



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2008년07월21일
 (11) 등록번호 10-0847346
 (24) 등록일자 2008년07월14일

(51) Int. C1.

A61K 31/565 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2003-7008338
 (22) 출원일자 2003년06월20일
 심사청구일자 2006년12월21일
 번역문제출일자 2003년06월20일
 (65) 공개번호 10-2004-0007427
 (43) 공개일자 2004년01월24일
 (86) 국제출원번호 PCT/US2001/049978
 국제출원일자 2001년12월21일
 (87) 국제공개번호 WO 2002/51420
 국제공개일자 2002년07월04일

(30) 우선권주장

60/257,745 2000년12월22일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

미국특허공보 제6117446호(2000.9.12.공개)*
 국제공개특허공보 제99-21562호(1999.5.6.공개)*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

바 래버리토리즈, 인코포레이티드

미국 뉴저지 07677 우드클리프 레이크 체스트넛
릿지 로드 400

(72) 발명자

데오나드토마스더블유.

미국노쓰캐롤라이나28405월밍턴사우쓰라이브오크
파크웨이2201

웰던알.포레스트

미국노쓰캐롤라이나28409월밍턴씨미스트코트6310

(74) 대리인

리엔목특허법인

전체 청구항 수 : 총 19 항

심사관 : 양인수

(54) 여성 성기능장애를 치료하기 위한 방법 및 제제**(57) 요약**

여성 성기능장애, 특히 폐경 후 여성의 성기능 장애 치료용 약제학적 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 치료학적으로 유효한 양의 에스트로겐 화합물, 안드로겐 화합물, 혈관확장 화합물, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다.

특허청구의 범위

청구항 1

치료학적으로 유효한 양의 에스트로겐 화합물;

치료학적으로 유효한 양의 안드로겐 화합물;

치료학적으로 유효한 양의 혈관확장 화합물; 및

약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 여성 성기능장애 치료용 약제학적 조성물.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 상기 에스트로겐 화합물은 에스트론, 17α -에스트라디올, 17β -에스트라디올, 에케린(equilin), 17α -디하이드로에케린, 17β -디하이드로에케린, 에케린(equilenin), 17α -디하이드로에케린, 17β -디하이드로에케린, $\Delta^{8,9}$ -데하이드로에스트론, 17α - $\Delta^{8,9}$ -데하이드로에스트라디올, 17β - $\Delta^{8,9}$ -데하이드로에스트라디올, 에티닐에스트라디올, 에스트라디올 발레레이트, 6-OH 에케린, 6-OH 17α -디하이드로에케린, 6-OH 17β -디하이드로에케린, 및 그 혼합물, 그 포합체 및 그 염으로 구성된 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 상기 안드로겐 화합물은 메틸테스토스테론, 안드로스테론, 안드로스테론 아세테이트, 안드로스텐디온, 안드로스텐디올, 안드로스테론 프로피오네이트, 안드로스테론 벤조에이트, 안드로스테론디올, 안드로스테론디올-3-아세테이트, 안드로스테론디올-17-아세테이트, 안드로스테론디올-3,17-디아세테이트, 안드로스테론디올-17-벤조에이트, 안드로스테론디올-3-아세테이트-17-벤조에이트, 안드로스테론디온, 데하이드로에피안드로스테론, 소듐 데하이드로에피안드로스테론 설페이트, 드로모스타놀론, 드로모스타놀론 프로피오네이트, 에틸에스트레놀, 플루옥시메스테론, 데르디칼(derdicale), 난드롤론 펜프로피오네이트, 난드롤론 데카노에이트, 난드롤론 퓨릴프로피오네이트, 난드롤론 시클로헥산-프로피오네이트, 난드롤론 벤조에이트, 난드롤론 시클로헥산카르복실레이트, 옥산드롤론, 옥시메톨론, 스타노졸론, 테스토스테론, 17α -메틸-19-노르테스토스테론, 테스토스테론 데카노에이트, 4-디하이드로테스토스테론, 5α -디하이드로테스토스테론, 테스토락톤, 그의 약제학적으로 허용가능한 에스테르와 염, 및 상기 화합물의 임의의 조합으로 구성된 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 상기 혈관확장 화합물은 알파 아드레날린성 길항제인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 5

제 4 항에 있어서, 상기 아드레날린성 길항제는 펜톨라민 메실레이트 또는 펜토라민 하이드로클로라이드인 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 6

제 4 항에 있어서, 상기 혈관확장 화합물은 아포몰핀을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 7

제 1 항에 있어서, 치료학적으로 유효한 양의 프로게스틴 화합물을 더 포함하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 8

제 7 항에 있어서, 상기 프로게스틴 화합물은 데소게스트렐, 다이드로게스테론, 에티노디올 디아세테이트, 메드록시프로게스테론, 레보노르게스테렐, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 히드록시프로게스테론 카프로에이트, 노르에틴드론, 노르에틴드론 아세테이트, 노르에티노드렐, 알릴에스트레놀, 19-노르테스토스테론, 리노에스트레놀, 퀸게스타놀 아세테이트, 메드로게스톤, 노르게스트리에논, 디메티스테론, 에티스테론, 사이프로테론 아세테

이트, 클로르마디논 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트, 노르게스티메이트, 노르게스트렐, 데소게스트렐, 트리메게스톤, 게스토덴, 노메게스트롤 아세테이트, 노메게스트롤 프로게스테론, 5 α -프레그난-3 β ,20 α -디올 설페이트, 5 α -프레그난-3 β ,20 β -디올 설페이트, 5 α -프레그난-3 β -올-20-온, 16,5 α -프레그넨-3 β -올-20-온, 4-프레그넨-20 β -올-3-온-20-설페이트, 아세톡시프레그네놀론, 아나게스톤 아세테이트, 사이프로테론, 디하이드로게스테론, 플루로게스톤 아세테이트, 게스타덴, 히드록시프로게스테론 아세테이트, 히드록시메틸프로게스테론, 히드록시메틸프로게스테론 아세테이트, 3-케토데소게스트렐, 메게스트롤, 멜렌게스트롤 아세테이트, 노르에티스테론, 및 그 혼합물로 구성된 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

치료학적으로 유효한 양의 에스트로겐 화합물;

치료학적으로 유효한 양의 안드로겐 화합물;

약제학적으로 허용가능한 담체; 및

PoD(Performance-on-Demand) 방법으로 투여되는, 치료학적으로 유효한 양의 혈관확장 화합물을 포함하는 여성 성기능장애 치료용 약제학적 제제.

청구항 17

제 1 항 내지 제 8 항 중 어느 한 항에 있어서,

치료학적으로 유효한 양의 에스트로겐 화합물과 치료학적으로 유효한 양의 안드로겐 화합물의 조합을 여성에게 투여하는 단계; 및

치료학적으로 유효한 양의 혈관확장 화합물을 여성에게 투여하는 단계를 포함하는 방법에 의해 투여되는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 18

제 17 항에 있어서, 상기 치료학적으로 유효한 양의 에스트로겐 화합물과 치료학적으로 유효한 양의 안드로겐 화합물의 조합을 지속적인 방법으로 투여하며, 상기 치료학적으로 유효한 양의 혈관확장 화합물을 지속적인 방법으로 투여하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 19

제 17 항에 있어서, 상기 치료학적으로 유효한 양의 에스트로겐 화합물과 치료학적으로 유효한 양의 안드로겐 화합물의 조합을 치료학적으로 유효한 양의 혈관확장 화합물을 동시에 투여하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 20

제 17 항에 있어서, 상기 치료학적으로 유효한 양의 에스트로겐 화합물과 치료학적으로 유효한 양의 안드로겐 화합물의 조합과 치료학적으로 유효한 양의 혈관확장 화합물을 정제로 투여하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 21

제 17 항에 있어서, 상기 치료학적으로 유효한 양의 에스트로겐 화합물과 치료학적으로 유효한 양의 안드로겐 화합물의 조합이 정제로 투여되고 치료학적으로 유효한 양의 혈관확장 화합물을 국소용 제제로 투여하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 22

제 17 항에 있어서, 상기 치료학적으로 유효한 양의 에스트로겐 화합물과 치료학적으로 유효한 양의 안드로겐 화합물의 조합을 지속적인 방법으로 투여하며, 상기 치료학적으로 유효한 양의 혈관확장 화합물을 PoD(Performance-on-Demand) 방법으로 투여하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 23

제 17 항에 있어서, 상기 치료학적으로 유효한 양의 에스트로겐 화합물과 치료학적으로 유효한 양의 안드로겐 화합물의 조합을 정제로 투여하고 치료학적으로 유효한 양의 혈관확장 화합물을 정제로 투여하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 24

삭제

청구항 25

제 24 항에 있어서, 상기 국소용 제제는 패치, 겔, 및 크림으로 구성된 군에서 선택된 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 26

제 25 항에 있어서, 상기 국소용 제제를 피부에 적용하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물.

청구항 27

제 25 항에 있어서, 상기 국소용 제제를 질에 적용하는 것을 특징으로 하는 약제학적 조성물

청구항 28

삭제

청구항 29

삭제

청구항 30

삭제

청구항 31

삭제

청구항 32

삭제

청구항 33

삭제

청구항 34

삭제

청구항 35

삭제

청구항 36

삭제

청구항 37

삭제

청구항 38

삭제

청구항 39

삭제

청구항 40

삭제

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

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

삭제

명세서

기술분야

관련 출원의 교차 참조

<1> 본 출원은 2000년 12월 22일 출원된 미국 가출원 60/257,745에 대한 우선권을 주장하고 있으며, 상기 가출원은 그 전체로서 여기에 원용되어 통합된다.

<3> 발명의 분야

<4> 본 발명은 일반적으로 여성 성기능장애 치료용 약제학적 제제 및 그 제제를 투여하는 방법에 관한 것이다.

폐경기술

<5> 여성 성기능장애는 심리학적 인자, 호르몬 인자, 및 생리학적 인자의 상호작용이 관련된 관한 복잡한 의학적 상태이다. 호르몬 이상은 여성 생리학의 하나 이상의 측면에서 여성 성기능에 유해한 효과를 미칠 수 있다. 예를 들어, 에스트로겐 수치는 질의 전체적인 생리학적 건강, 질 상피의 완전성(integrity), 및 충분한 윤활을 생성시키는 질의 능력을 포함한 여성의 성적 측면과 관련되어 있다. 폐경기에는 자연적으로 에스트로겐의 혈중 농도는 상당히 감소한다. 전형적으로 중년기에 일어나는 폐경기에는 난소의 활동이 중단되고, 그에 부합되어 에스트로겐의 혈중 농도의 현저한 감소가 나타난다.

<6> 난소활동의 중단(ovarian shutdown)은 또한 안드로겐 농도의 이상을 유발시킨다. 안드로겐 농도의 감소는 여성의 여러 가지 폐경후 증상에 잠재적인 영향을 미친다. 여성에서의 안드로겐 효과의 한 측면은 성욕, 자극에 대한 민감도, 황홀감을 경험할 수 있는 능력, 및 오르가즘에 도달할 수 있는 능력을 포함한 성기능과 관련된다. 안드로겐의 혈중농도는 자연적인 폐경기로 인한 에스트로겐 농도의 감소가 개시된 후 수년 뒤에 일반적으로 감소한다. 수술로 인한 폐경시에는, 안드로겐의 혈중농도 감소가 에스트로겐의 혈중농도 감소와 유사하여 그 혈중농도감소가 급격하다. 에스트로겐과 안드로겐의 병용요법이 Shifren 등, *The New England Journal of Medicine*, 343:682-688(2000)에서 제안되었다. Shifren 등은 수술로 의한 폐경 후에 성기능이 손상된 여성에게 테스토스테론을 경피투여하는 것을 제안하였다. 유사하게, Place 등에게 허여된 미국특허 6,117,446 및 6,284,263에서는 에스트로겐인 프로게스틴을 포함하고 경우에 따라 안드로겐을 포함하는 구강 투여 유닛(buccal dosage unit)을 제안하였다.

<7> 여성 성기능장애의 또 다른 측면은 클리토리스 발기 반응의 이상이다. 그러한 반응은 자율신경계, 내분비계, 및 순환계의 상호작용이다. 발기 부전(임포텐스)은 대부분 일반적으로 남성과 연관이 크다고 하더라도, 또한 여성 성기능장애의 일면이기도 하다. 혈류증가는 질의 충혈과 함께 클리토리스 발기에 필수적이다. 클리토리스 및 질의 혈류에 대한 정상적인 자극은 건강하고 기능적인 질 및 클리토리스 조직에 필수적이다. 또한, 남성의 경우처럼 그 관계가 명백하지는 않다고 하더라도, 혈류가 여성의 오르가즘 도달과 관련이 있다는 증거가 있다. 혈관확장제의 투여가 여성의 성적 반응을 향상시키는데 사용될 수 있다는 제안이 있다. 예를 들면, Gioco 등의 미국특허 5,565,466, Lowrey의 미국특허 6,051,594, 및 Estok의 6,011,043에서는 펜톨라민의 사용이 제안되었다. Wysor 등의 미국특허 5,891,915 및 See의 미국특허 6,046,240에서는 프로스타글라딘 E의 투여가 제안

되었다. 또한, 미국특허 6,294,550 및 미국특허 6,306,841을 포함한, Place 등에게 허여된 다른 특허에서는, 치료중인 개인의 질, 외음부, 또는 자궁에 혈관활용약물을 투여함으로써 여성 개개인의 성기능장애를 치료하는 방법이 제공되었다.

<8> 그러므로, 그러한 복잡한 의학적 상태에서 여러 심리학적 인자, 호르몬 인자, 및 생리학적 인자가 관여되는 여성 성기능장애의 치료방법 및 성기능장애 치료용 제제를 제공하는 것은 바람직할 것이다.

발명의 상세한 설명

<9> 발명의 요약

<10> 여성 성기능장애, 특히 폐경 후 여성이 겪는 성기능장애 치료용 약제학적 조성물을 제공한다. 상기 조성물은 치료학적으로 유효한 양의 에스트로겐 화합물, 안드로겐 화합물, 혈관활성화제, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 온전한 자궁을 갖는 여성에게 사용할 경우에는, 적절한 양의 프로게스틴이 선택적으로 포함될 수 있다. 폐경 전 여성, 특히 경구 피임약을 복용하는 여성에 대해서는, 에스트로겐을 사용하지 않고도 원하는 치료효과에 도달할 수 있다.

<11> 또 다른 측면에서, 본 발명은 치료학적으로 유효한 양의 에스트로겐 화합물, 안드로겐 화합물, 혈관활성화제, 및 약제학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물을 사용하는, 여성 성기능장애 치료방법을 제공한다. 상기 혈관활성화제는 연속적으로 투여하거나(매일 투여) 일정한 순서를 갖는 요법(성교 전)으로 투여할 수 있다.

<12> 바람직한 구현예의 상세한 설명

<13> 이하 본 발명을 여기에 나타낸 구현예를 참조로 하여 설명하고자 한다. 이러한 구현예는 발명을 상세히 설명하기 위한 것이지 발명의 범위를 제한하고자 하는 것이 아니며, 발명의 범위는 청구항에 의해 한정된다.

<14> 일 측면에서, 본 발명은 약제학적 조성물에 관한 것이다. 상기 약제학적 조성물은 치료학적으로 유효한 양의 에스트로겐 화합물, 안드로겐 화합물, 혈관활성화제, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함한다. 또한, 본 발명의 다른 측면에서 약제학적 조성물은 치료학적으로 유효한 양의 안드로겐 화합물, 치료학적으로 유효한 양의 혈관활성화제; 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함할 수 있다. 여기에서 사용되는 "치료학적으로 유효한 양"이란 개체의 성기능을 치료하는데(예: 증가, 고조, 증대) 충분한 에스트로겐, 안드로겐, 및 혈관활성화제의 양을 말한다. 치료학적으로 유효한 양은 당업자의 지식과 전문적 시견 내에서 환자의 나이와 신체상태, 치료의 정도, 치료기간, 병용 치료의 특성, 사용되는 약제학적으로 허용가능한 담체 등의 인자에 따라 변화한다. 약제학적으로 허용가능한 담체는 바람직하게는 액체, 특히 수성 담체이며, 당해 기술분야에서 공지된 것으로부터 선택될 수 있다.

<15> 에스트로겐 농도는 질의 전체적인 생리학적 건강과 관련이 있고, 혈관활성화제 효과를 가지며, 점액 생성을 촉진시킨다. 적절한 에스트로겐 화합물로는 에스트론, 17α -에스트라디올, 17β -에스트라디올, 에퀼린(equilin), 17α -디하이드로에퀼린, 17β -디하이드로에퀼린, 에퀼레닌(equilenin), 17α -디하이드로에퀼레닌, 17β -디하이드로에퀼레닌, $\Delta^{8,9}$ -데하이드로에스트론, $17\alpha-\Delta^{8,9}$ -데하이드로에스트라디올, $17\beta-\Delta^{8,9}$ -데하이드로에스트라디올, 에티닐에스트라디올, 에스트라디올 발레레이트, 6-OH 에퀼레닌, 6-OH 17α -디하이드로에퀼레닌, 6-OH 17β -디하이드로에퀼레닌, 및 그 혼합물, 그 포합체 및 그 염, 그리고 에스트로겐 캐톤과 그의 해당 17α - 및 17β - 히드록시 유도체가 있다. 상기 포합체는 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자가 제조할 수 있으며, 그러한 포합체로는 황산 포합체와 글루쿠로나이드 포합체가 있으나 이에 한정되는 것은 아니다. 가장 바람직한 에스트로겐 포합체는 에스트로겐 설페이트이다. 상기 에스트로겐 화합물은 또한 에스트로겐 포합체의 염으로서 존재할 수 있다. 상기 염은 당업자가 알고 있는 다양한 염일 수 있으며, 나트륨염, 칼슘염, 마그네슘염, 리튬염, 칼륨염, 및 피페라진염이 있으나 이에 한정되지는 않는다. 가장 바람직한 염은 나트륨염이다. 에스트로겐 화합물은 천연에서 유래하거나 합성하여 사용할 수 있다. 바람직하게는, 에스트로겐 화합물의 치료학적으로 유효한 양은 경구로 투여되는 에스트라디올 약 0.0 내지 약 3 mg, 바람직하게는 약 0.25 내지 약 2 mg과 등가의 효능량이다. 에스트로겐은 폐경전 여성, 특히 경구 피임약을 복용하는 여성에게는 필수적이지 아닐 수도 있다.

<16> 안드로겐 화합물과 관련하여, 안드로겐 화합물은 성욕, 자극에 대한 민감도, 황홀감을 경험할 수 있는 능력, 및 오르가즘에 도달할 수 있는 능력과 관련이 있다. 치료효과는 총 혈중 안드로겐 농도에 대한 비결합 혈중 안드로겐 농도와 밀접한 관련이 있다. 안드로겐은 성호르몬 결합 글로불린(SHBG)에 일차적으로 결합하기 때문에, SHBG의 농도를 증가시키는 인자는 비결합 안드로겐 농도를 감소시키고 성적 능력에 영향을 미칠 수 있다. 주목

할 만한 것은, 결핍증을 치료하거나 임신에 영향을 미치기 위해(경구 페임약) 에스트로겐으로 여성의 치료를 경우, SHBG의 농도가 증가하여 안드로겐의 유효 혈중농도를 감소시킴으로써, 정상적으로 적절한 안드로겐 혈중농도를 갖는 여성의 성기능에 영향을 준다는 것이다.

<17>

적절한 안드로겐 화합물로는 메틸테스토스테론, 안드로스테론, 안드로스테론 아세테이트, 안드로스테론 프로페오네이트, 안드로스테론 벤조에이트, 안드로스테론디올, 안드로스테론디올-3-아세테이트, 안드로스테론디올-17-아세테이트, 안드로스테론디올-3,17-디아세테이트, 안드로스테론디올-17-벤조에이트, 안드로스테론디온, 안드로스텐디온, 안드로스텐디올, 데하이드로에피안드로스테론, 소듐 데하이드로에피안드로스테론 설페이트, 드로모스타놀론, 드로모스타놀론 프로페오네이트, 에틸에스터레놀, 플루옥시메스테론, 난드롤론 펩프로피오네이트, 난드롤론 테카노에이트, 난드롤론 퓨릴프로페오네이트, 난드롤론 시클로헥산-프로페오네이트, 난드롤론 벤조에이트, 난드롤론 시클로헥산카르복실레이트, 안드로스테론디올-3-아세테이트-17-벤조에이트, 옥산드롤론, 옥시메톨론, 스타노졸론, 테스토스테론, 테스토스테론 테카노에이트, 4-디하이드로테스토스테론, 5 α -디하이드로테스토스테론, 테스토락톤, 17 α -메틸-19-노르테스토스테론, 그의 약제학적으로 허용가능한 에스테르와 염, 및 상기 화합물의 임의의 조합으로 구성된 군이 있다. 바람직하게는, 치료학적으로 유효한 양의 안드로겐 화합물은 약 0.15 내지 약 5 mg의 메틸 테스토스테론의 경구투여량과 등가이다. 혈관확장 화합물 또는 혈관확장제는 성적 자극에 반응하여 외음부 발기조직이 충혈됨으로써 여성의 클리토리스의 발기 반응을 촉진시킨다. 적절한 혈관확장 화합물로는 알파 아드레날린성 길항제가 있다. α -아드레날린성 화합물의 예로는 펜톨라민, 페녹시벤잘아민, 틀라졸린, 독사조신, 디벤키아민, 프라조신, 프라조신 하이드로클로라이드, 페녹시벤자민 등이 있다. 바람직하게는 펜톨라민이 사용되며, 여기에 그 전체로서 원용되어 통합되는 Estok의 미국특허 6,001,845에 기재된 바와 같이 펜톨라민은 유기산 및 무기산과 약제학적으로 허용가능한 염을 형성할 수 있다. 바람직하게는 펜톨라민 메실레이트 또는 펜톨라민 하이드로클로라이드가 사용된다. 경우에 따라 아포몰핀 또는 그 이외의 아편 유도체가 펜톨라민과 함께 사용될 수 있다. 그 외의 혈관확장 화합물로는 PED5(phosphodiesterase type 5) 억제제(예: 실데나필), 프로스타글란딘 E 화합물(예: 알프로스타딜), 티목사민, 브로모크립틴, 요힘빈, 파파베린, 유기 나이트레이트, 이미프라민, 베라파밀, 나프티드로퓨릴(naptidryfuryl), 및 이속슈프린이 있다. 다양한 혈관확장 화합물의 조합을 사용할 수도 있다. 바람직하게는, 혈관확장 화합물의 경구투여시 치료학적으로 유효한 양은 펜톨라민 하이드로클로라이드 또는 메실레이트 약 5 내지 약 80 mg, 바람직하게는 약 20 내지 80 mg과 등가이다.

<18>

온전한 자궁을 갖는 여성을 대상으로 할 경우에는, 프로게스틴 화합물이 선택적으로 함유될 수 있다. 적절한 프로게스틴 화합물로는 테소게스트렐, 다이드로게스테론, 에티노디올 디아세테이트, 메드록시프로게스테론, 레보노르게스트렐, 메드록시프로게스테론 아세테이트, 히드록시프로게스테론 카프로에이트, 노르에틴드론, 노르에틴드론 아세테이트, 노르에티노드렐, 알릴에스터레놀, 19-노르테스토스테론, 리노에스터레놀, 퀸케스타놀 아세테이트, 메드로게스톤, 노르게스트리에논, 디메티스테론, 에티스테론, 사이프로테론 아세테이트, 클로로마디논 아세테이트, 메게스트롤 아세테이트, 노르게스티메이트, 노르게스트렐, 데소게스트렐, 트리메게스톤, 게스토덴, 노메게스트롤 아세테이트, 프로게스테론, 5 α -프레그난-3 β ,20 α -디올 설페이트, 5 α -프레그난-3 β ,20 β -디올 설페이트, 5 α -프레그난-3 β -올-20-온, 16,5 α -프레그난-3 β -올-20-온, 4-프레그נן-20 β -올-3-온-20-설페이트, 아세토시프레그네놀론, 아나게스톤 아세테이트, 사이프로테론, 디하이드로게스테론, 플루로게스톤 아세테이트, 게스탈렌, 히드록시프로게스테론 아세테이트, 히드록시메틸프로게스테론, 히드록시메틸프로게스테론 아세테이트, 3-케토데소게스트렐, 메게스트롤, 멜렌게스트롤 아세테이트, 노르에티스테론, 및 그 혼합물이 있다. 바람직하게는, 치료학적으로 유효한 경구투여 용량은 메드록시프로게스테론 약 0.5 mg 내지 약 20 mg, 바람직하게는 약 1.0 내지 약 2.5mg의 투여량과 등가이다.

<19>

본 발명은 또한 본 발명의 조성물과 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체, 희석제, 또는 부형제(그 선택은 당업자에 공지되어 있다)를 포함하는 약제학적으로 허용가능한 의약품을 또한 포함한다. 상기 의약품 제제는 예를 들어, 정제; 밀포정; 환제; 산제; 엑릭실제; 혼탁제; 유제; 액제; 시럽제; 연질 및 경질 캡슐제; 경피 팻치; 국소용 젤, 크림 등; 질좌제; 멸균 주사액제; 및 멸균 포장 산제, 설하정, 구강정, 구강 부착 시스템 등의 제형일 수 있다.

<20>

한 구현예에서, 의약품은 경구 투여에 적절할 수 있는 고체 약제학적 조성물로 존재한다. 본 발명에 따른 고체 조성물이 형성되어 부형제와 함께 혼합 및/또는 희석될 수 있다. 고체 조성물은 예를 들어, 캡슐, 사켓, 정제, 종이, 또는 다른 용기의 형태일 수 있는 담체 내에 봉입될 수도 있다. 부형제가 희석제로서 작용할 때, 그것은 본 발명의 조성물의 매개체, 담체, 또는 매체로서 작용하는, 고체, 반고체, 또는 액체 물질일 수 있다.

<21>

여러가지 적절한 부형제는 당해 기술분야에서 통상의 지식을 가진 자에게 알려져 있으며, 여기에 그 전체로서

원용되어 통합되는 National Formulary, 19:2404-2406(2000)에서 찾아볼 수 있다. 적절한 부형제의 예로는 전분, 아라비아검, 규산칼슘, 미정질 셀룰로오스, 메타크릴레이트, 헬락, 폴리비닐파롤리돈, 셀룰로오스, 물, 시럽, 및 메틸셀룰로오스가 있다. 상기 의약품 제제는 부가적으로, 예를 들어 탈크, 스테아린산 마스네슘, 및 광유와 같은 활택제; 습윤제; 유화제 및 혼탁화제; 메틸- 및 프로필 히드록시벤조에이트와 같은 보존제; 감미제; 또는 방향제를 포함할 수 있다. 폴리올, 완충제, 및 불활성 필러가 사용될 수도 있다. 폴리올의 예로는 만니톨, 솔비톨, 자일리톨, 수크로오스, 말토오스, 글루코오스, 락토오스, 텍스트로오스 등이 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 적절한 완충제로는 인산, 시트르산, 타르타르산, 숙신산 등이 있으나, 이에 한정되지는 않는다. 사용될 수 있는 불활성 필러는 당해 기술분야에 공지되어 있으며 다양한 제형의 제조에 유용한 것들을 포함한다. 필요하다면, 고체 제제는 증량제 및/또는 과립화제 등과 같은 다른 성분을 포함할 수 있다. 본 발명의 의약품은 당해 기술분야에 잘 알려진 방법을 이용함으로써 환자에게 투여된 후에 활성성분의 신속한 방출, 지속적인 방출, 또는 지연된 방출이 이루어지도록 제제화될 수 있다.

<22> 본 발명의 조성물은 직접압축법에 의해 경구투여용 정제로 제조될 수 있다. 이 방법에서는, 활성 약물 성분이 활택제(예: 스테아린산 마그네슘, 스테아린산 칼슘, 및 폴리에틸렌글리콜 왁스) 뿐만 아니라 고체 분말성 담체(예: 락토오스, 사카로오스, 솔비톨, 만니톨, 전분, 아밀로펙틴, 셀룰로오스 유도체 또는 젤라틴, 및 그 혼합물)와 혼합될 수 있다. 그리고 나서, 상기 혼합물을 원하는 정제 크기를 획득하기에 적절한 편치 및 다이가 구비된 기계를 이용하여 정제로 압축할 수 있다. 상기 기계의 작동 파라미터는 당업자가 선택할 수 있다. 또한, 경구 투여용 정제는 습식 과립법으로 제조될 수 있다. 활성 약물 성분을 부형제 및/또는 희석제와 혼합할 수 있다. 고체 물질을 분쇄한 다음 체로 쳐서 원하는 입자 크기로 할 수 있다. 결합제를 상기 약물에 부가할 수도 있다. 상기 결합제는 적절한 용매에 혼탁하여 균일화할 수 있다. 상기 활성성분 및 보조제를 결합제 용액과 혼합할 수 있다. 생성되는 건조 혼합물을 용액으로 균일하게 적신다. 상기 습윤단계로 인하여 일반적으로 입자가 약간 응집되고, 그리하여 생성된 덩어리를 원하는 크기를 갖는 스테인레스 스틸 체를 통해 압축하여 내린다. 그리고 나서, 그 혼합물을 원하는 입자 크기 및 굳기를 얻는데 필요한 소정의 시간동안 조절된 건조 유닛에서 건조한다. 건조된 혼합물의 입자를 체로 쳐서 분말을 분리해낸다. 이 혼합물에 봉해제, 활택제, 및/또는 항부착제를 가한다. 최종적으로, 상기 혼합물을 원하는 정제 크기를 획득하기에 적절한 편치와 다이가 구비된 기계를 이용하여 정제로 압축한다. 상기 기계의 작동 파라미터는 당업자가 선택할 수 있다.

<23> 코팅된 정제를 제조하고자 한다면, 상기 제조된 핵정을, 아라비아검, 젤라틴, 탈크, 이산화티타늄을 함유할 수 있는, 설탕 또는 셀룰로오스 폴리머의 농축용액 또는 휘발성 유기용매, 수성용매, 또는 용매의 혼합물에 용해된 래커로 코팅할 수 있다. 이러한 코팅에, 서로 다른 활성 화합물을 갖거나 함량이 서로 다른 동일 활성 화합물을 갖는 정제를 구별하기 위해서 다양한 염료를 부가할 수 있다. 특정 구현예에서는, 활성 화합물은 장용성 코팅층을 포함한 하나 이상의 코팅층에 의해 둘러싸인 핵정에 존재할 수 있다.

<24> 활성성분 혼합물 및 식물유를 함유하는 연질 젤라틴 캡슐을 제조할 수 있다. 경질 젤라틴 캡슐은 고체 분말의 담체(예: 락토오스, 사카로오스, 솔비톨, 만니톨, 감자 전분, 옥수수 전분, 아밀로펙틴, 셀룰로오스 유도체, 및/또는 젤라틴)와 혼합된 활성성분의 과립을 함유할 수 있다.

<25> 바람직한 일 구현예에서는, 상기 제제는 불활성 성분(제3인산칼슘, 항산칼슘, 카르나우바 왁스, 셀룰로오스, 글리세릴 모노올리에이트, 락토오스, 스테아린산 마그네슘, 메틸 셀룰로오스, 약제학적 광택제, 폴리에틸렌 글리콜, 스테아린산, 수크로오스, 및 이산화티타늄)과 함께 본 명세서에 기재된 본 발명의 조성물을 함유하는 본 발명의 경구투여용 정제이다. 그러한 성분은 웨슬리애니아 필라델피아의 Wyeth-Ayerst Laboratories에 의해 상업화된 Premarin^R(포함된 에스트로겐 정제, USP)에 존재하는 양과 유사한 양으로 존재할 수 있다. 본 발명의 활성성분을 이용하는 정제는 Premarin^R(포함된 에스트로겐 정제, USP) 0.3mg, 0.625mg, 및 1.25mg 정제에 함유된 것과 유사한 부형제를 함유할 수 있다.

<26> 경구투여용 액체 제제는 시럽 또는 혼탁제, 예를 들어 활성성분, 설탕, 및 에탄올, 물, 글리세롤 및 프로필렌의 혼합물을 함유하는 액제로 제조될 수 있다. 원한다면, 그러한 액체 제제는 착색제, 방향제, 및 사카린을 함유할 수 있다. 카르복시메틸셀룰로오스와 같은 점증제를 또한 사용할 수도 있다.

<27> 상기 제제를 주사 투여용으로 사용할 경우, 그러한 제제는 본 발명의 조성물을 포함하는 수성 주사액, 비수성 주사액, 또는 두 가지 모두를 포함할 수 있다. 수성 주사액을 제조할 경우, 상기 조성물은 수용성인, 약제학적으로 허용가능한 염으로서 존재할 수 있다. 주사 제제는 항산화제, 완충제, 정균제, 및 투여될 개체의 혈액과 제제가 등장이 되도록 하는 용질을 함유할 수 있다. 수성 및 비수성 멸균 혼탁액은 혼탁화제 및 점증제를 포함할 수 있다. 상기 제제는 단위 투여 용기 또는 복수-투여 용기, 예를 들어 밀봉된 앰플 및 바이알에 포장될 수

있다. 용시 제조되는 주사액 및 혼탁제는 멸균된 산제, 과립제, 및 상기 정제로부터 제조될 수 있다.

<28> 바람직한 구현예에서, 본 발명의 의약품은 락토오스, 시트르산 나트륨, 및 시메티콘을 또한 함유하는, 멸균된 동결건조된 케이크 내에 본 발명의 조성물을 소정의 양(예: 25mg)만큼 함유하는 주사액제이다. 상기 성분을 함유하는 액제의 pH는 적절한 완충제(예: 수산화나트륨 또는 염산)를 사용하여 조정될 수 있다. 공지의 방법, 예를 들어 멸균수에 벤질 알콜을 2 부피% 함유하는 멸균 희석제(5mL)를 사용하여 다시 주사액제로 재구성할 수 있다. 바람직한 주사제는 Wyeth-Ayerst Laboratories가 상업적으로 판매하고 있는 Premarin^R 정주와 유사하다.

<29> 상기 조성물은 국소 투여에 적절하도록 제제화될 수 있다(예: 젤 크림). 이러한 제제들은 당업자에게 공지되어 있는 다양한 부형제를 함유할 수 있다. 적절한 부형제로는 세틸 에스테르 왁스, 세틸 알콜, 백색 왁스, 글리세릴 모노스테아레이트, 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 메틸 스테아레이트, 벤질 알콜, 소듐 라우릴 설페이트, 글리세린, 광유, 물, 카보머, 에틸 알콜, 아크릴레이트 부착제, 폴리이소부티렌 부착제, 및 실리콘 부착제가 있으나, 이에 한정되지는 않는다.

<30> 바람직한 구현예에서, 상기 의약품은 비액화 베이스 내에 존재하는 본 발명의 조성물을 함유하는 젤 크림제이다. 비액화 베이스는 예를 들어 세틸 에스테르 왁스, 세틸 알콜, 백색 왁스, 글리세릴 모노스테아레이트, 프로필렌 글리콜 모노스테아레이트, 메틸 스테아레이트, 벤질 알콜, 소듐 라우릴 설페이트, 글리세린, 및 광유와 같은 불활성 성분을 함유할 수 있다. 그러한 조성물은 Wyeth-Ayerst Laboratories가 상업적으로 판매하고 있는 Premarin^R 젤 크림과 유사하게 제조될 수 있다.

<31> 젤 또는 항문 투여를 위한 투여 단위는 중성지방 베이스 폴리에틸렌 글리콜이 함유된 혼합물에서 상기 조성물을 함유할 수 있는 좌제로 제조되거나 식물유 또는 광유를 함유하는 혼합물에 활성성분을 함유하는 젤라틴-항문 캡셀제로 제조될 수 있다.

<32> 본 발명의 약제학적 화합물은 상기 제제의 형태로 다양한 방법에 의해 투여될 수 있다. 예를 들어, 성행위 전후에 치료학적으로 유효한 양의 에스트로겐 화합물 및 치료학적으로 유효한 양의 안드로겐 화합물을 여성에게 예를 들어, 정제로 지속적인 방법으로 투여한 다음, 치료학적으로 유효한 양의 혈관확장 화합물을 POD(performance-on-demand) 방법으로 투여할 수 있다. 또는 모든 화합물을 정제와 같은 하나의 복합제제로서 투여할 수도 있다. 투여 제형은 당해 분야의 기술 내에서 선택될 수 있다.

<33> 본 발명을 하기 실시예에서 보다 상세하게 설명한다. 이러한 실시예는 본 발명을 설명하기 위한 것이지 본 발명을 제한하기 위한 것이 아니다.

실시예

<34> 실시예 1

<35> 에스트로겐, 안드로겐, 및 혈관확장제의 경구투여용 전달 시스템

<36> 에스트로겐 0.6 mg과 안드로겐 2.5 mg을 조합한 다음, 속방성 정제를 형성하기 위해 락토오스, 탄산칼슘, 중탄산나트륨, 알파-토코페롤, 말토덱스트린, 및 스테아린산 마그네슘과 건식 혼합함으로써 속방성 정제를 제조할 수 있다. 에스트로겐 및 안드로겐을 함유하는 속방성 정제는 여성 성기능 장애 치료용 혈관확장제의 속용해성 정제와 결합될 수 있다.

<37> 속방성 정제를 제조하는 단계는 다음과 같다.

<38> 첫째, 락토오스 일수화물 8000g을 10 입방피트의 V형 블렌더에 넣어야 한다. 그 다음, 탄산칼슘 500g 및 중탄산나트륨 500g을 가하고 10 내지 15분동안 블렌딩한다.

<39> 상기 정제 제조의 다음 단계는 메틸테스토스테론과 같은 안드로겐 250g과 에스트라디올과 같은 에스트로겐 60g을 V 블렌더에 있는 혼합물에 가하는 단계 및 10-12분동안 그 혼합물을 블렌딩하는 단계를 포함한다.

<40> 다음에는, 알파-토코페롤 약 390g, 말토덱스트린 200g, 및 스테아린산 마그네슘 100g을 V 블렌더에 있는 혼합물에 가하고, 2-3분 동안 상기 혼합물을 블렌딩한다.

<41> 그리고 나서, 이러한 혼합물을 적절한 타정기로 끓기고 압축하여 각각 100mg의 중량을 갖는 핵정을 10만개 제조한 다음, Eudragit ETM으로 코팅하여 속방성의 필름코팅된 정제를 제조한다. 이러한 정제는 1일 1회 투여용으로 디자인 될 수 있다.

- <42> 동일한 실시예에서, 포비돈 약 500g 및 저분자량의 수화 젤라틴 약 500g을 2 입방피트의 V형 블렌더에 가한 다음 2 내지 3분 동안 그 조합물을 블렌딩함으로써 혈관확장제의 속성 방출 정제를 제조한다. 이러한 혼합물에 펜톨라민 110 g을 가한 다음, 그 혼합물을 5분동안 블렌딩한다. 다음에는, 폴록사며 약 50g을 가하고 그 조합물을 2-3분 동안 블렌딩한다. 그리고 나서, 이 혼합물을 적절한 타정기로 옮기고 압축하여 각각 100mg의 중량을 갖는 핵정을 11,600 개 제조한다. 각각의 핵정은 약 10mg의 펜톨라민을 함유한다. 그리고 나서, 상기 핵정을 1% 포비돈 용액으로 코팅하여 1일 1회 투여용 속용해성 정제로 제조할 수 있다.
- <43> 실시예 2
- <44> 이 실시예에서는 에스트로겐 0.6 mg, 안드로겐 2.5mg, 및 혈관확장제 10 mg을 포함하는 단일 변형 방출 정제 (single modified release tablet)를 여성 성기능 장애 치료를 위해 제조한다.
- <45> 상기 변형 방출 정제는 다음과 같이 제조될 수 있다. 제 1 단계에서, 락토오스 일수화물 8000 g을 10 입방피트의 V 형 블렌더에 넣는다. 다음으로, 탄산칼슘 500g 및 중탄산나트륨 500g을 락토오스에 가한 다음, 이 물질을 10-15분 블렌딩한다.
- <46> 제 2 단계는 메틸테스토스테론과 같은 안드로겐 250g과 에스트라디올과 같은 에스트로겐 60g을 V 블렌더에 있는 혼합물에 가한 다음, 10-12분동안 그 혼합물을 블렌딩한다.
- <47> 제 3 단계에서는, 알파-토코페롤 약 390g, 말토덱스트린 200g, 및 스테아린산 마그네슘 100g을 V 블렌더에 있는 혼합물에 가하고, 2-3분 동안 상기 혼합물을 블렌딩할 수 있다.
- <48> 그 다음, 이 혼합물을 적절한 타정기로 옮기고 압축하여 각각 100mg의 중량을 갖는 핵정을 10만개 제조한 다음, Eudragit LTM으로 코팅하여 장용성 코팅된 변형 방출 필름 코팅된 핵정을 제조할 수 있다. 이러한 핵정을 유동 층 건조기에서 펜톨라민으로 코팅하여 10 mg/핵정의 중량 증가가 있도록 할 수 있다. 그런 다음, 이 핵정을 포비돈 용액으로 코팅하여 5 %의 중량 증가가 있도록 한다. 이리하여 완성된 의약품은 여성 성기능장애 치료를 위해 섭취할 경우 펜톨라민은 즉각적으로 방출되고 메틸테스토스테론은 변형된 방출형태로 방출된다.
- <49> 실시예 3
- <50> 실시예 3에서는 변형 방출 정제를 설명한다. 이 정제는 에스트로겐 약 0.6mg, 안드로겐 약 2.5mg, 및 혈관확장제 약 10 mg을 포함한다. 이 구성성분들을 락토오스, 탄산칼슘, 중탄산나트륨, 알파-토코페롤, 말토덱스트린, 및 스테라인산 마그네슘과 건식혼합한 다음, 에틸셀룰로오스로 코팅하여 여성 성기능장애 치료를 위한 변형 방출 정제를 형성한다.
- <51> 그러한 정제를 제조하기 위해, 다음 단계를 거칠 수 있다. 제 1 단계에서는, 락토오스 일수화물 7000 g을 10 입방피트의 V 형 블렌더에 넣는다. 다음으로, 탄산칼슘 500g 및 중탄산나트륨 500g을 락토오스에 가한 다음, 이 혼합물을 10-15분동안 블렌딩한다.
- <52> 제 2 단계에서는, 펜톨라민 약 1000 g, 메틸테스토스테론과 같은 안드로겐 약 250g, 및 에스트라디올과 같은 에스트로겐 약 60g을 V 블렌더에 있는 혼합물에 가한 다음, 약 10-12분동안 혼합한다.
- <53> 제 3 단계는 알파-토코페롤 약 390g, 말토덱스트린 약 200g, 및 스테아린산 마그네슘 약 100g을 V 블렌더에 있는 혼합물에 가하고, 2-3분 동안 상기 혼합물을 블렌딩하는 것을 포함한다.
- <54> 그리고 나서, 이 혼합물을 적절한 타정기로 옮기고 압축하여 각각 100mg의 중량을 갖는 핵정을 10만개 제조한 다음, 에틸셀룰로오스로 코팅하여 변형 방출 필름 코팅된 정제를 제조할 수 있다. 그리하여 제조된 이 정제를 여성 성기능장애를 치료하기 위해 하루 한번 투여할 수 있다.
- <55> 명세서에는, 본 발명의 전형적인 바람직한 구현예가 개시되어 있으므로, 비록 특정 용어가 명세서에서 사용되었다고 하더라도 그것은 일반적이고 서술적인 방법으로 사용된 것일 뿐, 첨부된 청구항에 의해 정해지는 발명의 범위를 제한하기 위한 것이 아니다.