



(19) 대한민국특허청(KR)

(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2015년12월16일

(11) 등록번호 10-1578224

(24) 등록일자 2015년12월10일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 31/568 (2006.01) A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01) A61P 15/10 (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7011483

(22) 출원일자(국제) 2007년11월02일

심사청구일자 2012년10월29일

(85) 번역문제출일자 2009년06월03일

(65) 공개번호 10-2009-0111802

(43) 공개일자 2009년10월27일

(86) 국제출원번호 PCT/NL2007/050533

(87) 국제공개번호 WO 2008/054213

국제공개일자 2008년05월08일

(30) 우선권주장

06076976.7 2006년11월03일

유럽특허청(EPO)(EP)

(56) 선행기술조사문헌

US20050152956 A1*

US20050065158 A1*

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

(73) 특허권자

이비 아이피 라이브리도스 비.브이.

네덜란드, 1311 알엘 알미에르, 루이스 암스트롱
베크 78

(72) 발명자

투에텐, 얀 요한 아드리안

네덜란드 엔엘-1312 에스제이 알메르 런도스트라
트 45

브로에멜스, 요하네스 말티너스 마리아

네덜란드 엔엘-1339 씨제이 알메르 에크루스트라
트 36

데 란제, 로버터스 페트러스 요하네스

네덜란드 엔엘-1214 엔디 힐베르섬 고우텐레겐란

(74) 대리인

김윤배, 이상목, 강철중

전체 청구항 수 : 총 6 항

심사관 : 전명숙

(54) 발명의 명칭 성기능장애의 치료에서의 테스토스테론과 HT1A 작용제의 용도

(57) 요약

본 발명은 남성 및/또는 여성의 성기능장애 분야에 관한 것이다. 본 발명은 특히 테스토스테론과 5-HT1A 작용제의 사용에 관한 것이다.

명세서

청구범위

청구항 1

테스토스테론 또는 다이하이드로(dihydro)테스토스테론, 및 5-HT1A 작용제를 포함하는 성기능장애의 치료용 약제로, 여기서 상기 약제는 요구에 따라 사용되고, 여기서 상기 테스토스테론은 성행위 3.5~5.5 시간 전에 방출되거나 또는 상기 다이하이드로테스토스테론은 성행위 3~5시간 전에 방출되고, 그리고 상기 5-HT1A 작용제는 5-HT1A 작용제와 테스토스테론 또는 다이하이드로테스토스테론의 피크 효과가 최소한 부분적으로 겹치도록 성행위 1~1.5 시간 전에 방출되고,

상기 5-HT1A 작용제는 8-OH-DPAT, 알네스피론(Alnespirone), AP-521, 부스파(Buspar), 부스피론(Buspirone), 다이프로필-5-CT, DU-125530, E6265, 에발조탄(Ebalzotan), 에프타피론(Eptapirone), 플레시녹산(Flesinoxan), 플리반세린(Flibanserin), 게피론(Gepirone), 아이프사피론(Ipsapirone), 레소피트론(Lesopitron), LY293284, LY301317, MKC242, R(+)-UH-301, 레피노탄(Repinotan), SR57746A, 스네피트론(Sunepitron), SUN-N4057, 탄도스포린(Tandospirine), U-92016A, 우라피딜(Urapidil), VML-670, 및 잘로스피론(Zalospiro)에서 선택되는 것인 약제.

청구항 2

삭제

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 성기능장애는 여성 성기능장애인 것인 약제.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 성기능장애는 남성 성기능장애인 것인 약제.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 5HT1A 작용제는 성행위 1시간 전에 방출되는 것인 약제.

청구항 6

삭제

청구항 7

테스토스테론 또는 다이하이드로테스토스테론, 및 5-HT1A 작용제를 포함하는, 성기능장애의 치료를 위한 약제학적 조성물로, 그 제형은 상기 테스토스테론이 성행위 3.5~5.5 시간 전에 방출되거나 또는 상기 다이하이드로테스토스테론이 성행위 3~5시간 전에 방출되고, 그리고 상기 5-HT1A 작용제는 5-HT1A와 테스토스테론 또는 다이하이드로테스토스테론의 피크 효과가 최소한 부분적으로 겹치도록 성행위 1~1.5 시간 전에 방출되도록 설계되고,

상기 5-HT1A 작용제는 8-OH-DPAT, 알네스피론, AP-521, 부스파, 부스피론, 다이프로필-5-CT, DU-125530, E6265, 에발조탄, 에프타피론, 플레시녹산, 플리반세린, 게피론, 아이프사피론, 레소피트론, LY293284, LY301317, MKC242, R(+)-UH-301, 레피노탄, SR57746A, 스네피트론, SUN-N4057, 탄도스포린, U-92016A, 우라피딜, VML-670, 및 잘로스피론에서 선택되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

테스토스테론 또는 다이하이드로테스토스테론을 포함하는 하나 이상의 약제학적 조성물, 및 5-HT1A 작용제를 포함하는 하나 이상의 조성물을 포함하는 부품 키트로, 여기서 상기 키트는 추가로 상기 조성물의 요구에 따른 투여에 관한 지시서 및 5-HT1A 작용제와 테스토스테론 또는 다이하이드로테스토스테론의 피크 효과가 최소한 부분적으로 겹치도록 테스토스테론을 포함하는 약제학적 조성물을 성행위 3.5~5.5 시간 전에 또는 다이하이드로테스토스테론을 포함하는 약제학적 조성물을 성행위 3~5 시간 전에 사용하도록 하고 5-HT1A 작용제를 포함하는 약제학적 조성물을 성행위 1~1.5 시간 전에 사용하도록 하는 지시서를 포함하고

상기 5-HT1A 작용제는 8-OH-DPAT, 알네스피론, AP-521, 부스파, 부스피론, 다이프로필-5-CT, DU-125530, E6265, 에발조탄, 에프타피론, 플레시녹산, 플리반세린, 게피론, 아이프사피론, 레소피트론, LY293284, LY301317, MKC242, R(+)-UH-301, 레피노탄, SR57746A, 스네피트론, SUN-N4057, 탄도스포린, U-92016A, 우라피딜, VML-670, 및 잘로스피론에서 선택되는 것인 부품 키트.

청구항 12

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 본 발명은 남성 및/또는 여성 성기능장애 분야에 관한 것이다. 본 발명은 특히, 임의로 PDE5 억제제와 결합하여, 테스토스테론과 5-HT1A 작용제의 사용에 관한 것이다.

배경 기술

[0002] 남성 성기능장애(MSD)는 억제된 성적욕망(ISD), 발기기능장애(ED) 또는 발기부전 및 조루(PE, 빠른 사정, 조기 사정 또는 정액 조루로도 알려져 있음) 및 성불감증을 포함하여, 남성 성기능의 각종 장애 또는 손상을 말한다. ED는 실테나필(sildenafil), 바르데나필(vardenafil) 및 타달라필(tadalafil)과 같은 PDE5 억제제를 사용하여 성공적으로 치료된다. 현재 PE의 성공적인 치료는 음경의 감각을 감소시키는 마취 크림제(리도카인, 프틸로카인 및 결합물 등)와 파록세틴(paroxetine), 플록세틴(floxetine) 및 서트랄린(sertraline)과 같은 SSRI 항억제제를 포함한다. 현재, ISD에 대한 성공적인 약제로 알려진 것은 없다.

[0003] 여성 성기능장애(FSD)는 성활동에서의 흥미부족, 성적 흥분도의 도달 또는 유지의 반복적인 실패, 충분한 자극에 따른 오르가즘 도달에 대한 무능을 포함하여, 성기능의 각종 장애 또는 손상을 말한다. 최근의 연구는 미국에서 여성의 43%가 성기능장애를 겪는다고 평가하고 있다. 낮은 성적 욕망(22% 발병률) 및 성적 자극 문제(14% 발병률)는 여성의 성기능장애의 가장 일반적인 범주에 속한다.

[0004] 이들 범주는 연구가와 치료사에게 작업 정의 및 허용가능한 목록을 제공하기에 편리하다. 그러나, 이들 장애가 서로 완전히 독립적이라고 가정하는 것은 부정확할 수 있다. 양쪽 경우의 연구와 역학적 연구는 이들 장애가 겹쳐지고 상호의존적임을 증명한다. 몇몇 경우, 다른 장애를 야기하는 일차 장애를 동정하는 것이 가능하지만, 많은 경우 이것은 불가능하다.

[0005] 남성 및/또는 여성 성기능장애 (또는 기능이상)의 치료를 위해, 성공의 정도가 크거나 적은 수많은 다양한 치료법이 제안되고 적용되어 왔다. 예를 들면, WO 2005/107810은 테스토스테론과 유형 5 포스포다이에스테라제(PDE5)억제제의 사용을 기재하고, 그 성분들은 성 행위에서 특정 순서 및 시간구성 내에서 방출되어야만 한다. 비록 이 치료법이 유망한 결과를 제공하지만, 대안적 치료법이 요구된다.

발명의 상세한 설명

[0006] 그 구현예 중 하나에서, 본 발명은 성기능장애의 치료를 위한 약제의 제조에서의 테스토스테론 및 5-HT1A 작용제의 사용을 제공하고, 여기서 상기 5-HT1A는 본질적으로 성 행위 한시간 전에 방출되고 상기 테스토스테론은

성 행위에 3.5-5.5시간 전에 방출된다. 바람직한 구현예에서, 상기 테스토스테론은 설하 테스토스테론이다.

[0007] 테스토스테론은 또한 화학명 17- β -하이드록시안드로스트-4-엔-3-온으로 알려져 있고 이것은 여러 방법으로 얻을 수 있다: 이것은 천연으로부터 분리되고 정제되거나 또는 어느 방법으로 합성적으로 생산될 수 있다. 테스토스테론 이외에 또한, "테스토스테론 유사체"가 사용될 수 있다. 용어 "또는 그것의 유사체"는 테스토스테론의 어느 유용한 대사산물 또는 전구체, 예를 들면, 대사산물 다이하이드로테스토스테론을 포함한다. 테스토스테론의 대사산물 또는 전구체가 사용된다면, 예를 들면, 5-HT1A 작용제 (및 임의로 또한 PDE5 억제제)의 투여 시기는 재고려되어야 한다는 것은 당업자에게 명백하다. 예를 들면, 다이하이드로테스토스테론이 사용된다면, 5-HT1A 작용제의 투여 시기는 대략 반시간 빨리 놓인다(이것은 여분의 테스토스테론이 다이하이드로테스토스테론으로 전환되는데 대략적으로 걸리는 시간이다).

[0008] 본 발명에 따르면, 유리 테스토스테론의 수준은 적어도 0.010mol/L의 피크 플라즈마 수준이어야 하고, 이것은 통상적으로 테스토스테론의 투여 후 1~20분 사이에 발생한다. 이 플라즈마 테스토스테론 피크 후 약 3½ 시간 내지 5½ 시간에 테스토스테론 효과 피크가 있고, 즉 성적으로 기능하는 여성에서 성기 자극에 대한 테스토스테론의 효과에서 시간 지연이 있다.

[0009] 테스토스테론은 바람직하기는 제형으로 주어지고 여기서 투여된 객체의 혈액 순환에서 테스토스테론의 단기-지속성 높은 피크가 있다. 그러므로, 본 발명은 테스토스테론 또는 그것의 유사체가 담체로서 사이클로덱스트린을 포함하는 설하 제형과 같은, 설하 제형의 형태로 제공된다. 또 다른 투여의 적절한 경로는 협측-점막 또는 비내이고, 이것은 또한 사이클로덱스트린 제형 또는 다른 통상의 부형제, 희석제 등의 사용에 의해 수행될 수 있다. 제형의 통상적인 예는 하이드로프로필-베타 사이클로덱스트린으로 제공되지만, 다른 베타 사이클로덱스트린 및 다른 통상의 부형제, 희석제 등은, 테스토스테론 또는 그것의 유사체를 포함하는 제형의 제조를 위한 분야에 속하고, 이것은 본질적으로 하나의 짧은 분기 내에 모든 테스토스테론을 방출한다. 상기 분기는 통상적으로 투여 후 단시간 간격 내이고(예를 들면 60~120초, 더욱 바람직하기는 60초 이내), 약 1~20분 후에 테스토스테론의 혈액 피크 수준을 가져온다. 바람직한 구현예에서, 조제약은 설하 투여용으로 고안되고 더욱 바람직한 상기 조성물은 하이드록시프로필-베타 사이클로덱스트린과 같은 사이클로덱스트린을 포함한다. 바람직한 테스토스테론 샘플 (테스토스테론 약 0.5mg의 경우)의 통상의 예는 테스토스테론 0.5mg, 하이드록시프로필-베타사이클로덱스트린(담체) 5mg, 에탄올 5mg, 및 물 5ml로 이루어지고, 이들 성분들의 각각의 양은 더 많거나 적을 수 있다. 순환시 테스토스테론은 통상적으로 SHBG (글로불린에 결합된 스테로이드 호르몬)에 의해 그리고 알부민에 의해 결합된다. 본 발명에 정의된 바에 따른 테스토스테론의 피크 플라즈마 수준이 존재하고 유리 테스토스테론으로서 순환되어 분획은 알부민과 SHBG에 의해 결합하지 않는다는 것이 중요하다. 그러므로, 주어진 테스토스테론의 투여량은 알부민과 SHBG를 포화시키기에 매우 충분하거나(즉, 테스토스테론의 농도는 SHBG 또는 알부민에 의한 테스토스테론의 경쟁 결합을 극복하기에 매우 충분하여야 한다), 또는 SHBG에 대한 테스토스테론 결합부위에 대한 경쟁자의 사용과 같은, 알부민 또는 SHBG에 대한 결합을 피하는 다른 방법이 고안되어야 한다.

[0010] 테스토스테론을 기재로 하는 다른 성기능장애 치료와 달리, 여기에 기재된 용도 (및 방법)은 치료되는 개체에서 테스토스테론의 수준의 일시적 증가를 목적으로 한다. 대부분의 다른 방법은 (정상 개체에서 발견되는) 정상(즉, 생리학적) 수준에 대해 테스토스테론 수준의 회복/복원/보충을 목적으로 한다. 바람직한 구현예에서, 테스토스테론은 투여될 개체의 혈액 순환에서 테스토스테론의 높은 피크의 단기 지속이 얻어지도록 적용된다. 용어 "단기-지속"은 혈청 테스토스테론 수준이 투여 후 2시간 내에 기본선 수준으로 되돌아가는 테스토스테론의 적용을 의미한다.

[0011] 바람직하기는, 사용된 5-HT1A 작용제는 다른 5-HT 수용체와 α -아데노수용체 및 도파민 수용체보다 5-HT1A 수용체에 대해 선택적이다. 5-HT1A 작용제의 비-제한적 예는, 8-OH-DPAT, 알네스피론(Alnespirone), AP-521, 부스파(Buspar), 부스피론(Buspirone), 다이프로필-5-CT, DU-125530, E6265, 에발조탄(Ebalzotan), 에프타피론(Eptapirone), 플레시녹산(Flesinoxan), 플리반세린(Flibanserin), 게피론(Gepirone), 아이프사피론(Ipsapirone), 레소피트론(Lesopitron), LY293284, LY301317, MKC242, R(+)-UH-301, 레피노탄(Repinotan), SR57746A, 스네피트론(Sunepitron), SUN-N4057, 탄도스포린(Tandospirine), U-92016A, 우라피딜(Urapidil), VML-670, 잘로스피론(Zalospirone) 또는 자프라시돈(Zaprasidone)이다.

[0012] 5-HT1A의 적용은 테스토스테론과 같이, 혈액 중 피크가 존재하도록 하는 것이다. 바람직한 구현예에서, 사용된 5-HT1A 작용제는 테스토스테론의 (폭발 방출)투여 후 약 4시간 내에 피크가 있도록 적용된다.

[0013] 5-HT1A 뿐만 아니라 테스토스테론의 적용은 급성이고, 즉 요구에 따른 것이고, 만성성이 아니다. 다시 말하면, 테스토스테론 및/또는 5-HT1A 작용제의 투여는 생리적 수준으로 수준을 회복하는 것을 목적으로 하는 만성 투여

처방계획/상황/적용과 비교하여, 성 행위 직전에만 행하여 진다.

- [0014] 성기능장애에 대한 참조는 남성 및/또는 여성 기능장애를 포함한다. 남성 성기능장애에 대한 참조는 성적욕망(ISD), 발기기능장애(ED) 또는 조루(PE)를 포함한다.
- [0015] 여성 성기능장애에 대한 참조는 성욕감소장애(HSDD), 여성성자극장애(FSAD) 및 여성 절정감장애(FOD)를 포함한다. 그것에 결합된 없이, 본 발명자들은 테스토스테론과 5-HT1A 작용제를 필요로 하는 개체에 테스토스테론과 5-HT1A 작용제를 제공함에 의해 성기능장애의 치료에 대한 아래의 설명을 제공한다. 테스토스테론은 뇌가 성적 자극에 대해 더욱 수용하도록 하고 주관적인 성적 자극을 증가시킨다. 적절하지 않은 상황에서 인간이 이와 같은 자극 후 행위를 막기 위해, 전두엽 피질은 자동화/반사적 반응을 억제할 수 있고, 그것에 의해 또한 물리적 성적자극을 억제할 수 있다. 본 발명자들은 FDS를 겪는 여성, 특히 FSAD를 겪는 여성이 전두엽 피질의 지나치게 과장된 억제 작용을 겪고, 이것은 5-HT1A 작용제를 사용함으로써 경감된다(억제의 억제)고 본다.
- [0016] 5-HT1A 작용제에 대해 언급하는 구현에는 바람직하기는 여성 성기능장애를 치료하기 위해, 즉, 주관적이고 물리적인 성적 자극(여성 성적 자극 질병)을 개선하는데 사용되고, 특히 성적 행동의 뇌적 억제의 탈제지에 의해, 여성 성적 자극 질병을 겪는 여성에 효과적이다.
- [0017] 바람직한 구현예에서, 본 발명은 여성 성기능장애의 치료를 위한 약제의 제조에서의 테스토스테론과 5-HT1A 작용제의 용도를 제공하고, 여기서 상기 5-HT1A는 본질적으로 성 행위 1시간 전 그리고 상기 테스토스테론은 3.5~5.5 시간 전에 방출된다. 또 다른 바람직한 구현예에서, 본 발명은 여성 성기능장애의 치료용 약제의 제조에서 테스토스테론, PDE5 억제제 및 HT1A 작용제의 용도를 제공하고, 여기서 상기 5-HT1A는 본질적으로 성 행위 한시간 전, 상기 PDE5 억제제는 1~2시간 전, 및 상기 테스토스테론은 3.5~5.5 시간 전에 방출된다. 바람직하기는, 상기 여성 성기능장애는 여성 성자극질병(FSAD)이다.
- [0018] 또 다른 바람직한 구현예에서, 상기 성기능장애는 남성 성기능장애이다.
- [0019] 바람직하기는 5-HT1A 작용제의 (피크) 효과와 테스토스테론의 (피크) 효과가 (완전히) 일치하는 것이 명백하다. 그러나, 테스토스테론과 5-HT1A 작용제의 피크 효과가 오직 부분적으로 겹쳐진다고 해도 여전히 원하는 결과를 가져온다는 것을 명심하라. 테스토스테론이 (예를 들면, 여성) 개체에 매우 짧은 폭발 내에서 본질적으로 테스토스테론의 모두를 방출하도록 제공될 때, 5-HT1A 작용제는 바람직하기는 테스토스테론의 투여 후 적어도 3시간에 피크 플라즈마 농도를 가져오도록 제공된다. 더욱 바람직하기는, 5-HT1A 작용제 효과는 테스토스테론의 흡입 후 3.5~5.5 시간 동안 존재한다. 5-HT1A 작용제 투여의 정확한 시간은 사용된 제형의 유형에 의존하는 것은 명백하다. 5-HT1A 작용제 제형은 투여 직후 방출되고, 효과의 겹침이 거의 없을 것이므로 테스토스테론이 제공되는 것과 동시에 이것을 제공하기 위해 사용되지 않는다. 5-HT1A 작용제가 사용된 제형으로부터 이용가능 전까지 약간의 시간, 예를 들면, 3.5~4.5시간이 필요하므로, 테스토스테론이 투여됨과 동시에 투여될 수 있고/투여된다.
- [0020] 이론에 연결된 없이, 본 발명의 실험 부분은 성기능장애의 치료에서 5-HT1A 작용제의 효과에 대한 본 발명자들의 현재의 가설을 기재한다.
- [0021] 또 다른 구현예에서, 본 발명은 성기능장애의 치료를 위한 약제의 제조에서의 테스토스테론, PDE5 억제제 및 5-HT1A 작용제의 용도를 제공하고, 여기서, 상기 5-HT1A는 본질적으로 성 행위 1시간 전, 상기 PDE5 억제제는 1~2 시간 전, 상기 테스토스테론은 3.5~5.5 시간 전에 방출된다. 바람직한 구현예에서, 상기 테스토스테론은 설하 테스토스테론이다.
- [0022] 다중 PDE5 억제제가 이용가능하다. PDE5 억제제의 예는 화학적으로 피페라진, 1-[[3-(1,4-다이하이드로-5-메틸-4-옥소-7-프로필이미다조[5,1-f] [1,2,4] 트리아진-2-일)-4-에톡시페닐]술포닐]-4-에틸-모노하이드로클로라이드로 명시되는, 바르테나필 HCl이다. 활성 성분, 바르테나필 HCl에 더하여, 각각의 정제는 미세결정성 셀룰로스, 크로스포비돈, 콜로이드성 실리콘다이옥사이드, 마그네슘 스테아레이트, 하이프로멜로스, 폴리에틸렌 글리콜, 티타늄 다이옥사이드, 황색 산화제2철, 및 적색 산화제2철을 함유한다. 또 다른 실시예에서, 화학적으로 1-[[3-(6,7-다이하이드로-1-메틸-7-옥소-3-프로필-1H 피라졸로[4,3-d]피리미딘-5-일)-4-에톡시페닐]술포닐]-4-메틸피페라진 시트레이트로 명시되는, 실테나필 시트레이트가 제공된다. 활성 성분, 실테나필 시트레이트에 더하여, 각각의 정제는 다음의 성분들을 함유한다: 미세결정성 셀룰로스, 무수 이염기성 칼슘 포스페이트, 크로스카르멜로스 소듐, 마그네슘 스테아레이트, 하이드록시프로필 메틸셀룰로스, 티타늄 다이옥사이드, 락토스, 트라이아세틴, 및 FD & C 블루 #2 알루미늄 레이크. 또 다른 실시예는 화학적으로 피라지노[1',2':1,6]피리도[3,4-b]인돌-1,4-디온, 6-(1,3-벤조다이옥솔-5-일)-2,3,6,7,12,12a-헥사하이드로-2-메틸-, (6R,12aR)-로 명시되는 타달라필

(tadalafil)로 주어진다. 활성 성분, 타달라필에 더하여, 각각의 정제는 다음의 성분들을 함유한다: 크로스카르멜로스 소듐, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드로멜로스, 산화철, 락토스 모노하이드레이트, 마그네슘 스테아레이트, 미세결정성 셀룰로스, 소듐 라우릴 설페이트, 탈크, 티타늄 다이옥사이드 및 트리야세틴.

- [0023] PDE5-억제제의 수는 여전히 확장되고 다른 비-제한적인 예는: E-4021, E-8010, E-4010, AWD-12-217 (zaprinast), AWD 12-210, UK-343,664, UK-369003, UK-357903, BMS-341400, BMS-223131, FR226807, FR-229934, EMR-6203, Sch-51866, IC485, TA-1790, DA-8159, NCX-911 또는 KS-505a 또는 WO 96/26940에 기재된 화합물이다.
- [0024] 당업자에게 활성성분들이 그들의 피크 효과(즉, 그들의 활성)가 적어도 부분적으로 겹치고/일치하고 바람직하기는 완전히 겹친다는 것은 분명하다. 테스트스테론에 있어서, 피크 효과는 성적 자극에 대한 주의 및 성적 동기부여에서 최대 증가를 의미한다. PDE5 억제제의 경우, 피크 효과는 자율신경계의 NANC(비 아드레날린 비콜린성) 경로의 활성에서 최대 증가이고 5-HT1A 작용제의 경우, 이것은 최대 행동 탈제지이다. 이 목적은 다양한 전략에 의해 달성될 수 있다.
- [0025] 위에 개략한 바와 같이, 테스트스테론, 5HT1a 작용제 및 PDE5 억제제의 최적 효과를 위해, 상기 화합물의 피크 효과가 일치하는 것이 바람직하다. 그러나, 피크 효과가 오직 부분적으로만 겹치더라도, 이것은 여전히 바람직한 결과(예를 들면, FSD의 치료)를 가져온다. 5-HT1A 작용제의 효과에서는 약 1시간의 시간 지연이 있고 5-HT1A 작용제의 효과는 수시간 동안 지속된다(예를 들면, 플렉시녹산(Flesinoxan)은 1~2 시간 후에 최대 플라즈마 농도에 도달하고, 단일 투여량은 5.5 시간의 반감기를 갖는다). 바데나필과 시데나필과 같은 PDE5-억제제는 통상적으로 투여 후 약 1시간 후에 그들의 피크 플라즈마 농도(실테나필의 경우 적어도 35 ng/ml이고, 바데나필의 경우 2 µg/l이고 타달라필의 경우 40 µg/l)에 도달하고 그들의 효과는 그 후에도 존재한다. 대략 동시에 5-HT1a 작용제와 PDE5 억제제를 방출함에 의해, 그들의 효과는 적어도 부분적으로 일치한다. 5-HT1a 작용제와 PDE5 억제제가 그들의 방출이 연기되도록 제형화될 수 있다는 것은 당업자에게 명백하다. 예를 들면, 활성 성분들이 함께 또는 코팅에 의해 둘러싸서 제공되고, 이것은 약 2시간 후에 용해된다. 이와 같은 경우, 활성성분들은 성적 활성 전에 1.5-3.5 시간이 필요하다. 다른 변화는 당업자에 의해 쉽게 수행되고 본 발명의 범위내이다.
- [0026] 본 발명의 경우, 선택적인 투여 경로는 적어도 침투(예를 들면, 경구, 협측-점막, 비내)이다. 성적 행동의 동기 부여는 투여의 침투 경로에 의해 부정적으로 영향을 받아서는 안된다.
- [0027] 여기에 기재된 바와 같은 용도는 선택적으로 다음과 같이 제제화된다:(i) 성기능장애를 치료하기 위한 방법에서 사용하기 위한 테스트스테론 및 5-HT1a 작용제; 또는 (ii) 성기능장애의 치료방법에 사용하기 위한 테스트스테론, PDE5-억제제 및 5-HT1a 작용제.
- [0028] 본 발명은 추가로 테스트스테론과 5-HT1A 작용제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하고, 여기서 상기 제형은 본질적으로 상기 5-HT1A를 성 행위 한시간 전에 방출하고 상기 테스트스테론은 3.5-5.5시간 전에 방출하도록 고안된다.
- [0029] 테스트스테론을 포함하는 약제학적 조성물 당 테스트스테론의 양은 적어도 테스트스테론 0.3 mg이고 최대 2.5mg이다. 더 높거나 낮은 투여량은 알부민과 SHBG 수준 및 치료될 개체의 체중에 따라 필요할 수 있다. 5-HT1a 작용제의 적절한 양은 사용된 5-HT1a 작용제와 예를 들면 환자의 체중에 의존한다. 예를 들면, 플렉시녹산은 통상적으로 1mg의 양으로 제공된다.
- [0030] 본 발명은 또한 테스트스테론, PDE5 억제제 및 5-HT1a 작용제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하고, 여기서 상기 제형은 본질적으로 상기 5-HT1A를 성 행위 1시간 전, 상기 PDE5 억제제를 1-2 시간 전 및 상기 테스트스테론을 3.5-5.5 시간 전에 방출하도록 고안된다. 5-HT1A 작용제의 하나의 적절한 양은 대략 1 mg이다. 적어도 3개의 다른 활성 성분들을 사용하는 이점은 개개의 사용된 양이 두 개의 활성 성분을 기재로 한 치료와 비교하여 감소될 수 있다.
- [0031] 활성성분(예를 들면, 테스트스테론, PDE5 억제제 또는 5-HT1A 작용제)는 어느 적절한 형태, 예를 들면 정제, 캡슐제, 다중입자제, 겔제, 필름제, 용액제 또는 현탁제일 수 있고, 희석제 및/또는 부형제 및/또는 결합제 및/또는 봉해제 및/또는 광택제 및/또는 착색제를 포함할 수 있다. 또한 직접 방출 또는 지연방출과 같은 다양한 종류의 방출 패턴이 적용될 수 있다.
- [0032] 다양한 활성 성분들의 효과는 적어도 부분적으로 일치하고 바람직하기는 완전히 일치해야 하므로, 본 발명은 바람직하기는 또한 투여에 관한 지시서를 제공한다. 그러므로, 본 발명은 또한 테스트스테론을 포함하는 적어도 하나의 약제학적 조성물과 5-HT1a 작용제를 포함하는 적어도 하나의 조성물을 포함하는 부분들의 키트를 제공하

고, 여기서 상기 키트는 상기 조성물들의 투여에 관한 지시서를 더욱 포함한다. 또 다른 구현예에서, 본 발명은 또한 테스토스테론을 포함하는 적어도 하나의 약제학적 조성물, PDE5 억제제를 포함하는 적어도 하나의 조성물 및 5-HT1A 작용제를 포함하는 적어도 하나의 조성물을 포함하는 부분들의 키트를 제공하고, 여기서 상기 키트는 상기 조성물들의 투여에 관한 지시서를 더욱 포함한다.

[0033] 다양한 활성 성분들의 제형에 따라, 다양한 투여 계획이 사용될 수 있음이 분명하다.

[0034] 본 발명의 부분들의 키트의 효과를 더욱 강조하기 위해, 상기 키트는 인식 조절 및 자극을 위한 수단을 더욱 포함할 수 있다. 이와 같은 정보는 어느 자료 전달체(종이, CD, DVD), 수동 또는 대화형으로 개시되거나 또는 상기 인식 자극의 목적으로 위해 적어도 부분적으로 고안된 웹사이트에 링크될 수 있다. 때때로, 상기 인식 자극 정보는 반무의식적으로, 예를 들면, 잠재의식적으로 존재하는 것이 바람직하다.

[0035] 본 명세서에 기재된 활성 성분들의 결합은 기타 적절한 활성 성분들을 더욱 수반할 수 있다.

[0036] 본 발명은 성기능장애를 겪는 남성 또는 여성에게 테스토스테론 및 5-HT1A 작용제 (및 임의로 PDE5-억제제)의 결합물을 제공함에 의해, 상기 남성 또는 여성을 치료하는 방법을 더욱 제공한다.

[0037] 본 발명은 아래에 더욱 상세히 설명될 것이지만, 이것으로 제한하는 것은 아니다.

실시예

[0038] 실험적 부분

[0039] FSD에 대한 결합된 테스토스테론 및 부스피론 약제에 대한 사례 보고

[0040] 이론적 설명

[0041] 본 발명자들의 FSD-약제 시도에 참여한 다수의 여성은 성행위를 고려중이거나 갖는 중 강한 억제 감정을 보고하였다. 이들 여성 중 3명에게는 부스피론(B) 단일 투여량과 결합된 테스토스테론(T) 단일 투여량이 자격의에 의해 실험 환경에서 처방되었다. T는 뇌가 성적 자극을 더욱 감지하도록 한다고 알려지고, B는 상기 억제를 감소시키기 위해 그것의 5-HT1A 수용체 아고니즘을 위해 제공되었다.

[0042] 설치

[0043] 모든 여성에게 플라시보 또는 T/B 약제를 무작위로 별개의 날에 제공하였다. T (0.5 mg, 현탁제, 설하)를 측정 4시간 전에 그리고 B (5 mg, 정제, 경구적으로)를 1.5시간 전에 제공하였다. 신체적 자극을 음핵혈량(CBV)측정기로 측정하였다; 주관적 성적 자극을 성적자극반응 자가-평가 측정 설문지(Sexual Arousal Response Self-Assessment Questionnaire:SARSAQ)로 평가하였다. 이에 더하여, 질맥진폭(Vaginal Pulse Amplitude:VPA)을 성행위의 신체적 기대감의 측정으로서 측정하였다. CBV 및 VPA를 중성 필름 클립(neutral filmclips) 동안, 그리고 이어서 선정적 필름 클립(erotic filmclips) 동안 측정하였다. 중성 및 선정적 필름 클립의 각각의 기간에 SARSAQ이 이어졌다. 선정적 필름 클립은 이후의 (총 4회) 기간 동안 점진적으로 더욱 노골적이었다. 아래의 결과는 플라시보 및 T/B 조건에서 선정적 필름 클립동안 신체적 자극(CBV 및 VPA, 퍼센트 지점으로) 및 주관적 성적 자극(SARSAQ, Likert scale points)에서 전체적으로 상대적으로 증가하는 것으로 기재된다.

[0044] 사례 A

[0045] 이 여성은 성욕감소장애(HSDD, DSM-IV TR 포함 기준) 및 여성 성적흥분장애(FSAD, DSM-IV TR 포함 기준) 모두로 진단받았다. 이 여성은 성적으로 억제됨을 느끼고, 이것은 오직 과음시에만 방출되었다. 그녀는 자신이 성적으로 제어된 유혹으로 보이는 것을 칭찬하는 것으로 진단되었고 이것은 즉시 억제 감정으로 나타났다.

[0046] 평균 SARSAQ 증가는 0.44점이고, 최고는 중성/선정적 필름 클립의 3번째 기간 중 0.9점이었다. VPA의 평균 증가는 1.3점이고, 피크는 두번째 기간 중 3.0점이었다. CBV에서 평균 증가는 10.2이고, 피크는 3번째 기간 중 12.6이었다.

[0047] 사례 B

[0048] 이 여성은 역시 HSDD 및 FSAD 모두로 진단받았다. 그녀는 자신이 가졌던 성적 욕망을 상실하였고 그것을 해소하기가 매우 어렵고 매우 쉽게 산만해져 신체적으로 자극되지 못하게 한다고 말하였다. 평균 SARSAQ 증가는 2.03점 있었고, 피크는 두번째 기간 중성/선정적 필름 클립 중 6.23점이었다. VPA에서 평균 증가는 -0.4이었고, 피크는 첫번째 기간 동안 -0.0이었다. CBV에서의 평균 증가는 4.0이고, 피크는 첫번째 기간 동안 5.8이었다.

[0049]

사례 C

[0050]

이 사례는 HSDD를 겪지만 FSAD는 아니었다. 이 여성은 성적인 욕망을 다시 얻기위해 매우 노력하고 있지만, 종종 요구가 지나치게 점착적인(clingy) 그녀의 파트너에 의해 미루어졌다. 평균 SARSAQ 증가는 -0.44점이고, 피크는 첫번째 기간 중성/선정적 필름 클립 중 0.01점이었다. 그녀는 의사에게 그녀가 verum 중 성적 자극을 더욱 느꼈다고 보고하였다. VPA에서 평균 증가는 0.3점이고, 피크는 첫번째 기간 동안 0.3점이었다 CBV에서의 평균 증가는 17.5점이고 피크는 첫번째 기간에서 19.3이었다.

[0051]

전체적 결론

[0052]

T/B로의 결합된 치료는 세가지 모든 경우에 플라시보 보다 신체적 성적 자극(CBV)이 증가하였다. 성 행위의 신체적 기대감(VPA)은 세가지 경우 중 두개에서 증가하였다. 함께, 이들 측정은 신체적 성적 자극에서 중요한 개선을 나타낸다. CBV는 FSAD 환자 둘다에서 증가하였고 VPA는 둘중 하나에서 증가하였다.

[0053]

SARSAQ로 측정된 주관적 성적 자극은 결합된 HSDD 및 FSAD 환자 모두에서 3가지 중 두 경우에 증가하였다. 비록 사례 C의 SARSAQ 점수는 증가하지 않았지만, 그녀는 verum 중 더욱 성적으로 자극되었다고 보고하였다.

[0054]

본 발명자들은 부분적인 5-HT1A 수용체 작용제에 대한 대향으로서 (부스피론 대신 플레시녹산), 5-HT1A 수용체 작용제의 투여량의 변화 및 PDE5 억제제와 T/B 치료법의 결합에 의해, 이들 결과의 추가의 개선을 기대한다.

[0055]

실험 1 FSD에서 테스토스테론 및 플레시녹산

[0056]

FSD 여성에서 선정적 필름 인용에 응답하여 VPA에 대한 테스토스테론과 5-HT1A 수용체 작용제 - 플레시녹산의 결합된 투여의 효율

[0057]

이중 맹검, 무작위로 할당된 플라시보 조절된 교차 디자인에서, 여성 성기능장애(FSD)를 갖는 16명의 여성으로 이루어진 하나의 군에 별개의 실험일 4일에 다음이 투여된다:

[0058]

1. 테스토스테론 (0.5 mg) 및 플레시녹산 (1 mg)

[0059]

2. 테스토스테론 (0.5 mg) 단독

[0060]

3. 플레시녹산 (1 mg) 단독

[0061]

4. 플라시보

[0062]

4일의 실험일은 (적어도) 3개의-일 기간으로 분리될 것이다. 모든 약물 투여시, 피실험자는 플레시녹산 또는 플라시보로 이루어진 하나의 캡슐제와, 테스토스테론 또는 플라시보로 이루어진 하나의 액체 제형을 받았다. 질액 진폭은 액체 제형의 투여 직후 및 액체 제형의 투여 후 4시간에 중성 및 선정적 필름 인용에 대한 반응으로 측정할 것이다. 그러므로, 액체 제형은 시험에 앞서 4시간이 걸리고, 캡슐은 시험에 앞서 1시간이 걸릴 것이다. 설하 테스토스테론 및 플레시녹산의 효과는 그들의 시간 지연에 의해 겹쳐질 것이다 (각각 3.5-4.5 시간 및 0-1 시간).

[0063]

실험 2. FSD에서 테스토스테론, 플레시녹산 및 실테나필

[0064]

FSD 여성에서 선정적 필름 인용에 대한 응답으로 VPA에 대한 테스토스테론, 5-HT1A 수용체 작용제 - 플레시녹산 및 PDE5 억제제 - 실테나필의 결합된 투여의 효율

[0065]

이중 맹검, 무작위로 할당된 플라시보 조절된 교차 디자인에서, 여성 성기능장애(FSD)를 갖는 16명의 여성으로 이루어진 하나의 군에 별개의 실험일 6일에 다음이 투여된다:

[0066]

1. 테스토스테론 (0.5 mg) 및 플레시녹산 (1 mg) 및 실테나필(10 mg)

[0067]

2. 테스토스테론 (0.5 mg) 및 플레시녹산 (1 mg)

[0068]

3. 플레시녹산 (1 mg) 및 실테나필(10 mg)

[0069]

4. 테스토스테론 (0.5 mg) 단독

[0070]

5. 플레시녹산 (1 mg) 단독

[0071]

6. 플라시보

[0072]

6일의 실험일은 (적어도) 3개의-일 기간으로 분리될 것이다. 모든 약물 투여시, 피실험자는 플레시녹산, 및/또

는 실테나필 또는 플라시보로 이루어진 하나의 캡슐제와, 테스토스테론 또는 플라시보로 이루어진 하나의 액체 제형을 받았다. 질액진폭은 액체 제형의 투여 직후 및 액체 제형의 투여 후 4시간에 중성 및 선정적 필름 인용에 대한 반응으로 측정할 것이다. 그러므로, 액체 제형은 시험에 앞서 4시간이 걸리고, 캡슐은 시험에 앞서 1시간이 걸릴 것이다. 설하 테스토스테론, 플로세녹산 및 실테나필의 효과는 그들의 시간 지연에 의해 겹쳐질 것이다 (각각 3.5-4.5 시간, 0-1 시간 및 0-1 시간).

[0073] 실험 1~2의 실험 기간 동안, 피실험자는 VPA를 측정하기 위해, 탐폰형 질 탐침(광전용전맥파)가 삽입되었다. 그리고 나서, 피실험자들은 10분 중성 단편을 보고 이어서 5분 선정적 필름 단편을 볼 것이다. 이러한 기본 측정 후, 개체들은 상기와 같은 4개의 약제 조합물을 받는다. 약제에 이어서, 또 다른 중성(5분) 및 선정적(5분) 필름 단편의 세트를 본다. 그리고 나서 질 탐침을 제거한다. 4시간 후, 또 다른 VPA 측정을 중성(5분) 및 선정적(5분) 필름 단편에 대한 반응으로 측정하였다. 혈압(누워서 및 서서), 맥박, 호흡 속도 및 체온을 실험일 내내 모니터링한다.

[0074] 실험 기간은 영화상영 방문으로 시작된다. 영화상영 방문에서, 피실험자들을 FSD에 대한 진단 및 연구 참여를 위한 적격성을 결정하기 위해 알미르의 플레보 병원의 부인과 레지던트에 의해 인터뷰하고 설명하였다. 피실험자에게 설문지; 여성 성기능 지표(FSFI)를 채우도록 요구한다. 피실험자는 임신 또는 수유, 질 감염, 질 및/또는 외음부에 대한 큰 수술, 발견되지 않은 주요 부인과 질환 또는 예상하지 않은 부인과 통증을 배제하기 위해 조사된다. 체중, 키, 혈압(누워서 및 서서)을 측정한다. 심장혈관 병태를 조사하고 ECG를 심각한 이상에 대해 확인한다. 피실험자들은 내분비학상, 신경학상 또는 정신의학상 질병 및/또는 치료의 병력이 있었다. 표준 혈액 화학 및 혈액학 시험을 수행한다. 참여자들은 시험일 전날 저녁과 실험일에 알콜 또는 정신에 작용하는 약물을 사용하지 않을 것이 요구된다. 생리기간 중에는 피실험자를 시험하지 않는다.

[0075] 실험 3. MDS에서 테스토스테론과 플레시녹산

[0076] MSD 남성에서 선정적 필름 인용에 대한 응답으로 남성 성기능장애에 대한 테스토스테론 및 5-HT1A 수용체 작용제 - 플레시녹산의 결합된 투여의 효율

[0077] 이중 맹검, 무작위로 할당된 플라시보 조절된 교차 디자인에서, 남성 성기능장애(MSD)를 갖는 16명의 남성으로 이루어진 하나의 군에 별개의 실험일 4일에 다음이 투여된다:

[0078] 1. 테스토스테론 (0.5 mg) 및 플레시녹산 (1 mg)

[0079] 2. 테스토스테론 (0.5 mg) 단독

[0080] 3. 플레시녹산 (1 mg) 단독

[0081] 4. 플라시보

[0082] 음경 발기 및 경직을 중성 및 선정적 필름 시청각 자극(VSTR)에 대한 반응으로 약물 투여 직후, 약물 투여 1시간 후 측정하고, 바로 이어서 진동촉각 자극-사정지연시간(VTS-ELT) 및 사정후 발기 불응기의 측정 절대시간을 측정한다. 4일의 실험일은 (적어도) 3개의-일 기간으로 분리될 것이다. 모든 약물 투여시, 피실험자는 플레시녹산 또는 플라시보로 이루어진 하나의 캡슐제와, 테스토스테론 또는 플라시보로 이루어진 하나의 액체 제형을 받았다. VSTR을 액체 제형의 투여 직후 및 액체 제형의 투여 후 4시간에 중성 및 선정적 필름 인용에 대한 반응으로 측정하고, 또한 VTS-ELT를 측정한다. 그러므로, 액체 제형은 시험에 앞서 4시간이 걸리고, 캡슐은 시험에 앞서 1시간이 걸릴 것이다. 설하 테스토스테론 및 플로세녹산의 효과는 그들의 시간 지연에 의해 겹쳐질 것이다 (각각 3.5-4.5 시간 및 0-1 시간).

[0083] 실험 4. MSD에서 테스토스테론, 플레시녹산 및 실테나필

[0084] MSD 남성에서 선정적 필름 인용에 대한 응답으로 남성 성기능에 대한 테스토스테론, 5-HT1A 수용체 작용제 - 플레시녹산 및 PDE5 억제제 - 실테나필의 결합된 투여의 효율

[0085] 이중 맹검, 무작위로 할당된 플라시보 조절된 교차 디자인에서, 남성 성기능장애(MSD)를 갖는 16명의 남성으로 이루어진 하나의 군에 별개의 실험일 6일에 다음이 투여된다:

[0086] 1. 테스토스테론 (0.5 mg) 및 플레시녹산 (1 mg) 및 실테나필(10 mg)

[0087] 2. 테스토스테론 (0.5 mg) 및 플레시녹산 (1 mg)

[0088] 3. 플레시녹산 (1 mg) 및 실테나필(10 mg)

[0089]

4. 테스토스테론 (0.5 mg) 단독

[0090]

5. 플렉시녹산 (1 mg) 단독

[0091]

6. 플라시보

[0092]

음경 발기 및 경직을 중성 및 선정적 필름 시청각 자극(VSTR)에 대한 반응으로 약물 투여 직후, 약물 투여 1시간 후 측정하고, 바로 이어서 진동촉각 자극-사정지연시간(VTS-ELT) 및 사정후 발기 불응기의 측정 절대시간을 측정한다. 6일의 실험일은 (적어도) 3개의-일 기간으로 분리될 것이다. 모든 약물 투여시, 피실험자는 플렉시녹산 또는 플라시보로 이루어진 하나의 캡슐제와, 테스토스테론 또는 플라시보로 이루어진 하나의 액체 제형을 받았다. VSTR을 액체 제형의 투여 직후 및 액체 제형의 투여 후 4시간에 중성 및 선정적 필름 인용에 대한 반응으로 측정하고, 또한 VTS-ELT를 측정한다. 그러므로, 액체 제형은 시험에 앞서 4시간이 걸리고, 캡슐은 시험에 앞서 1시간이 걸릴 것이다. 설하 테스토스테론 및 플록세녹산의 효과는 그들의 시간 지연에 의해 겹쳐질 것이다 (각각 3.5-4.5 시간, 0-1 시간 및 0-1 시간).

[0093]

실험 3-4는 영화상영 방문으로 시작된다. 영화상영 방문에서, 피실험자들을 MSD에 대한 진단 및 연구 참여를 위한 적격성을 결정하기 위해 알미르의 플레보 병원의 부인과 레지던트에 의해 인터뷰하고 설명하였다. 피실험자에게 설문지; 국제발기기능지수설문(IIEF)을 채우도록 요구한다. 체중, 키, 혈압(누워서 및 서서)을 측정한다. 심장혈관 병태를 조사하고 ECG를 심각한 이상에 대해 확인한다. 피실험자들은 내분비학상, 신경학상 또는 정신의학상 질병 및/또는 치료의 병력이 있었다. 표준 혈액 화학 및 혈액학 시험을 수행한다. 참여자들은 시험일 전날 저녁과 실험일에 알콜 또는 정신에 작용하는 약물을 사용하지 않을 것이 요구된다.

[0094]

참조

1. Laumann, E.O., A. Paik, and R.C. Rosen, *Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors*. *Jama*, 1999. **281**(6): p. 537-44.
2. Wudy, S.A., et al., *Androgen metabolism assessment by routine gas chromatography/mass spectrometry profiling of plasma steroids: Part 1, Unconjugated steroids*. *Steroids*, 1992. **57**(7): p. 319-24.

[0095]