



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2021년05월18일

(11) 등록번호 10-2253526

(24) 등록일자 2021년05월12일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 38/12 (2006.01) A61K 31/4178 (2006.01)

A61K 38/34 (2019.01) A61K 9/00 (2006.01)

C07K 7/64 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 38/12 (2013.01)

A61K 31/4178 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2015-7014777

(22) 출원일자(국제) 2013년11월05일

심사청구일자 2018년11월05일

(85) 번역문제출일자 2015년06월03일

(65) 공개번호 10-2015-0081345

(43) 공개일자 2015년07월13일

(86) 국제출원번호 PCT/US2013/068386

(87) 국제공개번호 WO 2014/071339

국제공개일자 2014년05월08일

(30) 우선권주장

61/770,535 2013년02월28일 미국(US)

61/722,511 2012년11월05일 미국(US)

(56) 선행기술조사문헌

W02009151714 A2*

Palatin Technologies Inc. "Bremelanotide in Premenopausal Women With Female Sexual Arousal Disorder and/or Hypoactive Sexual Desire Disorder" Clinicaltrials.gov. NCT01382719, March 20, 2012 (v5)*

Rosen 등, International Journal of Impotence Research. 2004, 16, 135-142*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

팔라틴 테크놀로지스 인코포레이티드

미국, 뉴저지 08512, 크랜베리, 4-비 세다 브룩 드라이브, 세다 브룩 코퍼레이트 센터

(72) 발명자

스패나, 칼

미국, 뉴욕 10604, 웨스트 해리슨, 6 스톤월 서클

조단, 로버트

미국, 뉴저지 08610, 해밀턴, 11 안티나 웨이

에델슨, 제프리, 디.

미국, 펜실베이니아 19312, 버윈, 5556 우드리 레인

(74) 대리인

허용록

전체 청구항 수 : 총 19 항

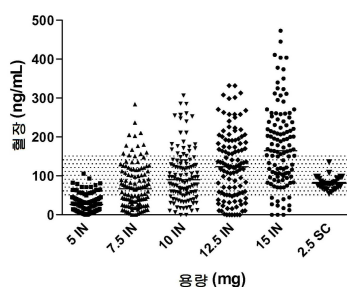
심사관 : 이에리

(54) 발명의 명칭 여성 성 기능이상에 대한 브레멜라노타이드 요법

(57) 요약

바람직하지 않은 부작용을 감소 또는 최소화하면서 여성에서 여성 성 기능 이상을 치료하는 데 있어서의, 약 1.0 mg 내지 1.75 mg의 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염의 피하 투여 용량의 용도.

대표도 - 도1



(52) CPC특허분류

A61K 38/34 (2013.01)

A61K 9/0019 (2013.01)

A61K 9/0021 (2013.01)

C07K 7/64 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

0.75 mg 내지 1.75 mg의 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는,

여성 성 기능이상(female sexual dysfunction)으로 진단되었지만 성적 활동 (sexual activity)이 예상되는 여성 환자에서, 브레멜라노타이드의 투여와 연관된 부작용을 감소 또는 최소화하면서 여성 성 기능이상을 치료하기 위한, 피하 주사용 약학 조성물로서,

브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염의 피하 주사 투여 후 60분 이내에 평균 피크 혈장 농도는 60 ng/mL 내지 120 ng/mL인 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 부작용은 구역, 홍조, 두통, 수축기 혈압의 변화, 확장기 혈압의 변화, 심박수의 변화, 구토, 및 고혈압 중 하나 이상을 포함하는 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 3

제1항에 있어서, 여성 성 기능이상은 여성 성적 흥분 장애(female sexual arousal disorder, FSAD) 또는 성욕 감소 장애(hypoactive sexual desire disorder, HSDD)인 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 4

제1항에 있어서, 여성 성 기능이상은 혼합형 여성 성적 흥분 장애(female sexual arousal disorder, FSAD)/성욕 감소 장애(hypoactive sexual desire disorder, HSDD)인 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 5

제1항에 있어서, 0.75 mg 내지 1.25 mg의 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염이 피하 주사에 의해 투여되는 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 6

제1항에 있어서, 1.00 mg 내지 1.75 mg의 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염이 피하 주사에 의해 투여되는 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 7

제1항에 있어서, 1.25 mg 내지 1.75 mg의 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염이 피하 주사에 의해 투여되는 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 조성물은 브레멜라노타이드의 아세테이트 염 및 글리세린을 포함하는 수용액인 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 9

제8항에 있어서, 상기 조성물은 브레멜라노타이드의 아세테이트 염 및 2.5% (w/v) 글리세린으로 이루어진 수용액인 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 10

제8항에 있어서, 상기 브레멜라노타이드의 아세테이트 염은 브레멜라노타이드의 수용액 중 6% 내지 12% (w/w)의 아세트산인 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 조성물은 pH가 5.0이고, 하나 이상의 pH 조정제를 추가로 포함하는 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 12

제11항에 있어서, 상기 하나 이상의 pH 조정제는 염산 및 수산화나트륨을 포함하는 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 13

제1항에 있어서, 상기 여성 환자는 폐경기전(premenopausal) 여성 환자인 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 14

제1항에 있어서, 상기 여성 환자는 폐경기후(postmenopausal) 여성 환자인 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 15

제1항에 있어서, 피하 주사 투여 후 60 분 이내의 피크 혈장 농도의 변동성은 %CV가 30 미만인 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 조성물의 피하 주사 투여 후 60 분 이내의 피크 혈장 농도의 변동성은 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염의 비강내 투여 후 60 분 이내의 피크 혈장 농도의 변동성보다 더 작은 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 17

제16항에 있어서, 피하 주사 투여 후 60 분 이내의 피크 혈장 농도의 변동성은 %CV가 30 미만인 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 18

제17항에 있어서, 비강내 투여 후 상기 60 분 이내의 피크 혈장 농도의 변동성은 %CV가 30 초과인 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

청구항 19

제16항에 있어서, 상기 피크 혈장 농도의 변동성은 환자군에서 결정되는 것을 특징으로 하는, 약학 조성물.

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

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

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

청구항 60

삭제

청구항 61

삭제

청구항 62

삭제

청구항 63

삭제

청구항 64

삭제

청구항 65

삭제

청구항 66

삭제

청구항 67

삭제

청구항 68

삭제

청구항 69

삭제

청구항 70

삭제

청구항 71

삭제

청구항 72

삭제

청구항 73

삭제

청구항 74

삭제

청구항 75

삭제

청구항 76

삭제

청구항 77

삭제

청구항 78

삭제

청구항 79

삭제

청구항 80

삭제

청구항 81

삭제

청구항 82

삭제

청구항 83

삭제

청구항 84

삭제

청구항 85

삭제

청구항 86

삭제

청구항 87

삭제

청구항 88

삭제

청구항 89

삭제

청구항 90

삭제

청구항 91

삭제

청구항 92

삭제

청구항 93

삭제

청구항 94

삭제

청구항 95

삭제

청구항 96

삭제

청구항 97

삭제

청구항 98

삭제

청구항 99

삭제

청구항 100

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원과의 상호참조

[0002] 본 출원은 2012년 11월 5일자로 출원된 발명의 명칭이 "여성 성 기능이상에 대한 요법에서의 멜라노코르틴 효능제의 용도(Uses of Melanocortin Agonists in Therapy for Female Sexual Dysfunction)"인 미국 가출원 일련번호 제61/722,511호, 및 2013년 2월 28일자로 출원된 발명의 명칭이 "여성 성 기능이상에 대한 요법에서의 브레멜라노타이드의 용도(Uses of Bremelanotide in Therapy for Female Sexual Dysfunction)"인 미국 가출원 일련번호 제61/770,535호의 출원에 대한 우선권 및 상기 출원의 이익을 주장하며, 이들 각각의 명세서 및 특허청구범위는 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003] 기술분야

[0004] 본 발명은 멜라노코르틴 효능제(melanocortin agonist)의 선택된 용량의 투여에 의해 여성 성 기능이상을 포함한 성 기능 이상을 치료하기 위한 제형 및 방법에 관한 것이다. 특히, 본 발명은 멜라노코르틴 효능제의 투여와 연관된 부작용 또는 유해 효과를 감소 또는 최소화하면서 여성 성 기능 이상을 치료하기 위한 방법에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명은 멜라노코르틴 효능제가 브레멜라노타이드인 약제학적 조성물 및 이러한 약제학적 조성물이, 부작용을 감소 또는 최소화하면서, 구체적으로 폐경전 여성에서의 여성 성 기능 이상을 포함한 여성 성 기능 이상의 치료를 위해 환자에게 투여되는 방법에 관한 것이다.

배경 기술

[0005] 하기의 논의는 저자(들) 및 간행 연도에 의해 다수의 간행물을 언급하며, 최근의 간행 날짜로 인해 특정 간행물이 본 발명과 비교하여 선행 기술로 여겨져서는 안 된다는 것에 주목한다. 본 명세서에서의 이와 같은 간행물에 대한 논의는 더 완전한 배경을 위해 주어지며, 이와 같은 간행물이 특허성 결정 목적을 위한 선행 기술임을 인정하는 것으로 해석되어서는 안 된다.

[0006] 멜라노코르틴 수용체의 효능제, 및 특정 멜라노코르틴 4 수용체(MC4-R) 효능제가 성 기능 이상의 치료를 위해 사용될 수 있는 것으로 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[L.H.T. Van der Ploeg, W.J. Martin, A.D. Howard, R.P. Nargund et al., A role for the melanocortin 4 receptor in sexual function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 99:11381-86(2002)]을 참조한다. 미국 특허 제6,579,968호 및 제6,794,489호에 추가로 개시된 바와 같은, USAN 일반명(adopted name)이 브레멜라노타이드이고 공식적으로는 PT-141로 알려진, 사이클릭 헵타펩티드 멜라노코르틴 수용체 효능제인 Ac-Nle-사이클로(-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-OH가 남성 발기 기능 이상(ED) 및 여성 성 기능 이상 또는 여성 성장 장애(FSD) 둘 모두를 포함한 성 기능 이상에 대한 임상 시험에서 이용되어 왔다.

[0007] FSD를 포함하는 장애의 범위의 정의 및 분류에서 실질적인 진보가 있어 왔다. 문헌[Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV)]에는 FSD를 정의하는 4 가지 주요 장애, 즉 성욕 감소, 성적 흥분 감소, 성교통증, 및 극치감(orgasm)을 성취하는 데 있어서의 어려움이 인식되어 있다. 문헌[미국 정신의학협회(American Psychiatric Association). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed, text revision ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc., 2000]. 미국에서는, 성인 여성의 대략 43%가 어떠한 형태의 여성 성적 흥분 장애(female sexual arousal disorder, FSAD) 및/또는 성욕 감소 장애(hypoactive sexual desire disorder, HSDD)를 경험하며, 이들 여성의 대략 22%는 그들의 성 기능 이상으로 고통(distress)받고 있는 것으로 보고하고 있다. 문헌[E.O. Laumann, A. Paik and R.C. Rosen, Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 281:537-544 (1999)]; 및 문헌[J.L. Shifren, B.U. Monz, P.A. Russo, A. Segreti and C.B. Johannes, Sexual problems and distress in United States women: prevalence and correlates. *Obstet Gynecol* 112:970-978 (2008)]. 미국 정신의학협회에 의해 2013년 5월에 발표된 현재의 문헌[*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, Fifth Edition (DSM-5)]은 여성 성 기능 이상의 분류를 개정하였는데, FSAD 및 HSDD를 여성 성적 관심 및 흥분 장애(female sexual interest and arousal disorder, FSI/AD)라는 새로운 진단으로 대체하고, 휴리스틱 진단(diagnostic heuristic)의 일부로서 성적 활동(sexual activity)에 대한 수용성 및 이의 개시를 포함하도록 FSD의 현재 개념을 확장하였다. 그러나, FSAD 및 HSDD의 정의는 그대로 사용되고 있으며, 국제질병분류(International Classification of Diseases)(ICD-10)의 현 버전에서의 여성 성 기능 이상에 대한 설명과 일치한다.

[0008] 성요법(sexual therapy) 및 성교육이 현재 FSAD 및/또는 HSDD에 대한 치료의 기초를 형성한다. 약제학적 치료는 제한되어 있으며; 어떠한 약물도 현재 미국에서 승인되어 있지 않고, 한 가지 약물이 유럽 연합에서 승인되었지만 이후에 철회되었다(INTRINSA[®], Warner Chilcott사에 의해 이전에 시판된 테스토스테론 경피 패치).

[0009] 여성의 성 반응 주기는 복잡하며, 생리학적, 심리적, 및 사회적 요인들에 좌우된다. 많은 여성들의 경우, 자발적 욕구는 성적 활동을 하게 하는 동기화 요인이 아니다. 빈번하게, 욕구는 다양한 성적 자극에 의해 야기되는 자각적 흥분의 결과이다. 여성의 성 반응 주기에 대한 이해는 FSAD 및/또는 HSDD를 치료하기 위한 약리학적 개입의 설계 및 개발에 대한 기초를 제공한다.

[0010] 여성의 성 반응을 근거로 한 기전 및 상응하는 약제학적 요법은 남성의 성 반응을 근거로 한 것들과는 상이하다. 예를 들어, 남성의 성 반응은 중추 신경계 기능뿐만 아니라 음경으로의 혈류 증가로 이어지는 산화질소(nitric oxide)의 생성도 포함한다. 대조적으로, 여성의 성 반응은 중추 신경계 기능에 의해 지배되며, 반면 산화질소 생성 경로는 남성에서의 결과와 비교하여 중요성이 낮다. 그러므로, 남성 성 기능 이상을 치료하기 위

한 요법은 작용 기전들 중 어느 하나 또는 둘 모두를 표적으로 할 수 있지만, 여성 성 기능이상을 치료하기 위한 요법은 통상적으로 중추 신경계 기능을 표적으로 해야 하고 그에 의지해야 한다. 문헌[A.M. Shadiack, S.D. Sharma, D.C. Earle, C. Spana and T.J. Hallam, Melanocortins in the Treatment of Male and Female Sexual Dysfunction. *Current Topics in Medicinal Chemistry* 7:1137-1144 (2007)]. 따라서, 실테나필, 타달라필 또는 바르테나필과 같은 포스포다이에스테라제 5(PDE-5) 억제제는 발기 기능 이상을 갖는 남성에서 효과적인데, 이는 PDE-5의 선택적 억제를 포함함으로써 사이클릭 구아노신 모노포스페이트의 가수분해를 방지하여 그 결과 음경으로의 혈류를 증가시키는 기전을 통해 이루어진다. 그러나, 여성 성 기능 이상을 갖는 여성에서는, PDE-5 억제제가 성기 혈관충혈(genital vasocongestion)에 대해 어떠한 영향을 갖지만, 이러한 약물들은 성적 흥분 문제의 치료를 포함한 여성 성 기능 이상의 치료에 거의 또는 전혀 영향을 주지 않는다. 문헌[M.L. Chivers and R.C. Rosen, Phosphodiesterase type 5 inhibitors and female sexual response: faulty protocols or paradigms? *J. Sex. Med.* 7:858-72 (2010)].

[0011] 동물 및 인간 연구 둘 모두는 브레멜라노타이드가 국소적인 성기 혈관충혈과 관계 없이 중추 신경계 효과를 갖는다는 것을 시사하였다. 암컷 래트를 이용한 동물 연구에서, 욕구적 성적 행동(appetitive sexual behavior)에 대한 선택적 약리학적 효과가 관찰되었는데, 브레멜라노타이드의 피하 주사는 다양한 변연 및 시상하부 구조에서 전조기(immediate-early) 유전자 산물 Fos를 유도하였으며, 내측 시각 전야(medial preoptic area)에서 도파민 방출을 증가시켰다. 문헌[J.G. Pfaus, A. Shadiack, T. Van Soest, M. Tse and P. Molinoff, Selective facilitation of sexual solicitation in the female rat by a melanocortin receptor agonist. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101:10201-4 (2004)]; 문헌[J. Pfaus, F. Giuliano and H. Gelez, Bremelanotide: an overview of preclinical CNS effects on female sexual dysfunction. *J. Sex. Med.* 4:269-279 (2007)]. 인간에서는, 20 mg의 브레멜라노타이드의 단회 비강내 용량을 투여한 후에 성적 흥분 장애로 진단된 여성에서 보고된 통계학적으로 관련된(statistically relevant) 성적 흥분감이 관찰되었지만, 질내 펄스 진폭 측정에서는 플라세보와 비교하여 통계학적으로 관련된 차이가 없었다. 문헌[L.E. Diamond, D.C. Earle, J.R. Heiman, R.C. Rosen, M.A. Perelman and R. Harning, An effect on the subjective sexual response in premenopausal women with sexual arousal disorder by bremelanotide (PT-141), a melanocortin receptor agonist. *J. Sex. Med.* 3:628-638 (2006)]. 이는 발기 기능 이상으로 진단된 남성에서의 효과와는 대조적인데, 여기서는 4 mg 또는 6 mg 용량의 브레멜라노타이드의 피하 주사에 의해, 음경 반응을 측정하는 체적변동기록 장치(plethysographic device)에 의해 결정했을 때 플라세보와 비교하여 통계학적으로 유의한 발기 반응이, 이에 부수하여 생식 부위에서의 혈류 증가와 함께 관찰되었다. 앞서 언급된 문헌[Shadiack, 2007].

[0012] MC4-R 효능제는 아드레날린성 반응을 유도하며 그 결과 혈압 및 심박수의 증가를 가져오는 것으로 문헌에 보고되어 있다. 예를 들어, 문헌[J.J. Kuo, A.A. Silva and J.E. Hall, Hypothalamic melanocortin receptors and chronic regulation of arterial pressure and renal function. *Hypertension* 41:768-774 (2003)]; 문헌[J.J. Kuo, A.A. da Silva, L.S. Tallam and J.E. Hall, Role of adrenergic activity in pressor responses to chronic melanocortin receptor activation. *Hypertension* 43:370-375 (2004)]; 문헌[U. Nordheim, J.R. Nicholson, K. Dokladny, P. Dunant and K.G. Hofbauer, Cardiovascular responses to melanocortin 4-receptor stimulation in conscious unrestrained normotensive rats. *Peptides* 27:438-443 (2006)]을 참조한다.

[0013] 브레멜라노타이드를 포함한 멜라노코르틴 효능제에 대해 유해 사건(adverse event)이 관찰되어 왔는데, 이러한 유해 사건은 주로 혈압의 증가, 및 구역 및 구토에 관한 것으로, 즉시형 및 지연형 둘 모두 해당된다.

[0014] 원하는 치료학적 효과(therapeutic benefit)를 제공하지만, 심혈관 및 기타 다른 유해 효과, 예컨대 수축기 혈압, 확장기 혈압, 심박수의 증가 또는 구역 또는 구토의 발생을 포함하지만 이로 한정되지 않는 유해 효과를 유도하지 않거나 유의하게 유도하지 않거나, 또는 이를 감소시키거나 최소화하는 멜라노코르틴 효능제의 투여에 의해, FSD를 포함하지만 이로 한정되지 않는 성 기능 이상을 치료하기 위한 치료학적 방법에 대한 필요성이 있다. 본 발명은 이러한 배경 하에서 이루어졌다.

발명의 내용

해결하려는 과제

과제의 해결 수단

- [0015] 브레멜라노타이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 저용량의 투여에 의해 FSD로 진단되고 성적 활동이 예상되는 여성 환자에서 FSD를 치료하기 위한 방법이 본 명세서에 제공된다. 저용량은 피하 주사를 통해 투여될 수 있다. 본 명세서에 제공된 바와 같은 브레멜라노타이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 저용량은, 더 높은 용량이 FSD를 치료하는 데 필요할 수 있는 것으로 사전에 나타났음에도 불구하고 효능이 있는 것으로 확인되었다. 본 명세서에 제공된 바와 같은 브레멜라노타이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 저용량은 또한 화합물의 더 높은 용량의 투여와 비교하여 더 적은 부작용과 연관된 것으로 확인되었다. 피하 주사에 의한 투여는, 브레멜라노타이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염이 비강내 투여에 의해 투여된 환자군에서의 피크 혈장 농도의 %CV와 비교하여, 환자군에서의 피크 혈장 농도에서 유의하게 더 낮은 %CV를 가져왔다. 제한 없이 피하 주사에 의해 투여되는 경우를 포함하여 본 명세서에 제공된 조성물 및 방법은 비견되는 용량, 예컨대 브레멜라노타이드의 투여 후 60 분 이내의 피크 혈장 농도를 기준으로 하여 비견되는 용량의 비강내 투여와 비교하여 더 낮은 부작용과 추가로 연관될 수 있다.
- [0016] 일 양태에서, 본 발명은 FSD로 진단되고 성적 활동이 예상되는 여성 환자에서, 브레멜라노타이드의 투여와 연관된 부작용을 감소시키면서 FSD를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 본 방법은 여성 환자에게 약 1.75 mg 이하의 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 피하 주사에 의해 투여하는 단계, 그럼으로써 바람직하지 않은 부작용을 감소시키면서 FSD를 치료하는 단계를 포함한다. 본 방법의 일 양태에서, 1.25 mg 이하의 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염이 피하 주사에 의해 투여된다. 또 다른 양태에서, 약 1.00 mg 내지 1.75 mg의 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염이 투여된다. 또 다른 양태에서, 약 1.25 mg 내지 1.75 mg의 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염이 투여된다.
- [0017] 피하 주사용 조성물은 브레멜라노타이드의 아세테이트 염 및 글리세린을 포함하는 수용액일 수 있다. 일 양태에서, 조성물은 브레멜라노타이드의 아세테이트 염 및 2.5% (w/v) 글리세린으로 본질적으로 이루어진 수용액이다. 브레멜라노타이드의 아세테이트 염은 브레멜라노타이드의 수용액 중 약 6% 내지 12% (w/w)의 아세트산일 수 있다. 일 양태에서, 조성물은 pH가 약 5.0이고, pH 조정제를 추가로 포함하며, 이러한 pH 조정제는, 제한 없이, 염산 및 수산화나트륨을 포함할 수 있다.
- [0018] 또 다른 양태에서, 감소되는 바람직하지 않은 부작용은 구역, 구토, 홍조 및 혈압 증가로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일 양태에서, 여성 환자는 폐경기전(premenopausal)이며, 또 다른 양태에서, 여성 환자는 폐경기후(postmenopausal)이다.
- [0019] 본 발명은 FSD로 진단되고 성적 활동이 예상되는 여성 환자에서 FSD의 치료를 위한 피하 주사용 약제의 제조에 있어서, 약 1.75 mg 이하의 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 제형 용량(formulation dose)의 용도를 추가로 제공한다. 관련 양태에서, 제형 용량은 약 1.00 mg 내지 1.75 mg의 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 약 1.25 mg 내지 1.75 mg의 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염을 포함한다.
- [0020] 또 다른 양태에서, 본 발명은 약 1.75 mg 이하의 브레멜라노타이드의 아세테이트 염의 수용액을 포함하는 사전충전형 용량 유닛(prefilled dose unit)을 제공한다. 사전충전형 용량 유닛은 사전충전형 시린지를 포함할 수 있거나, 또는 피하 투여 약물 전달 장치에서 사용하기에 적합하게 된 카트리지를 포함할 수 있다.
- [0021] 또 다른 양태에서, 본 발명은 FSD로 진단되고 성적 활동이 예상되는 여성 환자에서, 브레멜라노타이드의 투여와 연관된 부작용을 감소시키면서 FSD를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 본 방법은 여성 환자에게 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을, 여성 환자에서 브레멜라노타이드의 투여 후 60 분 이내에 피크 혈장 농도가 약 120 ng/mL 이하가 되도록 하기에 충분한 양으로 피하 주사에 의해 투여하는 단계, 그럼으로써 바람직하지 않은 부작용을 감소시키면서 FSD를 치료하는 단계를 포함한다. 관련 양태에서, 본 발명은 FSD로 진단되고 성적 활동이 예상되는 여성 환자에서, 브레멜라노타이드의 투여와 연관된 부작용을 감소시키면서 FSD를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 본 방법은 여성 환자에게 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을, 약 1.0 mg 내지 1.75 mg의 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염의 용량의 피하 투여로부터 60 분 이내에 피크 혈장 농도가 되도록 하기에 충분한 양으로 피하 주사에 의해 투여하는 단계, 그럼으로써 바람직하지 않은 부작용을 감소시키면서 FSD를 치료하는 단계를 포함한다.

[0022] 또 다른 양태에서, 본 발명은 FSD로 진단되고 성적 활동이 예상되는 여성 환자에서, 브레멜라노타이드의 투여와 연관된 부작용을 감소시키면서 FSD를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 본 방법은 여성 환자에게 약 1.75 mg 이하의 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 피하 주사에 의해 투여하는 단계, 그럼으로써 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염의 증가 투여량의 비강내 투여와 비교하여 하나 이상의 부작용을 감소시키면서 FSD를 치료하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 부작용은 구역, 홍조, 두통, 수축기 혈압의 변화, 확장기 혈압의 변화, 심박수의 변화, 구토, 및 고혈압 중 하나 이상을 포함한다. 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염의 증가 투여량은, 약 1.75 mg 이하의 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물의 피하 주사와 비교하여, 브레멜라노타이드의 투여 후 60 분 이내에 실질적으로 유사한 피크 혈장 농도가 되도록 하는 용량을 포함한다. 실질적으로 유사한 피크 혈장 농도는 환자군에서의 평균 피크 혈장 농도가 약 60 ng/mL 내지 120 ng/mL의 브레멜라노타이드일 수 있다. 본 방법의 일 양태에서, 1.25 mg 이하의 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염이 피하 주사에 의해 투여된다. 또 다른 양태에서, 약 1.00 mg 내지 1.75 mg의 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염이 투여되거나, 또는 대안적으로 약 1.25 mg 내지 1.75 mg의 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염이 투여된다. 본 방법의 조성물은 브레멜라노타이드의 아세테이트 염 및 글리세린을 포함하는 수용액일 수 있으며, 브레멜라노타이드의 아세테이트 염 및 2.5% (w/v) 글리세린으로 본질적으로 이루어질 수 있다. 이와 같은 용액에서, 브레멜라노타이드의 아세테이트 염은 브레멜라노타이드의 수용액 중 약 6% 내지 12% (w/w)의 아세트산이다. 조성물은 pH가 약 5.0이고, 하나 이상의 pH 조정제를 추가로 포함할 수 있으며, 이에는 하나 이상의 pH 조정제가 염산 및 수산화나트륨을 포함하는 경우가 포함된다. 본 방법에서, 여성 환자는 폐경기전 또는 대안적으로 폐경기후일 수 있다. 피하 주사 투여 후 60 분 이내의 피크 혈장 농도의 변동성은 %CV가 30 미만이다. 부작용의 감소는 약 1.75 mg 이하의 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물의 피하 주사 투여 후 60 분 이내의 피크 혈장 농도의 변동성이 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염의 비강내 투여 후 60 분 이내의 피크 혈장 농도의 변동성보다 더 작은 것을 포함한다. 비강내 투여 후 60 분 이내의 피크 혈장 농도의 변동성은 %CV가 30 초과일 수 있다. 피크 혈장 농도의 변동성은 환자군에서 결정될 수 있다.

[0023] 또 다른 양태에서, 본 발명은 FSD로 진단되고 성적 활동이 예상되는 여성 환자에서 FSD를 치료하기 위한 방법을 제공하며, 본 방법은 여성 환자에게 약 1.75 mg 이하의 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물을 피하 주사에 의해 투여하는 단계, 그럼으로써 FSD를 치료하는 단계를 포함하며, 여기서 치료는 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염의 증가 투여량의 비강내 투여와 비교하여 효능이 증가된다. 일부 구현예에서, 효능 증가는 브레멜라노타이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여시에 만족스러운 성적 사건(satisfying sexual event)의 빈도의 증가에 의해 나타내어진다. 효능 증가는 브레멜라노타이드 또는 이의 약제학적으로 허용되는 염의 투여시에 만족스러운 성적 사건의 빈도의 증가에 의해 나타내어질 수 있거나, 또는 전체 성 기능의 개선에 의해 나타내어질 수 있으며, 이에는 전체 성 기능의 개선이 여성 성 기능 지수(Female Sexual Function Index)에 의해 측정되는 경우가 포함되는데, 예컨대 여성 성 기능 지수 총 점수 개선이 3 이상이다. 효능 증가는 또한 성 기능이상에 관한 연관 고통의 감소에 의해 나타내어질 수 있으며, 이에는 성 기능이상에 관한 연관 고통의 감소가 여성 성적 고통 척도-DA0에 의해 측정되는 경우가 포함된다. 이 방법에서, 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염의 증가 투여량은, 약 1.75 mg 이하의 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 조성물의 피하 주사와 비교하여, 브레멜라노타이드의 투여 후 60 분 이내에 실질적으로 유사한 피크 혈장 농도가 되도록 하는 용량을 포함한다. 실질적으로 유사한 피크 혈장 농도는 환자군에서의 평균 피크 혈장 농도가 약 60 ng/mL 내지 120 ng/mL의 브레멜라노타이드일 수 있다. 본 방법의 일 양태에서, 1.25 mg 이하의 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염이 피하 주사에 의해 투여되거나, 또는 대안적으로 약 1.00 mg 내지 1.75 mg의 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염, 또는 대안적으로 약 1.25 mg 내지 1.75 mg의 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염이 투여된다. 본 방법의 조성물은 브레멜라노타이드의 아세테이트 염 및 글리세린을 포함하는 수용액일 수 있으며, 브레멜라노타이드의 아세테이트 염 및 2.5% (w/v) 글리세린으로 본질적으로 이루어질 수 있다. 이와 같은 용액에서, 브레멜라노타이드의 아세테이트 염은 브레멜라노타이드의 수용액 중 약 6% 내지 12% (w/w)의 아세트산이다. 조성물은 pH가 약 5.0이고, 하나 이상의 pH 조정제를 추가로 포함할 수 있으며, 이에는 하나 이상의 pH 조정제가 염산 및 수산화나트륨을 포함하는 경우가 포함된다. 본 방법에서, 여성 환자는 폐경기전 또는 대안적으로 폐경기후일 수 있다.

- [0024] 또 다른 양태에서, 본 발명은 FSD로 진단되고 성적 활동이 예상되는 여성 환자에서 FSD의 치료를 위한 피하 주사용 약제의 제조에 있어서, 약 1.75 mg 이하의 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염을 포함하는 제형 용량의 용도를 제공한다. 이와 같은 제형은 1.25 mg 이하의 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염을 포함할 수 있으며, 약 1.00 mg 내지 1.75 mg의 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염 또는 대안적으로 약 1.25 mg 내지 1.75 mg의 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염을 추가로 포함할 수 있다. 이 용도의 제형은 브레멜라노타이드의 아세테이트 염 및 글리세린을 포함하는 수용액일 수 있으며, 브레멜라노타이드의 아세테이트 염 및 2.5% (w/v) 글리세린으로 본질적으로 이루어질 수 있다. 이와 같은 용액에서, 브레멜라노타이드의 아세테이트 염은 브레멜라노타이드의 수용액 중 약 6% 내지 12% (w/w)의 아세트산이다. 제형은 pH가 약 5.0이고, 하나 이상의 pH 조정제를 추가로 포함할 수 있으며, 이에는 하나 이상의 pH 조정제가 염산 및 수산화나트륨을 포함하는 경우가 포함된다.
- [0025] 본 발명의 1 차 목적은 수축기 혈압, 확장기 혈압, 심박수 또는 구역 또는 구토의 발생의 증가를 포함하지만 이로 한정되지 않는 유해 사건을 제한하면서 브레멜라노타이드를 이용하는 FSD의 치료 방법을 제공하는 것이다.
- [0026] 본 발명의 또 다른 목적은, 브레멜라노타이드를 투여하는 대안적인 선행 기술의 용량 및 방법과 비교하여, 수축기 혈압, 확장기 혈압, 심박수 또는 구역 또는 구토의 발생의 증가를 포함하지만 이로 한정되지 않는 유해 사건의 발생률을 감소시키면서 브레멜라노타이드를 이용하는 FSD의 치료 방법을 제공하는 것이다.
- [0027] 본 발명의 또 다른 목적은, 브레멜라노타이드를 투여하는 대안적인 선행 기술의 용량 및 방법과 비교하여, 수축기 혈압, 확장기 혈압, 심박수 또는 구역 또는 구토의 발생의 증가를 포함하지만 이로 한정되지 않는 유해 사건을 최소화하면서 브레멜라노타이드를 이용하는 FSD의 치료 방법을 제공하는 것이다.
- [0028] 본 발명의 또 다른 목적은 FSD의 치료에 효능이 있지만, 수축기 혈압, 확장기 혈압, 심박수 또는 구역 또는 구토의 발생의 증가를 포함하지만 이로 한정되지 않는 약물-연관 유해 사건을 유도하지 않거나 또는 이를 유의하게 유도하지 않는 브레멜라노타이드의 용량, 예컨대 피하 주사에 의해 전달되는 용량을 제공하는 것이다.
- [0029] 본 발명의 기타 다른 양태 및 신규한 특징, 그리고 적용가능성의 추가의 범주는 첨부된 도면과 함께 하기의 상세한 설명에서 부분적으로 설명될 것이며, 부분적으로는 하기의 검토 후 당업자에게 명백해지게 될 것이거나, 또는 본 발명의 실시예에 의해 알게 될 수 있다. 본 발명의 양태는 첨부된 특허청구범위에서 특별히 언급된 수단 및 조합에 의해 실현되고 달성될 수 있다.

도면의 간단한 설명

- [0030] 본 명세서에 포함되고 그의 일부를 형성하는 첨부된 도면은 본 발명의 하나 이상의 구현예를 예시하며, 그에 대한 설명과 함께 본 발명의 원리를 설명하는 역할을 한다. 도면은 단지 본 발명의 하나 이상의 바람직한 구현예의 예시를 목적으로 하며 본 발명을 제한하는 것으로 해석되어서는 안 된다. 도면에서,
- 도 1은 수용액 중의 5 mg, 7.5 mg, 10 mg, 12.5 mg, 및 15 mg의 브레멜라노타이드를 비강내 투여한 후의, 그리고 수용액 중의 2.5 mg의 브레멜라노타이드를 피하내 투여한 후의 ng/mL 단위로 측정된 브레멜라노타이드의 결과적인 피크 혈장 농도를 나타낸 도표이다.
- 도 2는 건강한 성인 남성에서 수용액 중의 0.3 mg(○), 1.0 mg(□), 3.0 mg(◇), 5.0 mg(삼각형, 꼭지점이 위에 있음), 7.5 mg(역삼각형, 꼭지점이 아래에 있음) 및 10 mg(●)의 브레멜라노타이드를 피하 투여한 후, 시간(X축, 단위: hr) 경과에 따른 브레멜라노타이드의 평균 혈장 농도(단위: ng/mL)(Y축)를 나타낸 도표이다.
- 도 3은 FSD로 진단된 폐경전 여성에서 수용액 중의 0.75 mg, 1.25 mg 및 1.75 mg의 브레멜라노타이드를 피하 투여한 후, 시간 경과에 따른 브레멜라노타이드의 평균 혈장 농도(단위: ng/mL)를 나타낸 도표이다.
- 도 4a는 실시예 1의 연구에서 이중-맹검 연구 약물의 가정에서의 사용자(at-home user)들 중에서 연구 종료까지 이중-맹검 기준선으로부터의 만족스러운 성적 사건(SSE)의 평균 변화의 그래프이다. 스크리닝 달(screening month)(무치료 달) 및 기준선 달(플라세보 달)에 대한 SSE의 평균 절대 횟수는 각각 0.7 내지 0.8 및 1.5 내지 1.9의 범위였다. 반 엘터렌(Van Elteren) 검정에 의해 결정했을 때, 1.75 mg 용량의 경우 $P < 0.05$ 였다.
- 도 4b는 실시예 1의 연구에서 이중-맹검 연구 약물의 가정에서의 사용자들 중에서 연구 종료까지 이중-맹검 기준선으로부터의 여성 성 기능 지수(Female Sexual Function Index, FSFI)의 평균 변화의 그래프이다. 스크리닝 달(무치료 달) 및 기준선 달(플라세보 달)에 대한 평균 절대 FSFI 점수는 각각 17.09 내지 18.22 및 21.52 내지

22.75의 범위였다. 총 가능 점수는 2 내지 36이다. 더 높은 점수는 더 큰 수준의 성 기능을 나타낸다. 반 엘터렌 검정에 의해 결정했을 때, 1.25 mg 용량의 경우 $P < 0.05$ 였으며, 1.75 mg 용량의 경우에는 < 0.01 이었다.

도 4c는 실시예 1의 연구에서 이중-맹검 연구 약물의 가정에서의 사용자들 중에서 연구 종료까지 이중-맹검 기준선으로부터의 여성 성적 고통 척도-욕구/흥분/극치감(Female Sexual Distress Scale-Desire/Arousal/Orgasm, FSDS-DAO) 총 점수의 평균 감소의 그래프이다. 스크리닝 달(무치료 달) 및 기준선 달(플라세보 달)에 대한 평균 절대 FSDS-DAO 점수는 각각 38.9 내지 41.7 및 30.5 내지 33.2의 범위였다. 총 점수는 0 내지 60의 범위일 수 있다. 점수가 더 높을수록 성 기능이상에 연관된 고통은 더 크다. 반 엘터렌 검정에 의해 결정했을 때, 1.75 mg 용량의 경우 $P < 0.001$ 이었다.

도 5a는 실시예 1의 연구에서 이중-맹검 연구 약물의 가정에서의 사용자들 중에서 연구 종료까지 이중-맹검 기준선으로부터의 FSFI의 욕구 하위-도메인에서의 평균 변화의 그래프이다. ANCOVA, ANOVA, 또는 반 엘터렌 검정에 의해 결정했을 때, $**p < 0.01$ 이었다.

도 5b는 실시예 1의 연구에서 이중-맹검 연구 약물의 가정에서의 사용자들 중에서 연구 종료까지 이중-맹검 기준선으로부터의 FSFI의 흥분 하위-도메인에서의 평균 변화의 그래프이다. ANCOVA, ANOVA, 또는 반 엘터렌 검정에 의해 결정했을 때, $**p < 0.01$ 이었다.

도 5c는 실시예 1의 연구에서 이중-맹검 연구 약물의 가정에서의 사용자들 중에서 연구 종료까지 이중-맹검 기준선으로부터의 FSDS-DAO(항목 13)의 욕구 하위-도메인에서의 평균 변화의 그래프이다. ANCOVA, ANOVA, 또는 반 엘터렌 검정에 의해 결정했을 때, $**p < 0.01$ 이었다.

도 5d는 실시예 1의 연구에서 이중-맹검 연구 약물의 가정에서의 사용자들 중에서 연구 종료까지 이중-맹검 기준선으로부터의 FSDS-DAO(항목 14)의 흥분 하위-도메인에서의 평균 변화의 그래프이다. ANCOVA, ANOVA, 또는 반 엘터렌 검정에 의해 결정했을 때, $*p < 0.05$ 였다.

도 6a는 실시예 1의 연구에서 혼합형 HSDD/FSAD로 진단된 이중-맹검 연구 약물의 가정에서의 사용자들 중에서 연구 종료까지 이중-맹검 기준선으로부터의 FSFI 총 점수의 평균 변화의 그래프이다. 윌콕슨 순위합(Wilcoxon rank-sum) 검정에 의해 결정했을 때, $*p < 0.05$ 였다.

도 6b는 실시예 1의 연구에서 HSDD 단독으로 진단된 이중-맹검 연구 약물의 가정에서의 사용자들 중에서 연구 종료까지 이중-맹검 기준선으로부터의 FSFI 총 점수의 평균 변화의 그래프이다. 윌콕슨 순위합 검정에 의해 결정했을 때, $**p < 0.01$ 이었다.

도 7a는 실시예 1의 연구에서 플라세보(◆) 또는 0.75 mg(■), 1.25 mg(▲) 또는 1.75 mg(●)의 브레멜라노타이드의 피하 투여에 의한 3 개월 기간 동안의 시간 경과에 따른, 기준선으로부터의 FSFI 총 점수의 평균 변화의 도표이다.

도 7b는 실시예 1의 연구에서 플라세보(◆) 또는 0.75 mg(■), 1.25 mg(▲) 또는 1.75 mg(●)의 브레멜라노타이드의 피하 투여에 의한 3 개월 기간 동안의 시간 경과에 따른, 기준선으로부터의 FSDS-DAO 총 점수 변화의 평균 변화의 도표이다.

도 8은 실시예 1의 시험 연구의 방문횟수 5 및 7로부터의 조합한 데이터를 이용하는, 0 시간 내지 2 시간 동안의 AUC(시간 x ng/mL)에 대한 $C_{max}(ng/mL)$ 의 도표이며, 이는 이들 파라미터 사이에 선형 관계가 존재함을 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0031] 정의. 본 발명의 설명을 진행하기 전에, 특정의 용어가 본 명세서에 설명 바와 같이 정의된다.

[0032] 본 발명에서 사용되는 "아미노산" 및 "아미노산들", 및 본 명세서 및 특허청구범위에 사용되는 바와 같은 이들 용어는 알려진 자연 발생 단백질 아미노산을 포함하는데, 이들은 그들의 일반적인 세 문자 약어 및 단일 문자 약어 둘 모두로 지칭된다. 전반적으로 문헌[Synthetic Peptides: A User's Guide, G. A. Grant, editor, W.H. Freeman & Co., New York, 1992]을 참조하며, 이의 교시내용은 11 면 내지 24 면에 설명된 본문 및 표를 포함하여 본 명세서에 참고로 포함된다. 상기에 설명된 바와 같이, 용어 "아미노산"은 또한 자연 발생 단백질 아미노산, 비단백질 아미노산, 번역 후 변형된 아미노산, 효소적으로 합성된 아미노산, 유도체화된 아미노산, 아미노산을 모방하도록 설계된 작제물 또는 구조물 등의 입체이성체 및 변형물(modification)을 포함한다. 변형된 및 비정상적인 아미노산은 전반적으로 문헌[Synthetic Peptides: A User's Guide, 상기에 언급됨]; 문헌[V. J.

Hruby, F. Al-Obeidi and W. Kazmierski: *Biochem. J.* 268:249-262, 1990]; 및 문헌[C. Toniolo: *Int. J. Peptide Protein Res.* 35:287-300, 1990]에 기재되어 있으며; 이들 모두의 교시내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

- [0033] 본 발명에 따른 화합물의 목록에서, 아미노산 잔기는 문헌[*Manual of Patent Examining Procedure*, 8th Ed.]의 2400 장에 제공된 바와 같은 그의 통상적인 의미를 갖는다. 따라서, "Nle"는 노르류신이고; "Asp"는 아스파르트산이며; "His"는 히스티딘이고; "D-Phe"는 D-페닐알라닌이며; "Arg"는 아르기닌이고; "Trp"는 트립토판이며; "Lys"는 리신이고; "Ac"는 아세틸화된 $[(CH_3)-CO-]$ 인 펩티드 또는 아미노산 서열을 지칭한다.
- [0034] 약제학적 조성물에서와 같은 용어 "조성물"은 활성 성분(들), 및 담체를 구성하는 불활성 성분(들)을 포함하는 생성물뿐만 아니라, 이들 성분 중 임의의 둘 이상의 성분의 배합, 복합체 형성(complexation) 또는 응집으로부터, 또는 이들 성분 중 하나 이상의 해리로부터, 또는 이들 성분 중 하나 이상의 기타 다른 유형의 반응 또는 상호작용으로부터 직접적으로 또는 간접적으로 생성되는 어떠한 생성물도 포괄하고자 한다. 따라서, 본 발명에서 이용되는 약제학적 조성물은 활성 성분과 하나 이상의 약제학적으로 허용되는 담체를 혼합함으로써 제조된 임의의 조성물을 포괄한다.
- [0035] "성 기능이상"은 성교를 포함한 정상 성 기능을 억제 또는 손상시키는 임의의 병태를 의미한다. 이 용어는 생리학적으로 병태로 제한되지 않으며, 병상 또는 장애의 공식적인 진단 없이 인지된 손상(perceived impairment) 또는 정신적 병태를 포함한다. 성 기능 이상은 수컷 포유류에서의 ED 및 암컷 포유류에서의 FSD를 포함한다. "발기 기능이상"(ED)은 수컷 포유류가 기능성 발기, 사정, 또는 둘 모두를 달성하는 데 있어서의 실패를 수반하는 장애이다. 따라서, 발기 기능 이상은 발기부전(impotence)과 동의어이며, 성교 동안의 충분한 경직성(rigidity)의 발기에 이르는 데 있어서 또는 이를 지속시키는 데 있어서의 불능을 포함한다.
- [0036] "여성 성 기능이상"(FSD)은 DSM-IV에서 FSD를 정의하는 4 가지 주요 장애, 즉 성욕 감소, 성적 흥분 감소, 성교통증, 및 극치감을 성취하는 데 있어서의 어려움으로 인식되어 있다. 진단 및 요법의 목적을 위하여, FSD는 여성 성적 흥분 장애(FSAD) 및 성욕 감소 장애(HSDD)를 포함하는 것으로 추가로 정의될 수 있다. 문헌[*Draft Guidance for Industry, Female Sexual Dysfunction: Clinical Development of Drug Products for Treatment*, U.S. Food and Drug Administration, May 2000]은 FSD의 4 가지의 인식된 구성요소, 즉 성욕 감소; 성적 흥분 감소; 성교통증; 및 극치감을 성취하는 데 있어서의 지속적인 어려움 또는 이를 성취하는 데 있어서의 불능, 및 이와 함께 개인적 고통과 연관된 구성요소를 열거하는데, 이는 이환된 여성에 의해 결정된 바와 같다. 여성에서의 성 기능 이상은 또한 억제된 극치감, 및 성교가 고통스럽거나 또는 어려운 성교통증을 포함할 수 있다. 여성 성 기능 이상에는 HSDD, 성적 무쾌감증, 성적 흥분 장애, 성교통증 및 질경련을 포함한 질병, 병태 및 장애의 다수의 범주가 포함되지만 이로 한정되지 않는다. 성욕 감소 장애에는 성적 활동을 위한 성적 환상(sexual fantasy) 및 성욕이 지속적으로 또는 재발적으로 저하되거나 또는 부재하여 현저한 고통 또는 대인적 어려움을 야기하는 장애가 포함된다. 성욕 감소 장애는 오래된 관계에서의 권태 또는 불행감, 우울증, 알코올 또는 정신 활성 약물에 대한 의존성, 처방 약물로부터의 부작용, 또는 호르몬 결핍증과 관련될 수 있다. 성적 무쾌감증은 성적 활동에서의 쾌락의 감소 또는 부재를 포함한다. 성적 무쾌감증은 우울증, 약물, 또는 대인적 요인에 의해 야기될 수 있다. 성적 흥분 장애는 에스트로겐 감소, 병, 또는 이노제, 항히스타민제, 항우울제, 또는 항고혈압제에 의한 치료에 의해 야기될 수 있다. 성교통증 및 질경련은 진입으로부터 기인되는 통증을 특징으로 하는 성교 동통 장애이며, 예를 들어 윤활, 자궁내막증, 골반 염증성 질병, 염증성 장 질병 또는 요로 문제를 감소시키는 약제에 의해 야기될 수 있다.
- [0037] 멜라노코르틴 수용체 "효능제"는, 멜라노코르틴 수용체와 상호작용하여 멜라노코르틴 수용체의 특징인 아데닐 사이클라제 발현을 포함하지만 이로 한정되지 않는 약리학적 반응을 개시할 수 있는, 브레멜라노타이드와 같은 화합물을 포함한 내인성 또는 약물성 물질 또는 화합물을 의미한다.
- [0038] 약어 "%CV"는 변동 계수(coefficient of variation)를 의미하는데, 이는 표준 편차(SD) 대 평균의 비이며, 백분율로 표현된다.
- [0039] (예를 들어, 1.75 mg 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염의 용량을 투여하는 것과 같이) 용량당 브레멜라노타이드 또는 브레멜라노타이드의 약제학적으로 허용되는 염의 중량에 대한 언급하고 있는 본 명세서 및 특허청구범위에서, 이와 같은 중량은 순(net) 펩티드 중량, 즉 약제학적으로 허용되는 염의 경우에는 염의 순량임이 이해되어야 한다.
- [0040] 임상 응용.

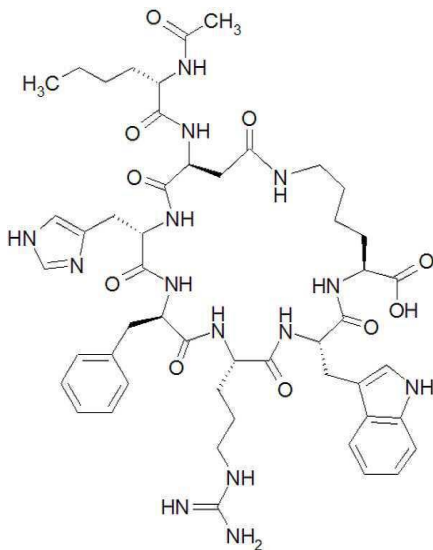
[0041] 본 명세서에 개시된 방법 및 약제학적 조성물은 의학적 응용 및 축산 또는 수의과 응용에 사용될 수 있다. 통상적으로, 본 방법은, 구체적으로 인간 여성을 포함한 인간에게서 사용되지만, 또한 다른 포유류에서도 사용될 수 있다. 용어 "환자"는 포유류 개체를 나타내고자 하며, 본 명세서 전체에 걸쳐 그리고 특허청구범위에서 그렇게 사용된다. 본 발명의 1 차 응용은 인간 여성 환자를 포함하지만, 본 발명은 실험실용 동물, 농장 동물, 동물원 동물, 야생 동물, 애완 동물, 스포츠 동물 또는 기타 다른 동물에 적용될 수 있다.

[0042] 본 발명의 화합물.

[0043] 본 발명의 바람직한 구현예에서, 멜라노코르틴 수용체 효능제는 하기와 같다:

[0044] Ac-Nle-사이클로(-Asp-His-D-Phe-Arg-Trp-Lys)-OH (브레멜라노타이드)

[0045] 브레멜라노타이드의 펩티드는 화학식이 $C_{50}H_{68}N_{14}O_{10}$ 이고, 순 분자량이 1025.18이다. 이 펩티드는 고상 또는 액상 기법을 포함한 통상의 수단에 의해 합성되고, HPLC에 의해 99% 초과와 순도로 정제되어서, 물 중에서 투명 무색 용액인 백색 분말을 생성할 수 있다. 브레멜라노타이드의 구조는 다음과 같다:



[0046]

[0047] 본 발명의 일 구현예에서, 브레멜라노타이드는 고상 합성에 의해 합성되고 당업계에 공지된 방법에 따라 정제된다. 다양한 수지 및 시약을 이용하는 다수의 잘 알려진 절차 중 임의의 것이 브레멜라노타이드를 제조하는 데 사용될 수 있다.

[0048] 브레멜라노타이드는 임의의 약제학적으로 허용되는 염의 형태일 수 있다. 본 발명의 화합물의 산 부가 염이 적합한 용매 중에서 펩티드 및 과량의 산으로부터 제조되는데, 이러한 산은, 예컨대 염산, 브롬화수소산, 황산, 인산, 아세트산, 트리플루오로아세트산, 말레산, 시트르산, 타르타르산, 옥살산, 석신산 또는 메탄설폰산이다. 아세테이트 염 형태가 특히 유용하다.

[0049] 바람직한 구현예에서, 브레멜라노타이드는 아세테이트 염 형태이며, 글리세린을 포함한 완충 수용액 중에서 제형화되고 시린지 및 자동-주입기 장치 내에 사전패키징된다. 대안적인 구현예에서, 브레멜라노타이드는 임의의 약제학적으로 허용되는 염 형태이며, 임의의 약제학적으로 허용되는 수용액 중에서 제형화되고, 이러한 수용액은 선택적으로 염화나트륨과 같은 하나 이상의 염, 시트르산과 같은 하나 이상의 산, 및 셀룰로스 또는 이의 유도체, 사카라이드 또는 폴리사카라이드, 예컨대 텍스트로스, 및 매우 다양한 계면활성제, 킬레이트화제 및 방부제 중 임의의 것을 포함한 하나 이상의 추가 성분을 포함한다.

[0050] 본 출원은 미국 특허 제6,579,968호(출원 제09/606,501호), 제6,794,489호(출원 제10/040,547호), 제7,176,279호(출원 제10/638,071호), 제7,235,625호(출원 제11/139,730호), 제7,417,027호(출원 제10/756,212호), 제7,473,760호(출원 제11/267,271호) 및 제7,897,721호(출원 제12/348,489호)와 관련이 있으며, 상기 특허 각각의 명세서, 특허청구범위 및 출원경과를 포함하는 교시내용은 마치 전체로써 기술되어 있는 것처럼 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0051] 브레멜라노타이드의 용도. 2500 명이 넘는 대상체들이 총 30 회의 임상 시험에서 브레멜라노타이드를 투여받았으며, 이때 브레멜라노타이드는 정맥내, 비강내 및 피하 경로를 통해 투여하였다. 수행된 연구의 대부분은 발기

기능이상으로 진단된 남성을 대상으로 하였다. 비강내 투여된 브레멜라노타이드는 FSAD를 가진 폐경기전 및 폐경기후 여성에서 유망한 임상 활동을 입증하였다. 그러나, 비강내 투여의 경우, 도 1(브레멜라노타이드가 비강내 또는 피하 투여된 남성으로부터 도출된 데이터)에 대체로 나타난 바와 같이, 피하 투여와 비교하여 브레멜라노타이드 C_{max} 및 농도-시간 곡선 아래 면적(AUC)에서 유의한 변동성이 관찰되었다.

[0052] 건강한 성인 남성 집단에서의 브레멜라노타이드의 피하 투여의 약동학적 연구에서는, 피하 투여 후 15 분 이내에 혈장 중에서 브레멜라노타이드의 정량가능한 농도가 관찰되었으며, 이때 중앙치(median) T_{max} 는 투여 후 0.50 시간 내지 1.0 시간째에 발생했다. 도 2를 참조한다. 도 1에 나타난 바와 같이, 브레멜라노타이드의 다양한 용량의 피하 투여(SC)와 비강내(IN) 투여 사이에서 T_{max} 값의 결과를 비교하였다. 비강내 투여의 경우 피크 혈장 브레멜라노타이드에서 중요하고 유의한 변동성이 있었던 반면, 2.5 mg 용량의 피하 주사는 실질적으로 더 좁은 피크 혈장 브레멜라노타이드 농도를 생성하였으며, 이때 사전규정된 파라미터 밖으로의 일탈(excursion)은 거의 또는 전혀 없었다.

[0053] 비강내 브레멜라노타이드는 2 회의 2상(Phase 2) 시험에서 FSAD를 가진 폐경기전 및 폐경기후 여성 둘 모두에서 플라세보와 비교하여 성욕 및 성적 흥분을 증가시키는 것으로 나타났다. 그러나, 비강내 브레멜라노타이드의 사용은 폐경기전 및 폐경기후 여성 둘 모두에서 플라세보와 비교하여 유해 사건의 증가와 연관되었는데, 브레멜라노타이드를 투여받은 폐경기전 대상체의 92.5%가 적어도 하나의 유해 사건을 보고한 데 비교하여 플라세보의 경우는 61.1%였으며, 브레멜라노타이드를 투여받은 폐경기후 대상체의 100%가 적어도 하나의 유해 사건을 보고한 데 비교하여 플라세보의 경우는 47.7%였다. 브레멜라노타이드의 폐경기전군(premenopausal arm)에서, 대상체의 42.5%는 고혈압, 구역, 구토 또는 근육통으로 인해 중단되었다. 대상체는 브레멜라노타이드의 10 mg의 비강내 용량을 투여받았는데, 이때 폐경기전 대상체는 평균 혈장 농도가 88.5 ± 51.9 ng/mL이고 %CV가 58.6인 것으로 결정되었으며, 폐경기후 대상체는 평균 혈장 농도가 93.2 ± 68.5 ng/mL이고 %CV가 73.5인 것으로 결정되었다. 투약 후 30 분째에 모든 여성에 대한 최소 및 최대 혈장 농도 수준은 0.0 ng/mL 내지 207.0 ng/mL의 범위이다. 인-클릭 투약(in-clinic dosing) 후 구토 및/또는 구역을 경험한 대상체는 이러한 증상들을 경험하지 않은 대상체보다 브레멜라노타이드의 약동학적 농도가 실질적으로 더 높았다. 더욱이, 약동학적 농도 집단에 의한 욕구 성공률의 대상체 흥분을 및 흥분 수준의 계층화(stratification)는, 브레멜라노타이드 농도가 50 ng/mL 내지 100 ng/mL 미만인 대상체에서, 선택된 방문횟수까지 기준선으로부터의 욕구 성공률의 대상체 흥분을 및 흥분 수준에 있어서, 브레멜라노타이드 농도가 더 낮거나 더 높은 대상체보다 더 큰 변화를 나타내었다.

[0054] 건강한 성인 여성 대상체에서 최대 내성 용량(tolerated dose)을 결정하기 위한 이중-맹검, 플라세보-대조, 단회 용량, 용량 점증 1상 연구(double-blind, placebo-controlled, single dose, dose escalation Phase 1 study)에서, 0.3 mg 내지 5.0 mg(0.3 mg, 1.0 mg, 3.0 mg 및 5.0 mg)의 브레멜라노타이드의 용량을 피하 주사에 의해 투여하였다. 그러나, 이 연구는 FSD로 진단된 여성을 특별히 제외시켰으며, 이에 따라 FSD의 치료를 위한 유효 용량을 결정할 수 없었다. 이 연구는 약력학적 효과의 척도를 이용하지 않았는데, 이때의 약력학적 효과는 질내 맥박 진폭을 측정하는 질 광채적변동기록법(vaginal photoplethysmography)(Geer 게이지 장치를 사용함)으로 질내 혈류에 의해 측정했을 때의 시각적 성적 자극의 존재 하에서의 성적 흥분 반응의 증가로서 정의된 것이다. 그러나, 이 척도에 의해서는, 단지 3 mg 및 5 mg의 브레멜라노타이드를 투여받은 대상체에서만 통계학적으로 유의한 약력학적 효과가 관찰되었으며, 브레멜라노타이드의 0.3 mg 또는 1.0 mg 용량에서는 플라세보 또는 기준선과 비교하여 어떠한 명백한 약력학적 효과도 관찰되지 않았다.

[0055] 이후에 실시예 1로서 개시된 연구 전에는, 피하 투여를 사용하여 FSD에 대한 효능을 조사하는 어떠한 연구도 수행되지 않았다. 상기에 논의된 바와 같은 정상 여성 지원자를 동원한 1상 연구에서는, 약력학적 효과가 단지 3 mg 이상의 브레멜라노타이드의 피하 용량에서만 관찰되었다.

[0056] 어떠한 특정 이론에 의해서도 구애되고자 함이 없이, 브레멜라노타이드는 주로 중추 신경계 작용 기전을 통해 FSD를 치료할 수 있으며, 생식 부위에서는 최소한의 신경지배(innervation) 또는 작용을 갖는 것으로 여겨진다. 이러한 작용 기전은 남성 성 기능이상 치료에서의 작용 기전과 상이한데, 여기서는 효능이 생식 부위에서의 신경지배 또는 작용과 크게 상관되며, 구체적으로는 발기 유도과 크게 상관된다.

[0057] 본 발명의 일 양태에서, 피하 주사 투여 후 60 분 이내의 피크 혈장 농도의 변동성은 %CV가 약 30 미만, 또는 대안적으로 약 25 미만, 또는 대안적으로 약 20 미만이다. 비강내 투여 후 60 분 이내의 피크 혈장 농도의 변동성은 %CV가 약 25 초과, 또는 대안적으로 약 30 초과, 또는 대안적으로 약 40 초과, 또는 대안적으로 약 50 초과, 또는 대안적으로 약 60 초과, 또는 대안적으로 약 70 초과이다.

- [0058] *피하 투여에 의한 유해 사건*. 5 회의 1상 시험(여성에서 3회, 남성에서 2회) 및 1 회의 2상 시험(남성)에서 피하 투약을 시험하였다. 단회-용량 SC 브레멜라노타이드 투여와 연관된 가장 흔한 유해 사건(시험 -14, -06, 및 -10)은 졸림(30%), 홍조(15%), 구역(19%), 및 구토(10%)였다.
- [0059] 남성의 시험에서, 5 mg 용량 수준에서는 6 명의 대상체 중 1 명, 7.5 mg 용량 수준에서는 6 명의 대상체 중 1 명, 그리고 10 mg 용량 수준에서는 6 명의 대상체 중 3 명이 강도가 경도 또는 중등도인 구토를 경험하였으며 6 시간 내지 15 시간을 지연시켰다. 구토는 근육내 온단세트론(5-하이드록시트립타민3 길항제)의 투여에 의해 해결될 수 있었다. 4 mg 및 6 mg의 단회 피하 브레멜라노타이드 용량은 ED 및 이전부터 고혈압을 가진 남성 대상체에 의해 내성의 개선을 나타내었다.
- [0060] 비만 여성을 동원한 연구에서, 투약 계획은 총 45 회로 계획된 용량을 위하여 15 일 동안 매일 3 회의 브레멜라노타이드 또는 플라세보의 피하 주사를 포함하였다. 일수(Day) 1에, 제1 용량은 1.25 mg이었으며, 후속 용량들은 1.0 mg이었다. 일수 2 내지 15에, 제1 일일 용량은 2.5 mg이었으며, 제2 및 제3 일일 용량은 2.0 mg이었다. 성 반응의 어떠한 측정도 이 연구에서 이루어지지 않았다. 3 명의 대상체는 각각 구토(플라세보군), 고혈압(매일 투약 전에 기재됨, 브레멜라노타이드군), 및 구역(브레멜라노타이드군)의 유해 사건으로 인해 이 시험으로부터 조기에 철수시켰으며, 이들 모두는 강도가 경도인 것으로 평가되었으며, 아마도(구토 및 고혈압) 또는 가능하게는(구역) 시험 약물과 관련되었을 것이다. 3개의 모든 사건이 시험 결론에 의해 해결되었다. 이 시험에 참여한 모든 대상체는 적어도 1 회의 치료-유발(treatment-emergent) 유해 사건을 경험하였으며, 모든 대상체는 적어도 1 회의 치료-관련 유해 사건을 경험하였다.
- [0061] *효능의 결정*. FSD를 치료하기 위한 약물 및 요법의 효능을 결정하기 위한 임상 시험에서는, 다수의 검증된 환자-보고 결과 설문지들 중 임의의 것이 이용된다. 이들에는 하기가 포함된다:
- [0062] FSEP-R 여성 성적 접촉 프로파일-개정(Female Sexual Encounter Profile - Revised)
- [0063] FSDS-DAO 여성 성적 고통 척도 - 욕구/홍분/극치감
- [0064] FSFI 여성 성 기능 지수
- [0065] GAQ 일반적 평가 질문(General Assessment Questions)
- [0066] SIDI-F 성 관심 및 욕구 목록 - 여성(Sexual Interest and Desire Inventory - Female)
- [0067] WITS-9 여성의 치료 만족 목록(Women's Inventory of Treatment Satisfaction)
- [0068] 성적 접촉 후 클리닉 밖에서(가정에서) 완성될 수 있는, FSEP-R 설문지를 포함하지만 이로 한정되지 않는 설문지를 완성하기 위해 대상체에 의한 사용에 전자 다이어리 디바이스가 이용될 수 있다.
- [0069] *사전충전형 시린지 및 자동-주입기 장치의 사용*. 일 양태에서, 사전충전형 시린지가 선택적으로 자동-주입기 장치와 함께 이용되어서, 환자가 브레멜라노타이드의 피하 용량을 신속히 그리고 간단히 자기-투여할 수 있게 한다. 피하 주사용 비경구 약물 제품인 브레멜라노타이드 주사액이 pH 5에서 2.5% w/v 글리세린을 함유하는 수성 시스템 중에서 제형화된다. 이것은 바늘 실드가 장착되고 그레이 Flurotec 플런저 스톱퍼로 닫은 스테이크형(staked) 1/2 인치 29 게이지 바늘을 갖는 단회-사용 I형 유리 1 mL 사전충전형 시린지 내에 패키징된다. 이러한 1 차 용기에는 액추에이션용 플런저 로드 및 사용 후 바늘에의 우연한 접근을 방지하기 위한 안전 장치가 부착적으로 장착된다. 각각의 유닛은 0.3 mL의 최소 부피를 전달하도록 충전된다.
- [0070] 다음은 이 약물 제품의 제조시에 사용된 모든 성분들의 목록이다:
- [0071] · 브레멜라노타이드 API
- [0072] · 글리세린, USP 식물성 등급
- [0073] · 염산, (필요하다면) pH 조정용 NF
- [0074] · 수산화나트륨, (필요하다면) pH 조정용 NF

[0075] 주사용수, USP 또는 주사용 멸균수, USP

브레멜라노타이드 주사 약물 제품의 정량적 조성

	브레멜라노타이드 주사액(각각의 시린지 내의 양)		
성분 및 기능	0.75 mg / 0.3 mL (2.50 mg/mL)	1.25 mg / 0.3 mL (4.17 mg/mL)	1.75 mg / 0.3 mL (5.83 mg/mL)
브레멜라노타이드 API*	0.75 mg	1.25 mg	1.75 mg
클리세린, USP, 식물성 등급[등장화제]	7.5 mg	7.5 mg	7.5 mg
염산, NF [pH 조절을 위해]	pH 를 조정할 때까지	pH 를 조정할 때까지	pH 를 조정할 때까지
수산화나트륨, NF [pH 조절을 위해]	pH 를 조정할 때까지	pH 를 조정할 때까지	pH 를 조정할 때까지
주사용수, USP [희석제 및 가용화제]	0.3 mL 에 이르게 하는 충분한 양	0.3 mL 에 이르게 하는 충분한 양	0.3 mL 에 이르게 하는 충분한 양

* 순 브레멜라노타이드(무수 유리 염기 당량)

[0076]

[0077]

[0078] 피하 주사용 브레멜라노타이드 약물 제품은 Flurotec 플런저 스톱퍼, 액추에이션용 플런저 로드, 및 플라스틱 안전 장치를 갖는 단회-사용 사전충전형 시린지 내에 패키징된다. 패키지 구성요소들을 하기에 추가로 설명한다:

[0079] 시린지: 29G x 1/2" 5 사면형(Bevel) 바늘을 갖는 BD Hypak SCF 1 mL 긴 시린지 배럴, 정식표시 (Formulation) BD260(1 차 용기 마개, 멸균 상태이며 깨끗하고 즉시 충전가능함)(BD, 미국 뉴저지주 프랭클린 레이크스 소재)

[0080] 스톱퍼: BD Hypak NSCF 1 mL 긴 플런저 스톱퍼, 정식표시 W4023 Flurotec Daikyo Coated(1 차 용기 마개, 멸균 상태이며 깨끗하고 즉시 충전가능함)(BD, 미국 뉴저지주 프랭클린 레이크스 소재)

[0081] 플런저 로드: BD Hypak 1 mL 긴 플런저 로드 폴리프로필렌(1 차 용기 마개 밖에 놓임, 비멸균 상태임). (BD, 미국 뉴저지주 프랭클린 레이크스 소재)

[0082] 자동-주입기: Ypsomed사(스위스 부르그도르프 소재)에 의해 제조된 사전충전형 시린지용 자동 주입 장치인 Ypsomate

[0083] 실시예 1

[0084] 가정에서의 사용이라는 조건 하에서, FSAD 및/또는 HSDD를 가진 폐경기전 여성에서 피하 주사에 의해 투여된 브레멜라노타이드의 적절한 용량을 확인하도록 설계되고 고정된 용량 수준을 갖는 다중심, 플라세보-대조, 무작위 배정, 병렬군(multi-centered, placebo-controlled, randomized, parallel group) 시험을 수행하였다. 대상체는 인-클리닉으로 단회 용량의 플라세보(대상체-맹검화)를 투여받은 후, 가정에서 4 주의 대상체-맹검화 플라세보 치료를 받았다(대상체는 필요에 따라 자기-투여 치료를 받았다). 이어서, 이 시험에 대해 계속 자격이 주어진 대상체는 2 회의 단회 인-클리닉 용량의 무작위 배정 치료를 받았으며(이중-맹검; 대략 1 주 간격), 그 후에 가정에서 12 주의 이중-맹검 치료를 받았다(대상체는 필요에 따라 자기-투여 치료를 받았다). 대상체의 기준선 특징이 하기 표 1에 나타나 있다.

표 1

[0085] 대상체의 기준선 특징

특징	플라세보군 (N = 97)	브레멜라노타이드군		
		0.75 mg (N = 100)	1.25 mg (N = 99)	1.75 mg (N = 98)
연령(세), 평균(SD)	37.0(7.7)	37.6(7.8)	35.7(7.2)	37.0(7.6)

인종, n(%)				
백인	75(77%)	71(71%)	65(66%)	70(71%)
흑인	19(20%)	25(25%)	32(32%)	23(23%)
기타	3(3%)	4(4%)	2(2%)	5(5%)
스크리닝에서의 체중(1b), 평균(SD)	164.4(42.1)	168.2(37.9)	174.0(43.2)	179.2(45.9) ^a
진단, n(%)				
FSAD	4(4%)	3(3%)	3(3%)	2(2%)
HSDD	24(25%)	20(20%)	24(24%)	24(24%)
혼합형	69(71%)	77(77%)	72(73%)	72(72%)
규칙적 월경 빈도, n(%)	72(74%)	75(75%)	86(87%)	79(81%)
방문횟수 1 전에 30일 이내에 사용된 경구 피임제, n(%)	12(12%)	15(15%)	11(11%)	15(15%)

^a N = 97.

FSAD, 여성 성적 흥분 장애; HSDD, 성욕 감소 장애; SD, 표준 편차.

4개의 연구 치료군(플라세보 또는 0.75 mg, 1.25 mg, 또는 1.75 mg 순증량의 브레멜라노타이드를 갖는 용량들) 중 하나에 대상체들을 무작위 배정하였다(1:1:1:1). 이중-맹검 치료의 제1 인-클리닉 용량 직전에 무작위 배정이 발생하였다. 연구 약물 및 플라세보를 0.3 mL 부피의 사전충전형 시린지로서 제공하였으며, 대상체들은 전대퇴부 또는 복부 내로의 자기-투여에 대한 지도를 받았다.

플라세보군 및 무작위 배정 치료군 둘 모두의 인-클리닉 투여 후에 통원 혈압 모니터링을 수행하였다. 통원 혈압 모니터링의 3 개 기간을 포함하였는데, 제1 기간은 (기준선을 확립하기 위하여) 단회 인-클리닉 용량의 플라세보의 투여 전부터 투여 후 24 시간까지였으며; 제2 및 제3 기간은 2 회의 단회 인-클리닉 용량 각각의 이중-맹검 치료 전부터 치료 후 24 시간까지 발생하였으며, 이때 서로 14 일 이내에 투여하였다. 각각의 인-클리닉 브레멜라노타이드 단회-용량 치료(단지 이중-맹검) 전과 치료 후 0.5 시간, 1.0 시간, 및 2.0 시간째에 약동학적 분석을 위한 혈액 샘플을 수집해서 농도-반응 관계의 분석을 가능하게 하였다.

등록된 대상체들은 후천성(대 일생) 및 전반적(대 상황적) 둘 모두로서의 성 기능이상의 범주화를 포함한 진단 스크리닝 가이드를 이용하여 FSAD, HSDD, 또는 혼합형 FSAD/HSDD에 대한 진단 기준을 충족시키는 폐경기전 여성이었다. 등록된 대상체들은 이전에 성적으로 "기능적"이었으며; 즉, 성적 활동 동안의 성적 흥분 및/또는 적어도 2 년의 기간 동안 과거에 어떠한 시점에서 정상 수준의 욕구를 경험하였다. 하기 표 2는 변형된 치료 의도(modified intent to treat, 변형된 ITT) 집단을 정의하는 이중-맹검 기준선에서의 FSD 측정치를 나타낸다.

표 2

이중-맹검 기준선에서의 대상체의 FSD 측정치.

FSD 파라미터	플라세보군 (N = 91)	브레멜라노타이드군		
		0.75 mg (N = 87 ^a)	1.25 mg (N = 75)	1.75 mg (N = 74 ^b)
무작위 배정 전 28일 동안의 SSE 평균(SD) 중앙치[범위]	1.7(1.9) 1.0[0-9]	1.9(2.1) 1.0[0-10]	1.5(1.6) 1.0[0-8]	1.8(2.6) 1.0[0-16]
FSFI 총 점수 평균(SD)	21.94(5.94)	22.75(5.43)	21.52(5.42)	21.65(4.98)
FSDS-DAO 총 점수 평균(SD)	32.1(12.8)	30.5(12.4)	32.7(13.8)	33.3(12.7)

- [0092] ^a SSE의 경우, N = 85.
- [0093] ^b SSE의 경우, N = 73.
- [0094] 각각의 성적 접촉에 의해 FSEP-R 설문지를 완성하기 위해, 등록된 대상체들에게 사용설명서와 함께 전자 다이어리 시스템(eDiary)을 제공하였다. 선택된 인-클리닉 방문횟수에서, 대상체들은 SIDI-F, FSDS-DAO, FSFI, GAQ 및 WITS-9를 포함한 기타 다른 평가 설문지들을 완성하였다. 게다가, 다양한 바이탈 사인(vital sign) 측정을 수행하고, 선택된 인-클리닉 방문횟수에서 혈액 및 소변 샘플을 수집하였다.
- [0095] FSD를 가진 327 명의 폐경기전 여성의 1 차 종료점(primary endpoint) 데이터 분석은, 연구 기간에 걸쳐 플라세보(평균 변화가 기준선에서의 1.7로부터 1.9까지 증가함)에 대비하여 브레멜라노타이드 용량(평균 변화가 기준선에서의 1.6으로부터 2.4까지 증가함; 통합된(pooled) 1.25 mg 및 1.75 mg 용량)을 투여받은 여성에서의 만족스러운 성적 사건(SSE)의 빈도에서 임상적으로 중요하고 통계학적으로 유의한 개선($p=0.018$)을 나타내었는데, 결과적으로 SSE에서 플라세보에 의해서는 12% 증가를 가져온 데 대비하여 브레멜라노타이드에 의해서는 50% 증가를 가져왔다. 이 연구는 SSE의 횟수에서 연구 종료까지의 기준선으로부터의 변화에 있어서 임상적으로 중요하고 통계학적으로 유의한 개선을 입증함으로써 그의 1 차 종료점을 충족시켰다. 측정 기간은 치료의 마지막 4 주 동안의 사건의 횟수에서 기준선 기간 동안의 사건의 횟수를 뺀 것으로 정의하였으며, 결과는 플라세보에 대비하여 2 개의 최고 브레멜라노타이드 용량 수준을 투여받은 여성의 통합된 결과에 대해 보고하였다. 하기는 측정 기간에 걸쳐 3 개의 브레멜라노타이드 용량 및 통합된 1.25 mg 및 1.75 mg 브레멜라노타이드에 대한 SSE의 변화에 대한 p 값을 나타낸다:
- [0096] 브레멜라노타이드(통합된 1.25 mg 및 1.75 mg 대 플라세보) $p = 0.0180$
- [0097] 브레멜라노타이드(1.75 mg 대 플라세보) $p = 0.0215$
- [0098] 브레멜라노타이드(1.25 mg 대 플라세보) $p = 0.0807$
- [0099] 브레멜라노타이드(0.75 mg 대 플라세보) $p = 0.4430$
- [0100] 핵심 2 차 종료점의 예비 분석은 플라세보에 대비하여 브레멜라노타이드를 투여받은 환자에서 임상적으로 중요하고 통계학적으로 유의한 개선을 나타내었다(연구 종료까지 기준선으로부터의 평균 변화; 통합된 1.25 mg 및 1.75 mg 브레멜라노타이드 용량):
- [0101] ● 여성 성 기능 지수(FSFI)에 의해 측정했을 때의 전체 성 기능의 개선. FSFI는 더 긴 회상 기간에 걸친 변화의 추가 측정을 제공하는 19 항목 설문지이다.
- [0102] ○ FSFI 총 점수 개선(3.55 대 1.88의 평균 변화, $p=0.0017$)
- [0103] ● 여성 성적 고통 척도-DAO(FSDS-DAO)에 의해 측정했을 때의 성 기능이상에 관한 연관 고통의 감소. FSDS-DAO 15 항목 설문지는 FSD와 연관된 개인 고통의 변화를 평가하고 정량화하도록 고안되어 있다.
- [0104] ○ FSDS-DAO 총 점수 개선(-11.1 대 -6.8의 평균 변화, $p=0.036$).
- [0105] FSDS 총 점수 및 FSFI 총 점수는 각각 용량과 유의하게 상관되었으며(각각 $p=0.00277$ 및 0.00767); SSE의 횟수와 실제 용량 사이의 상관관계는 유의하지 않았다. 핵심 효능 종료점과 체중-정규화 용량(mg/kg) 사이의 관계는 FSDS-DAO 총 점수가 체중-정규화 용량에 의해 통계학적으로 유의하게 상관되었음을 나타낸다. FSFI 총 점수는 통계학적으로 유의한 상관관계를 갖는 경향을 보였다. 단지 FSDS-DAO 총 점수만 C_{max} 와 유의하게 상관되었다. FSDS-DAO 총 점수 및 FSFI 총 점수 둘 모두는 AUC(0-2h)와 유의하게 상관되었다($p \leq 0.0485$). 따라서, FSDS-DAO 총 점수와 C_{max} 의 상관관계는 통계학적으로 유의하였는데, 이는 FSDS-DAO 총 점수 및 FSFI 총 점수의 경우의 AUC(0-2h)와의 상관관계와 같았다. 따라서, 1.75 mg 용량은 효능에 있어서 가장 최적의 용량이었다.
- [0106] 브레멜라노타이드 용량 및 방문횟수에 의해 평균 약동학적 파라미터를 결정하였는데, 이에선 C_{max} 결정(투여 후 0.5 시간 또는 1 시간째의 최고 ng/mL 농도) 및 2 시간째의, 그리고 각각의 군 내의 대상체들의 하위집합의 경우 4 시간째의 AUC 결정이 포함된다. 결과가 하기 표 3에 나타나 있다:

표 3

[0107]

브레멜라노타이드 용량 및 방문횟수에 의한 평균 약동학적 파라미터

브레멜라노타이드 용량 (mg)	통계학적	방문횟수 5			방문횟수 7		
		Cmax (ng/mL)	AUC(0-2h) (h · ng/mL)	AUC(0-4h) (h · ng/mL)	Cmax (ng/mL)	AUC(0-2h) (h · ng/mL)	AUC(0-4h) (h · ng/mL)
0.75	N	95	95	31	86	86	27
	평균	37	53	84	38	53	80
	중앙치	36	52	80	37	52	79
	%CV	27	24	23	27	24	20
	최소치	17	25	50	20	26	51
	최대치	60	85	126	78	92	120
1.25	N	96	96	31	81	81	26
	평균	60	86	138	60	84	142
	중앙치	56	81	136	60	84	144
	%CV	31	25	20	33	25	25
	최소치	29	42	86	18	24	39
	최대치	126	148	187	150	144	199
1.75	N	92	92	31	86	86	27
	평균	77	112	178	78	112	184
	중앙치	78	112	179	77	111	180
	%CV	25	23	29	25	25	25
	최소치	15	17	25	27	28	72
	최대치	115	171	289	127	176	276

[0108]

%CV, 변동 계수; AUC, 곡선 아래 면적; Cmax, 관찰된 최대 농도; AUC(0-2h)보다 더 적은 대상체를 위하여 AUC(0-4h)를 컴퓨터로 처리하였는데, 그 이유는 이 연구 동안 프로토콜 수정에 의해 4시간 혈액 샘플(4-hour blood sample)을 제거했기 때문이다.

[0109]

각각의 시점(0.5 시간, 1 시간, 2 시간 및 4 시간)에서의 농도들을 평균함으로써 평균 곡선에 대한 Cmax를 계산 하였으며, 이는 도 3에 나타나 있다.

[0110]

Cmax와 AUC 사이에 높은 상관관계가 있었으며, 도 8에 나타낸 바와 같이 이들 파라미터 사이에 선형 관계가 존재한다. 따라서, 둘 중 어느 파라미터도 용량, 효능, 또는 안전성에 대한 PK 상관관계를 평가할 때 사용될 수 있다.

[0111]

단일-맹검 피하 플라세보 및 2 개의 용량의 무작위 배정 연구 약물의 순차적인 감독 하 투약(sequential supervised dosing)에 기초하여 모든 대상체들에서 혈압의 평균 변화를 특징지었다. 평균 변화를 위한 1 차 분석은 단일-맹검 플라세보로부터 무작위 배정 약물까지(방문횟수 2 대 방문횟수 5/7)의 변화에서의 치료군들 사이의 차이였다. 이들 변화가 표 4에 요약되어 있다. 각각의 용량군 내의 대상체는 86 명 내지 100 명이였다.

표 4

[0112]

단일-맹검 플라세보 동안 상응하는 기간으로부터 혈압의 평균 변화에서의 (플라세보로부터의) 치료군 차이

BMT 용량 (mg)	간격(h)	SBP		DBP		맥박		HR-BP 곱	
		V5	V7	V5	V7	V5	V7	V5	V7
0.75	0-4	1.8	1.1	1.5	0.6	-5.2*	-4.8*	-492.8*	-491.9*
	4-8	0.9	1.6	1.3	1.7	-6.2*	-5.5*	-676.5*	-503.3*
	8-24	0.9	1.6	1.0	1.3*	-0.4	0.1	5.2	114.9
	0-24	1.1	1.5	1.1*	1.3*	-2.2*	-1.6	-187.7	-82.3
1.25	0-4	2.4*	2.1*	3.0*	2.2*	-5.2*	-6.1*	-436.4*	-583.3*
	4-8	1.4	1.3*	2.2*	0.9	-6.1*	-6.5*	-621.0*	-669.7*
	8-24	0.7	1.5*	1.4*	1.7*	-1.5	-0.7	-127.4	4.2
	0-24	1.1	1.6*	1.9*	1.7*	-2.9*	-2.6*	-265.9	-206.5
1.75	0-4	3.1*	2.5*	3.2*	2.6*	-4.6*	-4.7*	-305.9	-375.4*

4-8	2.1	2.2	2.3*	2.2*	-6.6*	-6.6*	-608.1*	-624.5*
8-24	0.9	0.6	1.4*	1.4	-0.8	-0.5	-23.7	-31.3
0-24	1.6	1.3	1.9*	1.8*	-2.2*	-2.2*	-139.1	-184.1

약어: BMT, 브레멜라노타이드; DBP, 확장기 혈압; HR-BP, 심박수-혈압; SBP, 수축기 혈압; V, 방문횟수. *는 $P \leq 0.05$ 임을 나타낸다.

[0113] 효능 결과가 도 6에 투여량 및 FSD 진단에 의해 그래프로 나타나 있다. 모든 핵심 종료점에서, 탐구 분석은 1.25 mg, 1.75 mg, 및/또는 통합된 1.25 mg/1.75 mg에서 HSDD 단독 및 혼합형 HSDD/FSAD 하위군에서 플라세보에 대비하여 통계학적으로 유의한 효능 및 임상적으로 유의한 경향을 입증하였다.

[0114] 데이터는 또한 FSFI 및 FSDS-DAO에 의한 기준선 점수로부터의 평균 변화가 도 7에 나타난 바와 같이 제3 치료달에서 여전히 증가하고 있음을 나타내었다. 게다가, 탐구 분석은 (플라세보에 대비하여) 브레멜라노타이드가 투여된 여성의 더 높은 백분율이 FSFI 및 FSDS-DAO 총 점수 수준에 대한 연구 종료 점수가 26.5 및 18 초과임을 나타내었다.

[0115] (어떠한 군에서도 5%를 초과하여 일어나는) 연구-약물 치료 동안의 가장 흔한 유해 사건은 구역, 홍조, 및 두통이었다. 약물 치료된 대상체들은, 주로 투약한 지 4 시간 이내에 혈압에서 약 2 mmHg의 변화를 가졌으며; 사전 규정된 혈압 철수 기준을 충족시키는 환자들이 연구의 플라세보와 활성제군(active arm) 사이에 골고루 분포되었다. 7 개의 심각한 유해 사건 중에서, 어떤 것도 브레멜라노타이드 치료와 관련된 것으로 여겨지지 않았다.

[0116] 브레멜라노타이드 투여는 수축기 혈압 및 확장기 혈압 둘 모두에서 작은 증가를 가져왔으며, 이때 수축기 혈압의 최대 변화는 1.75 mg의 투약군에서 3.15 mmHg(방문횟수 5와 방문횟수 7의 평균)였다. 0 시간 내지 4시간의 변화는 2 개의 고용량군에서만 플라세보와 통계학적으로 상이하였다(95% CI가 0과 교차하지 않음). 중요한 것은, 수축기 혈압의 증가가 브레멜라노타이드 투여 후 처음 4 시간으로 국한되었다는 것이다. 모든 경우에, 4 시간 내지 8 시간 간격 및 그 후의 간격은 플라세보와 통계학적으로 상이하지 않았다.

[0117] 수축기 혈압 및 확장기 혈압의 작은 변화에는 심박수에서 분당 3 내지 6 박동수의 감소가 동반되었다. 이러한 변화는 통계학적으로 구분가능하였으며, 브레멜라노타이드 투여 후 0 시간 내지 8 시간제에 일어났다. 이러한 변화들이 혈압, 중추 처리, 또는 처리들의 어떠한 조합에 있어서의 증가에 대한 압력수용체 반사(baroreceptor reflex)를 나타내는지의 여부는 알려져 있지 않지만, 입수가능한 데이터는 맥박 및 맥박-혈압 곱의 감소가 생리학적으로 적응되고 수축기 혈압에서의 작은 동시 증가의 임의의 잠재적인 심장 위험을 감소시킬 수 있음을 시사한다.

[0118] 약물-치료된 환자에서의 수축기 혈압에 있어서의 기준선으로부터의 최대 변화에 대한 이상치(outlier)의 수가 증가했음에도 불구하고, 이들 사건의 지속시간은 매우 제한되었다. 15 분의 통원 혈압 모니터링 평가 동안의 질문 간격은 이와 같은 일탈의 최대 지속시간의 규정을 가능하게 하였다. 하기 표 5로부터 알 수 있는 바와 같이, 10 mmHg 초과 수축기 혈압의 약간의 변화가 30 분을 초과하여 지속되었으며, 반면 15 mmHg 이상의 수축기 혈압의 어떠한 증가도 30 분보다 더 길게 지속되지 않았다. 포함된 이들 데이터는 동반 활동, 병용 투약제 또는 기타 다른 잠재적인 임상 기여 요인들에 관하여 선택되지 않는다. 만약 있다 하더라도, 이와 같은 변화들의 임상적 유의성은 작다.

표 5

[0119] 지속시간에 의한 수축기 혈압 이동

치료군(treatment arm)	Δ SBP > 10 mmHg, 지속시간 > 30 분	Δ SBP > 15 mmHg, 지속시간 > 30 분
플라세보	1	1
BMT 0.75 mg	1	0
BMT 1.25 mg	2	0
BMT 1.75 mg	0	0

약어: Δ , 변화; BMT, 브레멜라노타이드; SBP, 수축기 혈압.

[0120] 브레멜라노타이드는 시험 동안 우수한 내성을 나타내었다(well-tolerated). 브레멜라노타이드군에서 더 빈번하게 보고된 치료-유발 유해 사건의 가장 흔한 유형은 안면 홍조, 구역, 구토 및 두통이었다. 이 연구에서는 395

명의 환자에게 투약하였다. 모든 군(N=26, 플라세보: 6, 브레멜라노타이드군 - 0.75 mg: 4, 1.25 mg: 9, 1.75 mg: 7)에 걸쳐 산재된 사전정해진 혈압 변화 기준에 기초하여 이 연구로부터 총 26 명의 환자들이 중단되었다. 모든 군(N=19, 플라세보: 5, 브레멜라노타이드군 - 0.75 mg: 2, 1.25 mg: 4, 1.75 mg: 8)에 걸쳐 산재된 유해 사건에 기초하여 이 연구로부터 총 19 명의 환자들이 중단되었다. (혈압 기준을 충족시키는 것 이외의) 가장 흔하게 중단으로 이어지는 유해 사건은 홍조, 구역 및 구토였다. 독립적인 데이터 안정성 감시위원회(Data Safety Monitoring Board)에 의한 안전성 재검토에 기초하여, 어떠한 유의한 안정성 문제 또는 우려도 이 연구 동안 확인되지 않았다. 브레멜라노타이드에 기인하여 보고된 어떠한 심각한 유해 사건도 없었다. 이중-맹검 치료 기간 동안의 유해 사건이 하기 표 6에 나타나 있다.

표 6

이중-맹검 치료 동안의 유해 사건.

유해 사건	플라세보군 (N = 97)	브레멜라노타이드군		
		0.75 mg (N = 100)	1.25 mg (N = 99)	1.75 mg (N = 98)
하기 중 어느 하나 ^a	49(51%)	64(64%)	61(62%)	67(68%)
구역	3(3%)	18(18%)	22(22%)	24(24%)
홍조	0	17(17%)	14(14%)	17(17%)
두통	3(3%)	9(9%)	9(9%)	14(14%)
주사-부위 통증	3(3%)	6(6%)	6(6%)	7(7%)
상기도 감염	4(4%)	8(8%)	5(5%)	4(4%)
주사-부위 가려움	0	4(4%)	4(4%)	6(6%)
철수로 이어지는 하기 중 어느 하나 ^b	5(5%)	2(2%)	4(4%)	8(8%)
구토	0	0	1(1%)	3(3%)
고혈압	2(2%)	2(2%)	0	1(1%)
구역	0	0	0	3(3%)
홍조	0	0	1(1%)	1(1%)

^a 열거된 유형들은 어떠한 용량에서도 브레멜라노타이드 사용자들 중에서의 발생률이 5% 이상인 것들이다.

^b 열거된 유형들은 투약군 전체에 걸쳐 1명 초과인 브레멜라노타이드 사용자에서 일어나는 것들이다.

따라서, FSD를 가진 폐경기전 여성에 있어서, 1.25 mg 및 1.75 mg SC로 가정에서 자기-투여된 브레멜라노타이드는, 모든 핵심 종료점 전체에 걸쳐 확실한 용량 반응 및 효과의 일관성을 갖고서, 고통을 감소시키는 데, 흥분 및 욕구를 증가시키는 데, 그리고 SSE의 횟수를 증가시키는 데 효과적이었다. 효능은 HSDD 및 혼합형 HSDD/FSAD 집단 둘 모두에서 관찰되었다. 이러한 개선은 치료 기간 내내 계속되었는데, 이는 환자들이 3 개월의 치료 후에 계속 개선될 수 있음을 나타낸다. 브레멜라노타이드를 투여받은 여성은 FSFI 및 FSDS-DAO 둘 모두에 대한 핵심 점수 역치에 도달할 가능성이 플라세보-치료된 여성보다 더 높았다. 브레멜라노타이드는 대체로 우수한 내성을 나타내었다.

실시예 2

FSAD를 가진 폐경기전 및 폐경기후 여성에서의 브레멜라노타이드의 이전의 비강내 연구와 실시예 1의 연구의 결과들의 비교는 효능 및 유해 사건 둘 모두에 있어서 유의하게 상이한 파라미터를 나타내었다. 여성 성적 흥분 장애(FSAD)를 가진 대상에서 비강내 투여된 브레멜라노타이드의 효능 및 안전성을 평가하기 위한, 플라세보-대조, 무작위 배정, 이중-맹검, 병렬군(placebo-controlled, randomized, double-blind, parallel group)의 폐경기전 여성의 가정에서의 탐구 연구에 대한 결과를 실시예 1의 연구에서의 결과에 대하여 비교하였다. 이 비강내 연구에서는, 총 76 명의 폐경기전 대상체들을 무작위 배정하였으며, 이때 40 명의 대상체는 브레멜라노타이드를 투여받았으며, 36명은 플라세보를 투여받았다. 브레멜라노타이드로 치료된 22 명의 대상체 및 플라세보로 치료된 29 명이 이 연구를 완료하였으며, 이때 브레멜라노타이드를 투여받은 16 명의 대상체(40%)가 유해 사건으로

인해 이 연구로부터 중단되었다. 이는 실시예 1의 연구와 비교되는데, 실시예 1의 연구에서는 표 6에 의해 나타난 바와 같이 1.75 mg 피하 용량에 대해서 대상체들의 단지 8%만이 유해 사건으로 인해 중단되었다.

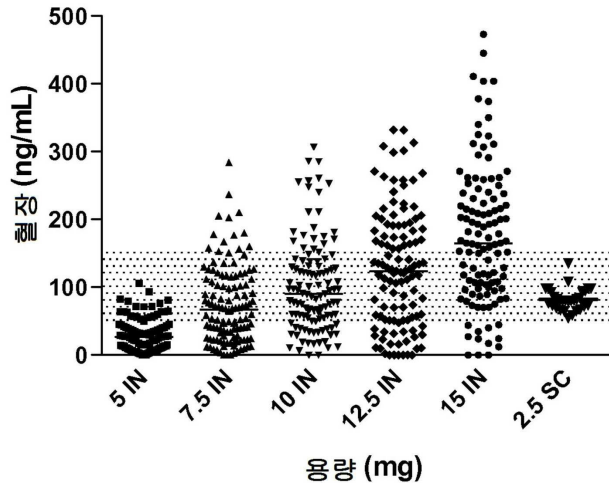
[0127] 비강내 연구에서는, 폐경기전 여성이 10 mg 비강내 용량을 자기-투여하였다. 투약 후 30 분째에, 이는 C_{max} 평균이 88.5 ± 51.9 ng/mL, 중앙치 C_{max} 가 81.1 ng/mL, %CV가 58.6, 최소 C_{max} 가 0 ng/mL, 그리고 최대 C_{max} 가 207 ng/mL가 되게 하였다. 대조적으로, 1.75 mg 피하 용량 수준에서의 실시예 1의 연구에서는, 평균 C_{max} 가 77.2 ± 19.5 ng/mL였고, 중앙치가 78 ng/mL였으며, %CV가 25였고, 최소치는 15 ng/mL였으며, 최대치는 115 ng/mL였다.

[0128] 비강내 연구에서 인-클리닉 투약 후 구토, 구역 또는 둘 모두를 경험한 대상체는 이러한 증상들을 경험하지 않은 대상체보다 브레멜라노타이드의 pK 농도가 실질적으로 더 높았다. 따라서, 비강내 투여에 의한 pK 변동성은 유해 사건에 대해 직접적인 영향을 가졌으며, 유해 사건에 기여하였다. 유사하게, pK 농도 집단에 의한 욕구 성공률의 대상체 흥분을 및 흥분 수준의 계층화는, 브레멜라노타이드 농도가 50 ng/mL 내지 100 ng/mL 미만인 대상체에서, 비강내 연구에서 방문횟수 3 및 4까지 기준선으로부터의 욕구 성공률의 대상체 흥분을 및 흥분 수준에 있어서, 브레멜라노타이드 농도가 더 낮거나 더 높은 대상체보다 더 큰 변화를 나타내었다. 따라서, 비강내 투여에 의한 유효 용량의 변동성은, 1.25 mg 또는 1.75 mg 피하 용량의 투여와 비교하여, 유해 사건 증가 및 효능 감소 둘 모두에 기여하였다.

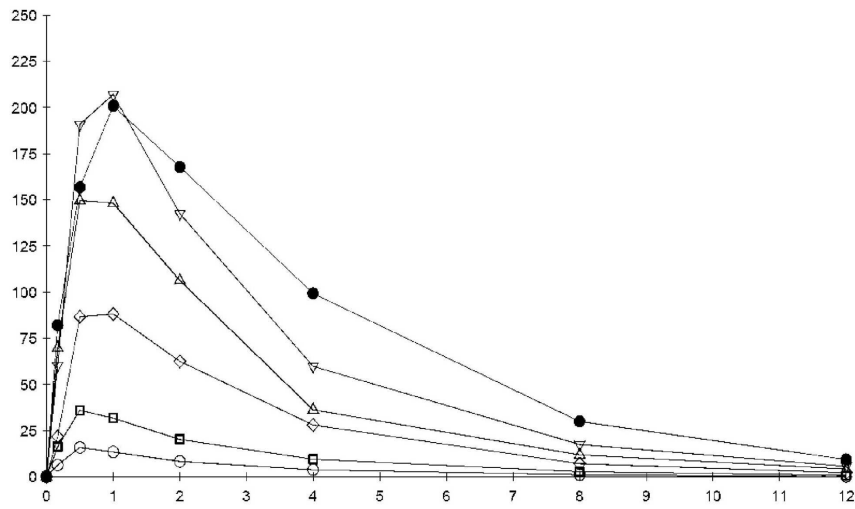
[0129] 본 발명이 이러한 바람직한 구현예들을 특별히 언급하면서 상세하게 기재되어 있지만, 다른 구현예들도 동일한 결과를 달성할 수 있다. 본 발명의 변경 및 변형이 당업자에게 명백할 것이며, 이와 같은 모든 변형물 및 등가물을 포함하고자 한다. 상기에 언급된 모든 참고문헌, 출원, 특허, 및 간행물의 전체 개시내용이 본 명세서에 참고로 포함된다.

도면

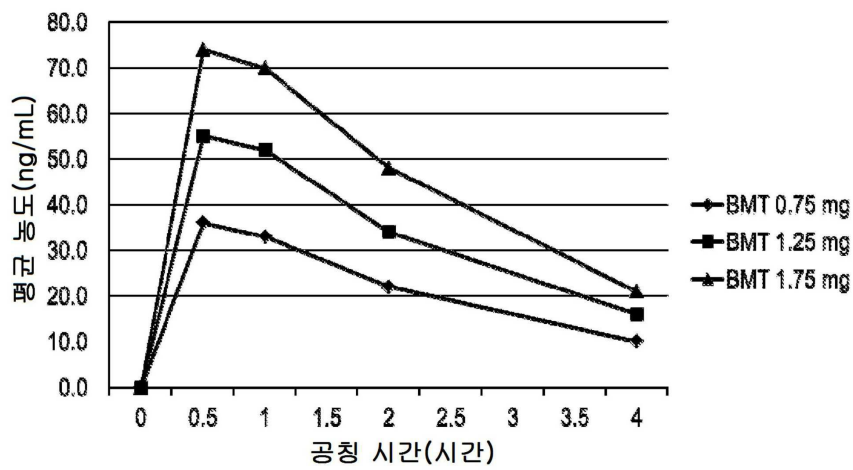
도면1



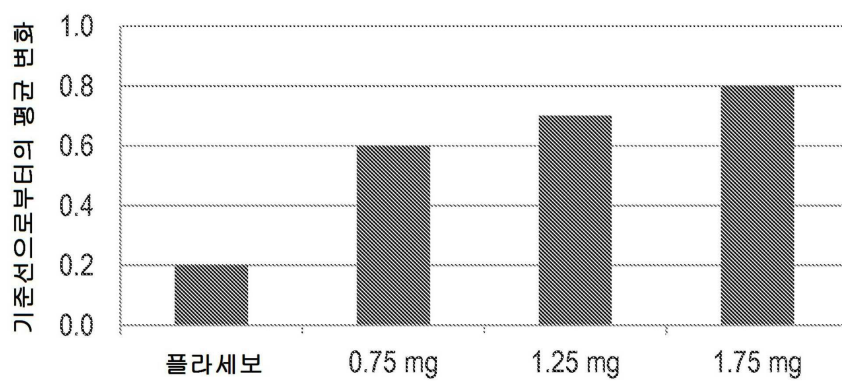
도면2



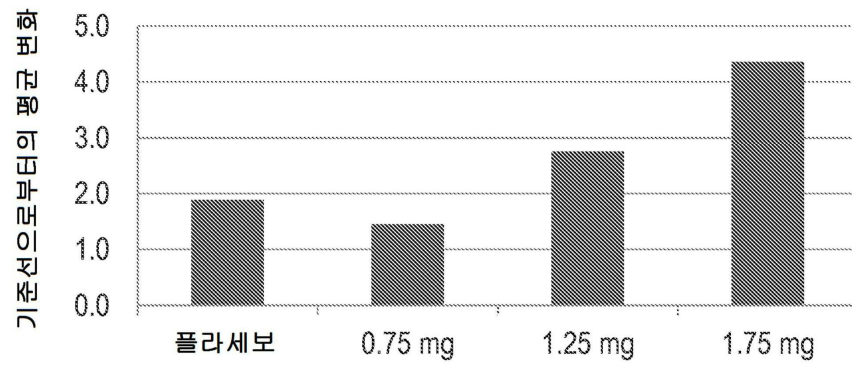
도면3



도면4a



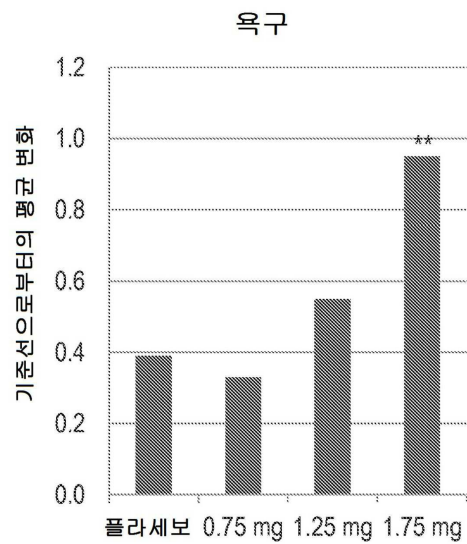
도면4b



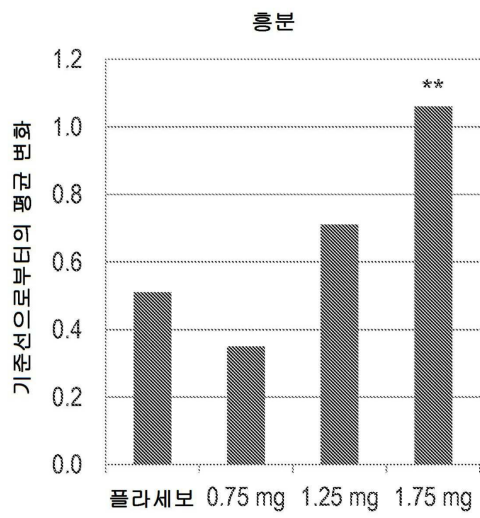
도면4c



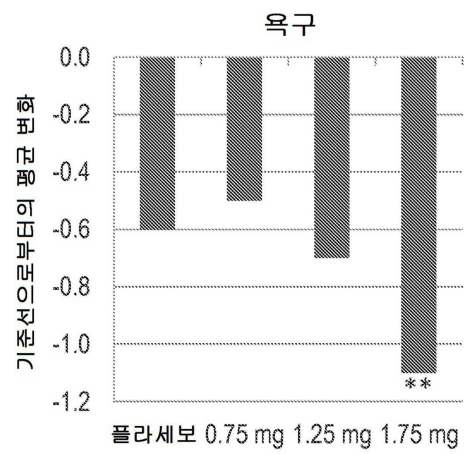
도면5a



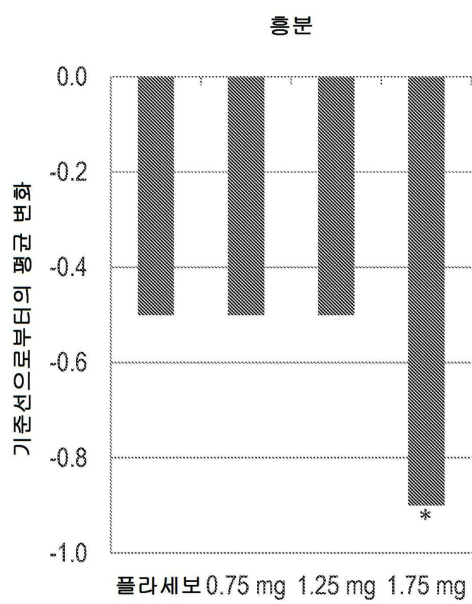
도면5b



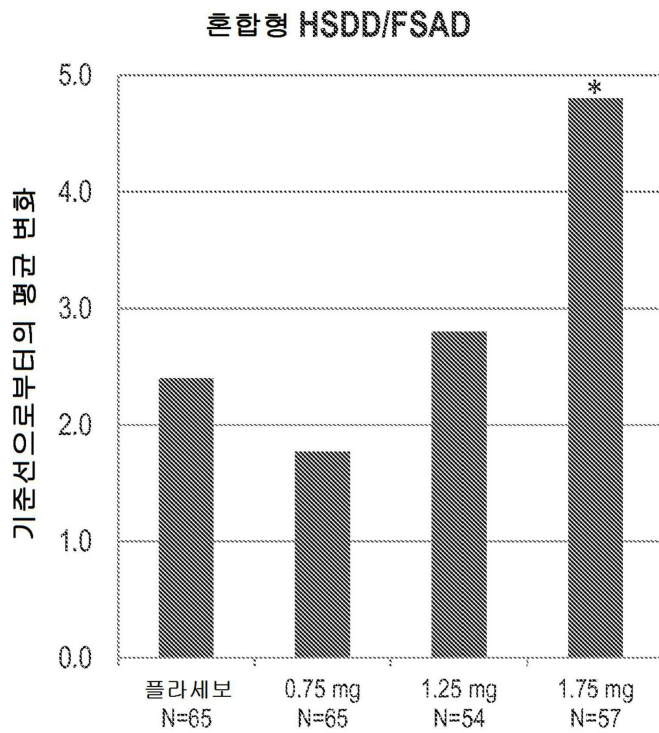
도면5c



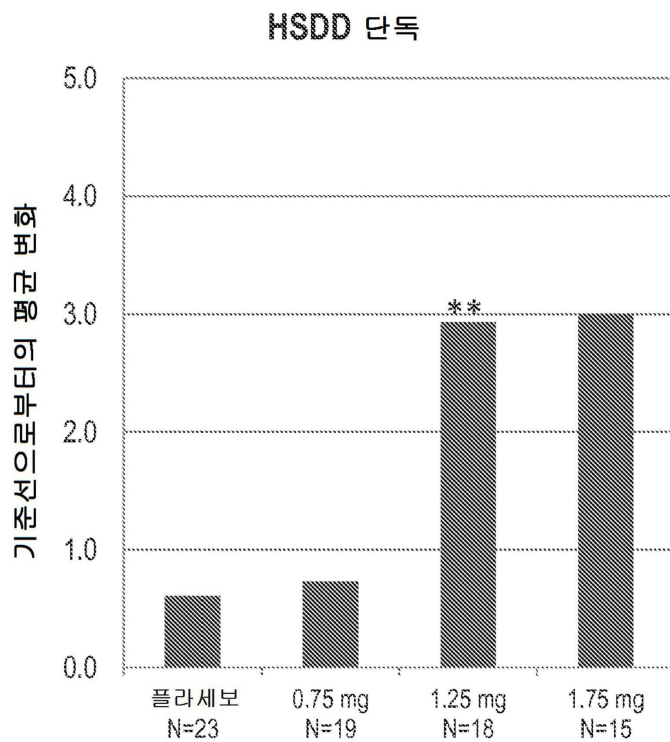
도면5d



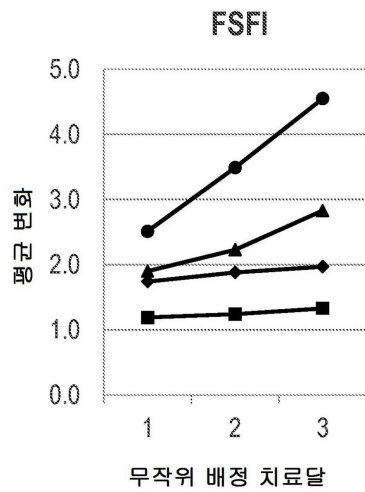
도면6a



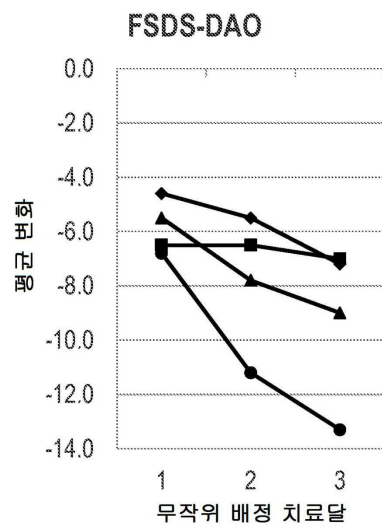
도면6b



도면7a



도면7b



도면8

