



(19) 대한민국특허청(KR)
 (12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2009-0111803
 (43) 공개일자 2009년10월27일

(51) Int. Cl.

A61K 31/568 (2006.01) *A61K 31/496* (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01) *A61P 15/00* (2006.01)

(21) 출원번호 10-2009-7011486

(22) 출원일자 2007년11월02일
 심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2009년06월03일

(86) 국제출원번호 PCT/NL2007/050535

(87) 국제공개번호 WO 2008/054215
 국제공개일자 2008년05월08일

(30) 우선권주장

06076976.7 2006년11월03일
 유럽특허청(EPO)(EP)

(71) 출원인

이모셔널 브레인 비.브이.

네덜란드, 1311 알엘 알미에르, 루이스 암스트롱
 베크 78

(72) 발명자

투에텐, 얀 요한 아드리안

네덜란드 엔엘-1312 에스제이 알메르 런도스트라
 트 45

브로에멀스, 요하네스 말티너스 마리아

네덜란드 엔엘-1339 씨제이 알메르 에크루스트라
 트 36

데 란제, 로버터스 폐트러스 요하네스

네덜란드 엔엘-1214 엔디 힐베르섬 고우덴레겐란

(74) 대리인

김윤배, 강철중, 조영신

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 성기능 장애의 치료에서의 임의로 5-HT1A 작용제와 조합된, 3-알파-안드로스탄디올의 용도

(57) 요 약

본 발명은 남성 및/또는 여성 성기능 장애의 분야에 관한 것이다. 본 발명은 구체적으로, 바람직하게는 5-HT1A 작용제와 조합된, 3-알파-안드로스탄디올의 용도에 관한 것이다. 임의로, 상기 3-알파-안드로스탄디올 및 상기 5HT1A 작용제는 추가로 타입 5 포스포디에스테라제 (PDE5) 저해제와 조합된다.

특허청구의 범위

청구항 1

성기능 장애의 치료용 약제의 제조에서의 3-알파-안드로스탄디올의 용도.

청구항 2

성기능 장애의 치료용 약제의 제조에서의 3-알파-안드로스탄디올 및 5-HT1A 작용제의 용도.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 3-알파-안드로스탄디올 및 상기 5-HT1A 작용제는 필수적으로 동시에 방출되는 것인 용도.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 추가로 타입 5 포스포디에스테라제 (PDE5) 저해제를 포함하는 것인 용도.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 3-알파-안드로스탄디올, 상기 PDE5 저해제 및 상기 5-HT1A 작용제는 필수적으로 동시에 방출되는 것인 용도.

청구항 6

3-알파-안드로스탄디올을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 7

3-알파-안드로스탄디올 및 5-HT1A 작용제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 조성물은 상기 3-알파-안드로스탄디올 및 상기 5-HT1A 작용제를 필수적으로 동시에 방출하도록 고안되어 있는 것인 약제학적 조성물.

청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서, 추가로 PDE5 저해제를 포함하는 것인 약제학적 조성물.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 조성물은 상기 3-알파-안드로스탄디올, 상기 PDE5 저해제 및 상기 5-HT1A 작용제를 필수적으로 동시에 방출하도록 고안되어 있는 것인 약제학적 조성물.

청구항 11

3-알파-안드로스탄디올을 포함하는 하나 이상의 약제학적 조성물 및 5-HT1A 작용제를 포함하는 하나 이상의 약제학적 조성물을 포함하는 부품 키트로, 여기서 상기 키트는 추가로 상기 조성물의 투여에 관한 지시서를 포함하는 것인 키트.

청구항 12

제11항에 있어서, PDE5 저해제를 포함하는 약제학적 조성물을 추가로 포함하는 것인 키트.

청구항 13

제7항 내지 제10항 중 어느 한 항에 따른 약제학적 조성물을 포함하는 부품 키트.

청구항 14

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 성기능 장애가 남성 성기능 장애인 것인 용도.

청구항 15

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 성기능 장애가 여성 성기능 장애인 것인 용도.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 남성 및/또는 여성 성기능 장애의 분야에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 바람직하기는 5-HT1A 작용제와 조합된, 3-알파-안드로스탄디올의 요구되는 용도에 관한 것이다. 상기 3-알파-안드로스탄디올 및 상기 5-HT1A 작용제는 추가로 바람직하게는 타입 5 포스포디에스테라제 (PDE5) 저해제와 조합된다.

배경기술

<2> 남성 성기능 장애 (MSD)는 남성 성기능의 다양한 장애 또는 손상을 말하고, 성욕장애 (ISD), 발기부전 (ED) 또는 발기불능 및 조루 (PE, 또한 신속한 사정, 조기 사정 또는 성급한 사정으로 알려짐) 및 이상성감증 (anorgasmia)을 포함한다. ED는 실데나필 (sildenafil), 바데나필 (vardenafil) 및 타달라필 (tadalafil)과 같은 PDE5 저해제를 사용하여 성공적으로 치료된다. 현재, PE를 위한 성공적인 치료는 음경의 감각을 감소시키는 마취 크림 (리도카인, 프릴로카인 및 조합 등) 및 파록세틴, 플루옥세틴 및 세르트랄린과 같은 SSRI 항우울증제를 포함한다. ISD를 위한 성공적인 약물은 현재 알려진바 없다.

<3> 여성 성기능 장애 (FSD)는 성기능의 다양한 장애 또는 손상을 말하고, 성행위에 대한 관심 부족, 성적 흥분에 도달하거나 또는 유지하는 것에 대한 반복된 실패, 충분한 흥분에 따르는 오르가즘에 도달 불능을 포함한다. 최근의 연구는 미국내 43%의 여성이 성기능 장애로 고통받고 있다고 추정하고 있다 [1]. 낮은 성욕 (22%의 유병율) 및 성적 흥분 문제 (14%의 유병율)는 여성 성기능 장애의 가장 일반적인 범주에 속한다. 이러한 범주는 연구자들 및 치료학자들을 위한 임상적 정의 및 허용된 어휘를 제공하기에 편리하다. 그러나, 이러한 장애들이 서로 전적으로 독립적이라는 가정은 부정확할 수 있다. 개별 연구뿐 아니라 역학적 연구는 이들 질환이 중복될 수 있고 그리고 상호의존적일 수 있다는 것을 증명한다. 몇몇 경우에, 다른 것들로 이르게 하는 1차 질환이 확인할 수 있는 것은 가능할 수 있지만, 대부분의 경우, 이것은 불가능할 수 있다.

<4> 3-알파-안드로스탄디올이 안드로겐 충만 치료와 인간에서의 안드로겐 감소/고갈 관련 문제에 대한 대안으로서 US 6,242,436 B1에 기술되어 있다. 기술된 이 대안의 목적은 3-알파-안드로스탄디올 투여를 통한 디히드로테스토스테론 (DHT)의 하위생리학적 (subphysiological) 혈청 농도의 보충(replenishment)에 있다. 또한, US 6,242,436 B1에 따르면, 안드로겐 감소/고갈 관련 문제를 감소시키는 효과의 메카니즘은 DHT의 보충에 있다. 안드로겐 고갈은 성적 동기를 감소시킬 수 있다. 그러나, 감소된 성적 동기는 종종 비정상 안드로겐 농도에 의해 야기되지 않는다.

<5> 남성 및/또는 여성 성적 장애의 치료를 위하여, 성공 수준이 높거나 낮은 많은 다른 치료들이 제안되어 왔고 그리고 적용되어 왔다. 예를 들면, WO 2005/107810는 성분이 성 행위와 관련된 특정 순서 및 시기 (timeframe) 내에 방출되어야 하는 성분들인 테스토스테론 및 타입 5 포스포디에스테라제 (PDE5) 저해제의 용도를 개시한다. 비록 이 치료가 유망한 결론을 제공하더라도, 사용되는 시기가 성 행위에 대한 기대 맥락 내에 바람직하지 않게 길어질 것이라고 여겨진다. 더욱이, WO 2005/107810에 기술된 치료는, 활성 성분의 제제에 의존하며 상기 활성 성분이 특성 순서 및/또는 시기 내에 투여되어야 하기 때문에, 다소 복잡하다. 정시에 적당한 활성 성분을 매우 정확하게 섭취하지 않는 사람의 경우는 성기능 장애 치료의 목표가 달성되지 않거나 부분적으로만 달성될 수 있다.

<6> 본 발명은 3-알파-안드로스탄디올 투여가 MSD를 갖는 남성 및 FSD를 갖는 여성에서 증가된 성적 동기 및 성적 자극에 대한 관심을 유발한다는 것을 개시한다. 이들 3-알파-안드로스탄디올 투여 의존자는 동기가 증가되고, 관심은 이전의 생리학적 안드로겐 농도에 독립적이다; 3-알파-안드로스탄디올 투여는 정상 (즉, 생리학적) 또는 하위생리학적 안드로겐 수준을 갖는 남성 및 여성에서 성적 동기 및 성적 자극에 대한 관심을 마찬가지로 증가시킬 것이다.

<7> 본 발명은 활성 성분의 섭취와 성 행위 사이의 시기 (time frame)가 3-알파-안드로스탄디올 (설하 테스토스테론에 비해)을 사용함에 의해 감소될 수 있다는 것을 개시한다. 더욱이, 구체예 중 하나에서, 활성 성분은 동시에 투여될 수 있으므로, 모든 또는 일부 시간에 성분 중 하나의 섭취를 잊어버리는 위험을 감소시킬 수 있다. 얻어진 결과는 WO 2005/107810에 기술된 화합물로 얻어진 것들에 필적하다. 이것은, 테스토스테론과 비교할 때 3-알

파-안드로스탄디올은 훨씬 더 약한 안드로겐이며, 또한 3-알파-안드로스탄디올은 다른 수용체, GABA_A 수용체 (다시, 테스토스테론과 비교할 때)에 영향을 미친다고 제안되었기 때문에, 놀랍다고 여겨진다 [2]. 테스토스테론에 비해 3-알파-안드로스탄디올의 다른 이점은 부작용 (side effects on masculinisation)을 거의 갖지 않고, 테스토스테론이 제공되지 않아 에스트라디올을 감소시킬 수 없기 때문에 암의 위험도 낮다.

발명의 상세한 설명

- <8> 제1 구체예에서, 본 발명은 성기능 장애의 치료를 위한 약제의 제조예의 3-알파-안드로스탄디올의 용도를 개시한다. 용어 "성기능 장애"는 남성 및/또는 여성 성기능 장애를 말한다.
- <9> 3-알파-안드로스탄디올은 또한 5α-안드로스탄 3α,17β-디올로 알려져 있고, 테스토스테론의 대사산물 중 하나이다. 테스토스테론은 5α-환원효소에 의해 5α-디하이드로테스토스테론 (DHT)으로 전환될 수 있다. 그 다음, DHT는 3α-히드록시스테로이드 탈수소효소 (또한, 3-산화환원효소 및 3α-히드록시스테로이드-산화환원효소로 알려짐, 이하, 3α-HSD 환원효소라 함)에 의해 3-알파-안드로스탄디올로 추가 전환될 수 있다. 테스토스테론으로부터 DHT로의 전환은 단일방향성이다; 3-알파-안드로스탄디올로의 DHT의 전환은 이-방향성이다: 3α-HSD 산화효소는 또한 3-알파-안드로스탄디올을 DHT로 전환시킬 수 있다. 3α-HSD 환원효소/산화효소 평형은 테스토스테론, DHT 및 3-알파-안드로스탄디올과 같은 스테로이드 호르몬뿐 아니라 에스트로겐, 성장 호르몬 및 스트레스 관련 글루코코르티코이드의 순환에 의해 자동 조절된다고 여겨진다 [3]. 3α-HSD 환원효소의 3가지 인간 아이소폼이 존재하는데, 이들 중 2가지는 또한 뇌에서도 발견된다 (h3α-HSD2 및 3, 또한 AKR 1C2 및 AKR 1C3으로 알려짐).
- <10> 본 발명에 따르면, 유리 3-알파-안드로스탄디올의 수준은 바람직하기는 통상적으로 3-알파-안드로스탄디올의 투여 후 1 내지 60분 사이에 발생하는, 정상 혈청 수준 [4] (즉, 여성의 경우 0.6-6 및 바람직하기는 0.3-6 ng/1, 남성의 경우 2.2-22 및 바람직하기는 1.1-22 ng/1)의 적어도 10-100배 및 바람직하기는 5-100배의 피크 혈장 수준이어야 한다.
- <11> 3-알파-안드로스탄디올은 바람직하기는 투여될 개체의 혈액 순환에서 3-알파-안드로스탄디올의 가파르고 빠른 증가가 있는 제제(formulation)로 제공된다. 따라서, 본 발명은 3-알파-안드로스탄디올이, 담체와 같은 시클로덱스트린을 포함하는 설하 제제와 같은, 설하 제제 형태로 제공되는 용도를 제공한다. 적합한 투여 경로의 다른 예는 시클로덱스트린 제제 또는 다른 통상의 부형제, 희석제 등을 사용하여 수행될 수 있는 부코-점막 또는 비강이다. 제제의 통상적 예는 히드록시프로필-베타 시클로덱스트린으로 제공되지만, 다른 베타 시클로덱스트린 및 다른 통상의 부형제, 희석제 등은, 본질적으로 모든 3-알파-안드로스탄디올을 한번의 단기 파열(burst) 내에 방출하는, 3-알파-안드로스탄디올을 포함하는 제제를 제조하기 위한 기술의 범위 내에 존재한다. 상기 파열은 전형적으로 투여시, 단기 간격 (예를 들면, 60-120 초 내, 더 바람직하기는 60초 내)이내일 것이고, 약 1-60분 후에 3-알파-안드로스탄디올의 혈액 피크 수준까지 끌어올리며, 적용시부터 180분 이상 지속될 것이다.
- <12> 순환에서 3-알파-안드로스탄디올은 SHBG (스테로이드 호르몬 결합 글로불린)에 의해 및 알부민에 의해 결합된다. 본 발명에서 정의된 바와 같이 3-알파-안드로스탄디올의 피크 혈장 수준이 존재하고 유리(free) 3-알파-안드로스탄디올로 계산되어, 분획률은 알부민 및 SHBG에 의해 결합되지 않은다는 것이 중요하다. 따라서, 주어진 3-알파-안드로스탄디올의 투여량은 알부민 및 SHBG를 포화시키기에 충분히 높아야 하며 (즉, 3-알파-안드로스탄디올의 농도는 SHBG 또는 알부민에 의한 3-알파-안드로스탄디올의 완전한 결합을 극복하기에 충분하도록 높아야 한다), 또는 SHBG상의 3-알파-안드로스탄디올 결합 부위에 경쟁자를 사용하는 것과 같은, 알부민 또는 SHBG에 결합을 피하는 다른 방법이 고안되어야만 한다.
- <13> 3-알파-안드로스탄디올을 기초로 한 다른 성기능 장애 치료에 비해, 여기에 기술된 용도 (및 방법)은 치료된 개체에서의 3-알파-안드로스탄디올 수준의 일시적 증가를 목표로 한다. 다른 방법들은 정상 개체에서 발견된 바와 같은 정상 (즉, 생리학적) 수준으로 3-알파-안드로스탄디올 수준 (또는, DHT와 같은 그의 대사산물의 수준)의 회복/대체/보충하는 것을 목표로 한다. 바람직한 구체예에서, 3-알파-안드로스탄디올은 투여될 개체의 혈액 순환에서 3-알파-안드로스탄디올의 짧은-지속 (몇 시간) 과생리적 (supraphysiological) 피크가 얻어지도록 적용된다.
- <14> 제2 구체예에서, 본 발명은 남성 및/또는 여성 성기능 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서의, 3-알파-안드로스탄디올과 다른 화합물의 효과적인 조합 즉, 3-알파-안드로스탄디올 및 5-HT1A 작용제를 제공한다. 바람직한 구체예에서, 상기 3-알파-안드로스탄디올 및 상기 5-HT1A 작용제는 필수적으로 동시에 방출된다.

- <15> 바람직하게는, 사용된 5-HT1A 작용제는 다른 5-HT 수용체들 및 α -아데노수용체 및 도파민 수용체에 비해 5-HT1A 수용체에 선택적이다. 5-HT1A 작용제의 비-제한적인 예는 8-OH DPAT, 알네스피론, AP-521, 부스파르, 부스피론, 딥프로필-5-CT, DU-0125530, E6265, 에발조탄, 엡타피론, 플레시노산, 플레반세린, 게피론, 입사피론, 레소피트론, LY293284, LY301317, MKC242, R(+)-UH-301, 래피노탄, SR57746A, 수네피트론, SUN-N4057, 탄도스포린, U-92016A, 우라피딜, VML-670, 잘로스피론 또는 자프라시돈 등이 있다.
- <16> 상기 기술된 바와 같이, 현재 치료와 관련된 문제 중 하나는 활성 성분의 복용과 성 행위 사이의 긴 시간 지연이다. 본 발명의 3-알파-안드로스탄디올 구체예의 경우, 시간 지연은 약 4 시간으로부터 약 1 시간으로 단축된다. 이것은 약 3시간 감소를 초래한다.
- <17> 활성 성분은 그들의 피크 효과 (즉, 그들의 활성)가 적어도 부분적으로 중복/일치되고 바람직하기는 완전히 중복되도록 투여/방출되는 것이 바람직하다는 것은 당업자에게 명백하다. 테스토스테론 및 3-알파-안드로스탄디올과 관련하여, 피크 효과는 성적 자극 및 성적 동기에 대한 관심을 최대한 증가시키는 것을 의미한다. 5-HT1A 작용제에 관하여, 이것은 최대 행동적 탈-저해를 의미한다. 이 목표는 다른 전략을 사용하여 달성될 수 있다. 하나의 비-제한 예가 제공된다.
- <18> 바람직한 구체예에서, 상기 3-알파-안드로스탄디올 및 상기 5-HT1A 작용제는 필수적으로 동시에 방출된다. 용어 "필수적으로 동시에"는 바람직하기는 3-알파-안드로스탄디올 및 5-HT1A 작용제가, 서로로부터 30분 이내, 바람직하게 25-30분, 더 바람직하게 20-25분, 더욱더 바람직하게는 15-20 또는 10-15분 내에, 치료될 개체 내에 그들의 피크 혈청 수준이 도달하고, 가장 바람직하게는 두 개의 화합물이 서로로부터 0 내지 10분 이내에 개체에게 방출되는 것을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.
- <19> 상기 간추린 바와 같이, 3-알파-안드로스탄디올 및 5-HT1A 작용제의 최적의 효과를 위하여, 두 화합물의 피크 효과가 일치하는 것이 바람직하다. 그러나, 피크 효과가 부분적으로만 중복되더라도, 그것은 여전히 바람직한 효과 (예를 들면, FSD의 치료)를 가져온다. 약 1-60 분의 3-알파-안드로스탄디올 효과 (그리고 3-알파-안드로스탄디올의 경우 투여는 이것을 더욱더 길게 할수 있다)의 시차가 존재하고, 3-알파-안드로스탄디올의 효과는 약 3시간 동안 지속된다. 다른 5-HT1A 작용제들은 다른 시간에 그들의 피크 혈청 농도에 이르지만, 만약 3-알파-안드로스탄디올의 그리고 5-HT1A 수용체 작용제의 투여가 이루어져서, 두 물질의 피크 농도가 동일해야만 해서 투여 시간들이 3-알파-안드로스탄디올과 다른 5-HT1A 수용체 작용제 사이에 다를 수 있다는 것은 당업자에게 명백하다. 필수적으로 동시에 3-알파-안드로스탄디올 및 5-HT1A 작용제를 방출하는 것에 의해, 그들의 효과는 적어도 부분적으로 일치한다. 3-알파-안드로스탄디올 및 5-HT1A 작용제는 그들의 방출이 지연되도록 제제화될 수 있다는 것은 당업자에게 명백하다. 예를 들면, 활성 성분은 2시간 후에 용해되는, 코팅으로 제공되거나 둘러싸일 수 있다. 상기의 경우에, 활성 성분은 성 행위 전 2-3 시간 전에 섭취되어야 한다. 다른 변형이 당업자에 의해 쉽게 수행되며 이는 본 발명의 범위 내에 있다.
- <20> 또 다른 구체예에서 본 발명은 성기능 장애의 치료용 약제의 제조에서의 3-알파-안드로스탄디올, 5-HT1A 작용제 및 타입 5 포스포디에스테라제 (PDE5) 저해제의 용도를 제공한다.
- <21> 다중 PDE5 저해제가 이용가능하다. PDE5 저해제의 예는 피페라진, 1-[3-(1,4-디히드로-5-메틸-4-옥소-7-프로필 이미다조[5,1-*f*][1,2,4]트리아진-2-일)-4-에톡시페닐]술포닐]-4-에틸-, 모노히드로클로라이드로서 화학적으로 명명되는, 바데나필 HCl이다. 활성 성분, 바데나필 HCl 이외에, 각각의 정제는 미세 결정 셀룰로오스, 크로스포비돈 (crospovidone), 콜로이드성 이산화규소, 스테아르산 마그네슘, 하이프로멜로스 (hypromellose), 폴리에틸렌 글리콜, 이산화티탄, 황색 산화 제 II 철 및 적색 산화 제 II 철을 함유한다. 다른 예는 1-[3-(6,7-디히드로-1-메틸-7-옥소-3-프로필-1H피라졸로[4,3-*d*]피리미딘-5-일)-4-에톡시페닐]술포닐]-4-메틸피페라진 시트레이트로서 화학적으로 명명되는, 실험나필 시트레이트로 주어진다. 활성 성분, 실험나필 시트레이트 이외에, 각각의 정제는 하기의 성분들을 함유한다: 미세 결정 셀룰로오스, 무수성 제 II (dibasic) 인산 칼슘, 크로스카멜로스 소듐, 스테아르산 마그네슘, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스, 이산화티탄, 락토오스, 트리아세틴 및 FD & C Blue #2 알루미늄 레이크. 다른 예는 피라지노[1',2':1,6]피리도[3,4-b]인돌-1,4-디온, 6-(1,3-벤조디옥솔-5-일)-2,3,6,7,12,12a-헥사히드로-2-메틸-, (6R, 12aR)-로서 화학적으로 명명되는, 타달라필로 주어진다. 활성 성분, 타달라필 이외에, 각각의 정제는 하기의 성분들을 함유한다: 크로스카멜로스 소듐, 히드록시프로필 셀룰로오스, 하이프로멜로스, 이산화철, 락토오스 모노하이드레이트, 스테아르산 마그네슘, 미세 결정질 셀룰로오스, 소듐 라우릴 술페이트, 탈크, 이산화티탄 및 트리아세틴.
- <22> PDE5-저해제의 수는 여전히 확장되고 있고 다른 비-제한 예는 하기와 같다: 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 기술된 화합물들.

- <23> 활성 성분은 그들의 피크 효과 (즉, 그들의 활성)이 적어도 부분적으로 중복/일치되고 바람직하기는 완전히 중복되도록 투여/방출되는 것이 바람직하다는 것은 당업자에게 명백하다. 테스토스테론 및 3-알파-안드로스탄디올과 관련하여, 피크 효과는 성적 자극 및 성적 동기에 대한 관심을 최대한 증가시키는 것을 의미한다. PDE5 저해제에 대해서는, 피크 효과는 자율 신경계의 NANC (비 아드레날린성 비 콜린성) 경로의 활성에서 최대 증가이고, 5-HT1A 작용제에 관하여, 이것은 최대 행동적 탈-저해를 의미한다. 이 목표는 다른 전략을 사용하여 달성될 수 있다. 하나의 비-제한 예가 제공된다.
- <24> 바람직한 구체예에서 본 발명은 성기능 장애의 치료용 약제의 제조에서의 3-알파-안드로스탄디올, 5-HT1A 작용제 및 PDE5 저해제의 용도를 제공하는데, 여기서 상기 3-알파-안드로스탄디올, 상기 5-HT1A 작용제 및 상기 PDE5 저해제는 필수적으로 동시에 방출된다.
- <25> 또한, 다른 성분들의 효과 (즉, 활성)는 적어도 부분적으로 중복/일치되고 바람직하기는 완전히 중복된다는 것이 명백하다. 이것은 활성 성분들을 필수적으로 동시에 방출함에 의해 달성된다. 그러한 방출 패턴은 다른 전략을 사용함에 의해 달성될 수 있다. 바람직하게는, 활성 성분들, 3-알파-안드로스탄디올, 5-HT1A 작용제 및 PDE5 저해제가 그들이 투여시 바로 그들의 활성 성분들을 방출하도록 제제화된다. 그러한 경우에 모든 활성 성분들은 동시에 투여/복용될 수 있다. 또 다른 구체예에서, 3-알파-안드로스탄디올, 5-HT1A 작용제 및 PDE5 저해제가, 이 활성 성분들이 약 1시간 후에 방출하도록 제제화된다. 그러한 경우에 활성 성분들은 성 행위 약 1~2 시간 전에 복용된다. 투여에 다중 변화가 활성 성분들의 사용된 제제화에 따라 가능하다는 것은 당업자에게 명백하다.
- <26> 여기서 성 기능장애에 대한 언급은 남성 및/또는 여성 성기능 장애를 포함한다. 남성 성기능 장애에 대한 언급은 성욕장애 (ISD), 발기부전 (ED) 및 조루 (PE)를 포함한다. 여성 성기능 장애에 대한 언급은 성욕 감퇴 장애 (HSDD), 여성 성적 흥분 장애 (FSAD) 및 여성 절정감 장애 (FOD)를 포함한다.
- <27> 5-HT1A 작용제를 언급하는 구체예들은 바람직하게는 여성 성기능 장애를 치료하기 위해 즉, 주관적 상적 흥분 (여성 성적 흥분 장애)을 증진하기 위해 사용되고 성 행위의 뇌의 저해를 탈-저해함에 의해 여성 성적 흥분 장애를 겪고 있는 여성에서 특히 효과적이다.
- <28> 본 발명을 위한, 선택된 투여 경로는 가장 침투성이 낮은 것들이다 (예를 들면, 경구, 부코-점막 또는 비강). 성 행위를 위한 자극 유발은 투여 경로에 의해 부정적으로 영향을 받아서는 안된다.
- <29> 여기서 기술된 바와 같은 용도는 선택적으로 다음과 같이 제제화될 수 있다:
- <30> (i) 성기능 장애의 치료 방법에서 사용하기 위해 3-알파-안드로스탄디올 및 5-HT1A 작용제; 또는
- <31> (ii) 성기능 장애의 치료 방법에서 사용하기 위해 3-알파-안드로스탄디올, 5-HT1A 작용제 및 PDE5-저해제.
- <32> 바람직한 구체예에서, 본 발명은 여성 성기능 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서 3-알파-안드로스탄디올 및 5-HT1A 작용제 (임의로 또한 PDE5 저해제)의 용도를 제공한다. 다른 바람직한 구체예에서, 본 발명은 남성 성기능 장애의 치료를 위한 약제의 제조에서 3-알파-안드로스탄디올 및 5-HT1A 작용제 (임의로 또한 PDE5 저해제)의 용도를 제공한다.
- <33> 본 발명은 또한 3-알파-안드로스탄디올을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- <34> 3-알파-안드로스탄디올은 설하 제제, 예를 들면, 담체와 같은 시클로텍스트린을 포함하는 설하 제제 형태로 제공되는 것이 바람직하다. 적합한 투여 경로의 다른 예는 또한 시클로텍스트린 제제 또는 다른 통상의 부형제, 희석제 등을 사용하여 수행될 수 있는, 부코-점막 또는 비강이다. 바람직한 구체예에서, 약제는 설하 투여를 위해 고안되었고, 예를들면 상기 조성물은 히드록시프로필-베타시클로텍스트린과 같은 시클로텍스트린을 포함한다. 제조된 3-알파-안드로스탄디올 샘플 (0.1-0.5 mg의 3-알파-안드로스탄디올을 위함)의 전형적 비/제한 예는 0.1-0.5 mg 3-알파-안드로스탄디올, 5 mg 히드록시프로필-베타시클로텍스트린 (담체), 5 mg 에탈올 및 5 ml 물로 이루어지나, 상기 성분들의 각 양은 더 많거나 더 적을 수 있다.
- <35> 다른 구체예에서, 본 발명은 3-알파-안드로스탄디올 및 5-HT1A 작용제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 5-HT1A 작용제를 포함하는 약제학적 조성물은 사용된 5-HT1A 작용제의 타입에 따라서 복용량이 변화할 수 있다. 또한, 환자의 체중에 따라 복용량이 변화될 수 있고 바람직하게는 의사에 의해 결정된다.

- <36> 바람직한 구체예에서, 본 발명은 3-알파-안드로스탄디올 및 5-HT1A 작용제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하고, 여기서 상기 조성물은 상기 3-알파-안드로스탄디올 및 상기 5-HT1A 작용제가 필수적으로 동시에 방출되도록 고안된다. 약제학적 조성물은 3-알파-안드로스탄디올 및 5-HT1A 작용제가 투여시 (바로) 방출되도록, 또는 3-알파-안드로스탄디올 및 5-HT1A 작용제가 일정 시간 (예를 들면, 2시간)이 지난 후에 방출되도록 고안될 수 있다. 이는 사용된 두 성분의 제제에 의존한다.
- <37> 또 다른 구체예에서, 본 발명은 3-알파-안드로스탄디올, 5-HT1A 작용제 및 PDE5 저해제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. PDE5 저해제를 포함하는 약제학적 조성물은 바람직하기는 적어도 25 mg 실데나필 (또는, 5 mg 바데나필 또는 5 mg 타달라필) 및 최대 100 mg 실데나필 (또는, 20 mg 바데나필 또는 20 mg 타달라필), 또는 상당 투여량의 다른 PDE5-저해제를 포함한다. 3가지 이상의 다른 성분의 사용의 이점은 개별 사용된 양이 2가지 활성 성분에 기초한 치료에 비교한다면 감소될 수 있다는 것이다.
- <38> 바람직한 구체예에서, 본 발명은 3-알파-안드로스탄디올, 5-HT1A 작용제 및 PDE5 저해제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하고, 여기서 상기 조성물은 상기 3-알파-안드로스탄디올, 상기 5-HT1A 작용제 및 상기 PDE5 저해제가 필수적으로 동시에 방출되도록 고안된다. 성분들은 활성 성분들이 동시에 복용될 수 있도록 제제화 (예를 들면 직접/간접 또는 지연된)될 수 있어서, 그러한 전략은 활성 성분의 복용을 잊어버리는 확률 또는 시간에 맞게 복용한 활성 성분을 잊는 확률을 감소시킨다.
- <39> 활성 성분 (예를 들면, 3-알파-안드로스탄디올, 및/또는 5-HT1A 작용제 및/또는 PDE5 저해제)은 정제, 캡슐, 다중미립자, 젤, 필름, 용액 또는 혼탁액 형태와 같은, 적합한 형태로 존재할 수 있고, 희석제 및/또는 부형제 및/또는 바인더 및/또는 분산제 및/또는 윤활제 및/또는 착색제를 포함할 수 있다. 또한, 바로 방출되거나 또는 지연 방출되는 것과 같은 다른 종류의 방출 패턴이 적용될 수 있다.
- <40> 다른 활성 성분의 효과가 적어도 부분적으로 일치하고 그리고 바람직하기는 완전히 일치하기 때문에, 본 발명은 바람직하기는 또한 투여에 관한 지시서를 제공한다. 따라서, 본 발명은 또한 3-알파-안드로스탄디올을 포함하는 하나 이상의 약제학적 조성을 및 5-HT1A 작용제를 포함하는 하나 이상의 약제학적 조성을 포함하는 부품 (parts) 키트를 제공하고, 여기서 상기 키트는 추가로 상기 조성을 투여와 관련된 지시서를 포함한다. 또 다른 구체예에서, 본 발명은 3-알파-안드로스탄디올을 포함하는 하나 이상의 약제학적 조성을, 5-HT1A 작용제를 포함하는 하나 이상의 약제학적 조성을 및 PDE5 저해제를 포함하는 하나 이상의 약제학적 조성을 포함하는 부품(parts) 키트를 제공하고, 여기서 상기 키트는 추가로 상기 조성을 투여와 관련된 지시서를 포함한다.
- <41> 본 발명은 또한 여기서 기술된 바와 같은 약제학적 조성을, 즉, 3-알파-안드로스탄디올 및 5-HT1A 작용제 및 임의로 PDE5 저해제를 포함하는 약제학적 조성을 포함하는 부품 키트를 제공한다.
- <42> 추가로 본 발명의 부분 키트의 효과를 증진시키기 위해, 상기 키트는 인지적 개입 및 자극을 위한 수단을 포함할 수 있다. 그러한 정보는 수동적인 또는 상호작용하는, 어떠한 데이터 운반체 (종이, CD, DVD)로서 존재할 수 있고, 또는 적어도 부분적으로 상기 인지적 자극의 목적을 위해 고안된 웹사이트로 연결될 수 있다. 때때로, 상기 인지적 자극적 정보가 잠재 의식적으로 예를 들면, 의식되지 않게 나타나는 것이 바람직하다.
- <43> 여기서 기술된 활성 성분의 조합은 다른 적합한 활성 성분에 의해 추가로 달성될 수 있다.
- <44> 본 발명은 추가로 유효량의 3-알파-안드로스탄디올 및 5-HT1A 작용제 (임의로 PDE5 저해제)의 조합을 상기 남성 또는 여성에 제공하는 것에 의해 성기능 장애를 겪고 있는 남성 또는 여성의 치료하는 방법을 제공한다.
- <45> 본 발명은 하기의 비-제한 실시예로 더 자세하게 설명될 것이다.

실시예

<46> 실현 1: FSD에 3-알파-안드로스탄디올 및 플레시녹산

<47> FSD가 있는 여성에서, 에로영화 발췌물에 반응하여 VPA 애의 3-알파-안드로스탄디올 및 5-HT1A 수용체 작용제 - 플레시녹산-의 조합 투여의 효능

<48> 이중 맹검, 랜덤하게 할당된 위약 제어된 크로스-오버 고안에서, 여성 성기능 장애(FSD)가 있는 16명의 여성으로 된 그룹에게

1. 3-알파-안드로스탄디올 (0.1mg) 및 플레시녹산 (1mg)

2. 3-알파-안드로스탄디올 (0.1mg) 단독

<51> 3. 플레시녹산 (1mg) 단독

<52> 4. 위약

<53> 을 4개의 별개의 실험일 동안 투여했다.

<54> 질의 필스 진폭을 약물 투여 직후, 그리고 약물 투여 1시간 후에, 중립적인 그리고 에로적인 영화 발췌물에 대한 반응으로 측정했다. 4개의 실험일들은 (적어도) 3일 기간으로 분리된다. 모든 약물 투여에서, 개체에게 플레시녹산 또는 위약으로 이루어진 캡슐 하나와 3-알파-안드로스탄디올 또는 위약을 가진 하나의 액체 제제를 투여 했다. 캡슐과 액체 제제 둘 다를 동시에, 시험 1시간 전에 복용했다. 설하의 3-알파-안드로스탄디올 및 플레시녹산의 효과는 그들의 비슷한 시차(0-1시간)는 때문에 중첩된다.

<55> 실험 2: FSD에 3-알파-안드로스탄디올, 플레시녹산 및 실데나필

<56> FSD가 있는 여성에서, 에로영화 발췌물에 반응하여 VPA 예의 3-알파-안드로스탄디올, 5-HT1A 수용체 작용제 -플레시녹산- 및 PDE5 저해제 -실데나필-의 조합된 투여의 효능

<57> 이중 맹검, 랜덤하게 할당된 위약 제어된 크로스-오버 고안에서, 여성 성기능 장애(FSD)가 있는 16명의 여성으로 된 그룹에

<58> 1. 3-알파-안드로스탄디올 (0.1mg), 플레시녹산 (1mg) 및 실데나필 (10mg)

<59> 2. 3-알파-안드로스탄디올 (0.1mg) 및 플레시녹산 (1mg)

<60> 3. 플레시녹산 (1mg) 및 실데나필 (10mg)

<61> 4. 3-알파-안드로스탄디올 (0.1mg) 단독

<62> 5. 플레시녹산 (1mg) 단독

<63> 6. 위약

<64> 을 6개의 별개의 실험일 동안 투여했다.

<65> 질의 필스 진폭을 약물 투여 직후, 그리고 약물 투여 1시간 후에, 중립적인 그리고 에로적인 발췌물에 대한 반응으로 측정했다. 6개의 실험은 (적어도) 3일 기간으로 분리된다. 모든 약물 투여에서, 개체는 플레시녹산, 또는 실데나필, 또는 실데나필 및 플레시녹산 또는 위약으로 이루어진 캡슐 하나와 3-알파-안드로스탄디올 또는 위약을 가진 하나의 액체 제제를 투여받았다. 캡슐과 액체 제제 둘 다를 동시에, 시험 1시간 전에 복용했다. 설하의 3-알파-안드로스탄디올 및 플레시녹산의 효과는 그들의 비슷한 시차(0-1시간) 때문에 중첩되고 높은 실데나필 혈청 농도 (실데나필 30-120분의 Tmax; T1/2=3.5시간)와 중첩된다.

<66> 실험 1-2의 실험기간 동안, 개체는 VPA를 측정하기 위해 탐폰 모양의 질 탐침자(광혈류 측정기)를 삽입했다. 그 다음 개체들은 10분의 중립적인 영화 일부분과 이어지는 5분 에로영화 일부분을 본다. 이러한 기본적 측정 후, 개체들은 위에 기재된 네 개의 약제 조합의 하나를 투여받는다. 약제에 이어 중립적 영화(5분) 및 에로영화(5분) 일부분의 또 하나의 세트를 보여준다. 그리고 나서 질 탐침자는 제거된다. 4시간 후 중립적(5분) 및 에로적 (5분)영화 일부분에 대한 반응으로 또 하나의 VPA 측정이 이루어질 수 있다. 혈압(반듯이 드러눕고 선), 심박수, 호흡수, 그리고 체온이 실험일 처음부터 끝까지 관찰되었다.

<67> 실험은 선별 방문 (secreening visit)이 선행되었다. 선별 방문에서, 개체들은 Almere의 Flevo Hospital의 부인과 레지던트에 의해 인터뷰되고, 조사되어, FSD를 진단하고 연구 참여의 적격성을 결정했다. 개체들은 질문지; 여성 성기능 인덱스(Female Sexual Function Index:FSFI)를 채우도록 요청되었다. 개체들은 임신 또는 모유수유, 질내 감염, 질 및/또는 음문에 주요 수술, 발견되지 않은 주요 부인과 질병 또는 불명확한 부인과 합병증을 배제하도록 선별되었다. 몸무게, 키, 혈압(반듯이 드러눕고 선)이 측정되었다. 심혈관 상태가 체크되고, 중요한 이상을 위해 ECG를 체크 되었다.

<68> 실험 3: MSD에 3-알파-안드로스탄디올 및 플레시녹산

<69> MSD가 있는 남성에서, 에로영화 발췌물에 반응하여 남성 성기능에 3-알파-안드로스탄디올 및 5-HT1A 수용체 작용제 -플레시녹산- 의 조합 투여의 효능

<70> 이중 맹검, 랜덤하게 할당된 위약 제어된 크로스-오버 고안에서, 남성 성기능 장애(MSD)가 있는 16명의 남성으

로 된 그룹에

<71> 1. 3-알파-안드로스탄디올 (0.5mg) 및 플레시녹산 (1mg)

<72> 2. 3-알파-안드로스탄디올 (0.5mg) 단독

<73> 3. 플레시녹산 (1mg) 단독

<74> 4. 위약

<75> 을 4개의 별개의 실험일 동안 투여했다.

<76> 음경의 발기 및 강직성을 약물 투여 직후, 그리고 약물 투여 1시간 후에, 중립적인 그리고 에로적인 영화 발췌물에 대한 반응으로 측정하였고, 진동 자극 사정지연 시간 (VTS-ELT) 및 사정-후 발기 불응기의 측정이 바로 이어졌다. 4개의 실험일들은 (적어도) 3일 기간으로 분리된다. 모든 약물 투여에서, 개체는 플레시녹산 또는 위약으로 이루어진 캡슐 하나와 3-알파-안드로스탄디올 또는 위약을 가진 하나의 액체 제제를 투여받았다. 캡슐과 액체 제제 둘 다를 동시에, 시험 1시간 전에 복용했다. 설하의 3-알파-안드로스탄디올 및 플레시녹산의 효과는 그들의 비슷한 시차(0-1시간)는 때문에 중첩된다.

<77> 내분비학, 신경학 또는 심리적 질환 및/또는 치료의 병력을 갖는 개체들. 표준 혈액 화학 및 혈액학 테스트가 시행되었다. 참여자들은 실험 날과 전날 저녁 알코올 또는 정신 활성 약물을 사용하지 않도록 요구되었다. 월경 기간 동안, 개체들은 테스트되지 않을 것이다.

<78> 실험 4: MSD에 3-알파-안드로스탄디올, 플레시녹산 및 실데나필

<79> MSD가 있는 남성에서, 에로영화 발췌물에 반응하여 남성 성기능에 3-알파-안드로스탄디올, 5-HT1A 수용체 작용제 -플레시녹산- 및 PDE5 저해제 -실데나필-의 조합된 투여의 효능

<80> 이종 맹검, 랜덤하게 할당된 위약 제어된 크로스-오버 고안에서, 남성 성기능 장애(MSD)가 있는 16명의 남성으로 된 그룹에

<81> 1. 3-알파-안드로스탄디올 (0.5mg), 플레시녹산 (1mg) 및 실데나필 (10mg)

<82> 2. 3-알파-안드로스탄디올 (0.5mg) 및 플레시녹산 (1mg)

<83> 3. 플레시녹산 (1mg) 및 실데나필 (10mg)

<84> 4. 3-알파-안드로스탄디올 (0.5mg) 단독

<85> 5. 플레시녹산 (1mg) 단독

<86> 6. 위약

<87> 을 6개의 별개의 실험일 동안 투여했다.

<88> 음경의 발기 및 강직성을 약물 투여 직후, 그리고 약물 투여 1시간 후에, 중립적인 그리고 에로적인 영화 발췌물에 대한 반응으로 측정하였고, 진동 자극 사정지연 시간 (VTS-ELT) 및 사정-후 발기 불응기의 측정이 바로 이어졌다. 6개의 실험일들은 (적어도) 3일 기간으로 분리된다. 모든 약물 투여에서, 개체는 플레시녹산, 또는 실데나필, 또는 실데나필 및 플레시녹산 또는 위약으로 이루어진 캡슐 하나와 3-알파-안드로스탄디올 또는 위약을 가진 하나의 액체 제제를 투여받았다. 캡슐과 액체 제제 둘 다를 동시에, 시험 1시간 전에 복용했다. 설하의 3-알파-안드로스탄디올 및 플레시녹산의 효과는 그들의 비슷한 시차(0-1시간) 때문에 중첩되고 높은 실데나필 혈청 농도 (실데나필 30-120분의 Tmax; T1/2=3.5시간)와 중첩된다.

<89> 실험 3-4은 선별 방문이 선행되었다. 선별 방문에서, 개체들은 Almere의 Flevo Hospital의 부인과 레지던트에 의해 인터뷰 되고, 조사되어, MSD를 진단하고 연구 참여의 적격성을 결정했다. 개체들은 질문지; 발기 기능의 국제 인덱스 질문지 (International Index of Erectile Function Questionnaire:IIEF)를 채우도록 요청되었다. 몸무게, 키, 혈압(반듯이 드러눕고 선)이 측정된다. 심혈관 상태가 체크 되고, 중요한 이상을 위해 ECG를 체크 했다. 참여자들은 실험 날과 전날 저녁 알코올 또는 정신 활성 약물을 사용하지 않도록 요구되었다.

<90> 실험 5: 동물 모델 FSD

<91> 여성 성기능에 3-알파-안드로스탄디올, PDE5 저해제 및 5-HT1A 작용제의 조합된 투여의 효과

<92> 랫에서 여성 성 행위에 대한 단독 또는 조합된, 3-알파-안드로스탄디올, 실데나필 및 플레시녹산의 투여의 효과

를 조사하였다. 구체적으로, 암컷 랫의 인지적 행동 (요청, 사회적 상호작용 시간, 흡입) 및 수용적 행동 (척추 전만)을 주사 후 3시간 동안, 단일의 성적으로 활성인 슷컷 랫과 함께 두고 점수를 매겼다.

<93> 실험은 맹검, 랜덤하게 할당된 위약 제어된 크로스-오버 고안에서, 32마리의 건강하고, 성적으로 활성인 성인 암컷 랫으로 구성된 그룹으로 수행하였다. 암컷 뿐만 아니라 슷컷 랫을 실험 (첫째) 날부터 2주 동안 개별적 집에 두었다. 모든 약물 및 위약은 단일 복강경 주사에 의해 투여하였다. 약물의 투여량은 문헌에 기초하여 결정하였다. 각각의 랫에게 1주일씩 분리된 2개 이하의 치료만을 받게 하였다.

<94> 실험 6: 동물 모델 MSD

<95> 남성 성기능에 3-알파-안드로스탄디올, PDE5 저해제 및 5-HT1A 작용제의 조합된 투여의 효과

<96> 랫에서 남성 성 행위에 대한 단독 또는 조합된, 3-알파-안드로스탄디올, 실테나필 및 플레시녹산의 투여의 효과를 조사하였다. 구체적으로, 슷컷 랫의 교미(mount) 잠재력, 교미 빈도, 삽입 잠재력, 삽입 빈도, 사정 잠재력 및 사정-후 간격을 주사 후 3시간 동안, 단일 성적으로 활성인 암컷 랫과 함께 두고 점수를 매겼다.

<97> 실험은 맹검, 랜덤하게 할당된 위약 제어된 크로스-오버 고안에서, 32마리의 건강하고, 성적으로 활성인 성인 슷컷 랫으로 구성된 그룹으로 수행하였다. 암컷 뿐만 아니라 슷컷 랫을 실험 (첫째) 날부터 2주 동안 개별적 집에 두었다. 모든 약물 및 위약은 단일 복강경 주사에 의해 투여하였다. 약물의 투여량은 문헌에 기초하여 결정하였다. 각각의 랫에게 1주일씩 분리된 2개 이하의 치료만을 받게 하였다.

<98> 참고 문헌

- <99> 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.
- <100> 2. Reddy, D.S., et al., *A high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay of the androgenic neurosteroid 3alpha-androstanediol (5alpha-androstan-3alpha,17beta-diol) in plasma*. Steroids, 2005. **70**(13): p. 879-85.
- <101> 3. Jin, Y. and T.M. Penning, *Steroid 5alpha-reductases and 3alpha-hydroxysteroid dehydrogenases: key enzymes in androgen metabolism*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2001. **15**(1): p. 79-94.
- <102> 4. 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.