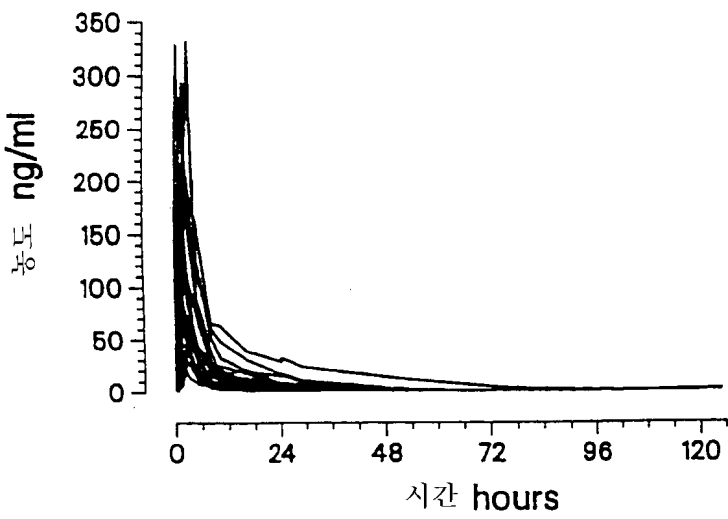
도면의 간단한 설명

도 1은 매일 투여에서 14일째 되는 날을 시간 0으로 하여 다폭세틴 40mg을 투여한 20명의 지원자에게서 빠른 대사(즉, 짧은 반감기)가 뒤따르는 피크 혈장 농도에 도달하는 효과발현의 신속함을 보여준다.

도 2는 위약(플라세보), 다폭세틴 20mg 및 다폭세틴 40mg에 대한 투여 후 시간에 대한 사정 지연 변화를 분 단위로 나타낸다.

도면

도면1



도면2

