(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(51) Int. Cl.[6]
A61F 5/41

(45) 공고일자 1999년01월15일
(11) 등록번호 특0169950
(24) 등록일자 1998년10월13일

(21) 출원번호 특1992-702639
(22) 출원일자 1992년10월24일
번역문제출일자 1992년10월24일
(86) 국제출원번호 PCT/US 91/02758
(86) 국제출원일자 1991년04월22일
(81) 지정국 EP 유럽특허 : 오스트리아 벨기에 스위스 리히텐슈타인 독일 덴마크 스페인 프랑스 영국 이탈리아 룩셈부르크 네덜란드 스웨덴 그리스
국내특허 : 오스트레일리아 핀란드 일본 대한민국 노르웨이 미국

(65) 공개번호 특1993-700048
(43) 공개일자 1993년03월13일
(87) 국제공개번호 WO 91/16021
(87) 국제공개일자 1991년10월03일

(30) 우선권주장 514,397 1990년04월25일 미국(US)
(73) 특허권자 비버스인크 에드워드 엘. 멘델
미합중국 94303-0802 캘리포니아주 팔로 알토 페이지 밀 로드 950
(72) 발명자 플레이스 버질 에이
미합중국 96743 하와이주 가와이하에 알라 가후아 드라이브 10
게일 로버트 엠.
미합중국 94022 캘리포니아주 로스 알토스 러셀 애비뉴 1276
베르그그렌 란달 쥐
미합중국 94550 캘리포니아주 리버모어 폴라리스 웨이 841
(74) 대리인 주성민, 김성택

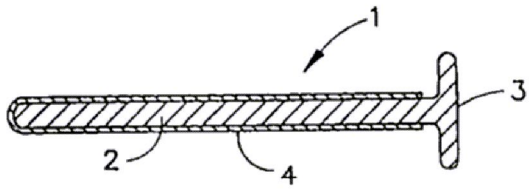
심사관 : 이구봉

(54) 발기 기능장애 치료용 제형, 어셈블리 및 조성물

요약

발기 기능장애, 특히 발기부전증, 지속발기증 및 페로니 증후군은 유효한 치료제의 경요도 투여에 의해 치료된다. 발기부전증의 경우 약제는 혈관확장제를 포함하고, 지속발기증의 경우 약제는 혈관수축제를 포함하며, 페로니 증후군의 경우 약제는 소염제를 포함한다. 이 약제는 외표면 상에 방출 용이성 약제 코우팅(4)를 갖는 음경 삽입물(1)에 의해서나 또는 요도 내로 이동시킬 수 있는 적재된 약제(31)을 운반하는 삽입기(27)에 의해서 요도에 투여하는 것이 바람직하다.

대표도



명세서

[발명의 명칭]

발기 기능장애 치료용 제형, 어셈블리 및 조성물

[기술분야]

본 발명은 발기 기능장애의 치료에 관한 것이고, 더욱 구체적으로 말하자면 발기부전증, 지속발기증 및 페로니 증후군의 치료에 관한 것이다.

[발명의 배경]

본 명세서에서 발기 기능장애란 성적 기능성 발기 무능력인 발기부전증; 음경이 지속적이고 종종 고통스럽게 발기되는 지속빌기증; 및 해면 조직의 섬유증 및 관련된 고통스럽고 뒤틀린 음경의 발기로 특징지워지는 증상인 페로니 증후군을 일으키는 음경의 해면 조직 및 관련 근막의 일정한 장애를 의미한다. 발기 기능장애 특히, 발기부전증은 상당수의 환자에게 영향을 미친다. 예를 들면, 발기부전증은 약 천만명

의 미국인 남성에게 영향을 미치는 것으로 추정되며, 음경을 오가는 혈류가 평형을 유지하게 하여, 해면체 및 해면질의 경직 팽창을 일으키기에 충분한 혈액의 보유를 방해하는 수많은 생리학적 또는 심리학적 인자 중의 어느 하나로부터 일어날 수 있다. 본 명세서에서 발기부전증이란 최광의적 의미로 원할 대 성적 기능성 발기를 얻지 못하는 무능력을 의미한다. 발기부전증의 치료는 정신성욕 요법, 호르몬 요법, 니트로글리세린 및 α-아드레날린 차단제(이하, α-차단제로 표기함)와 같은 혈관확장제 투여, 혈관 외과 수술, 이식형 음경 보철, 진공 장치, 및 음경을 지지하기 위한 음경 부목 또는 음경을 통한 혈류를 변경시키기 위한 음경 수축 고리와 같은 외부 보조기를 포함한다. 이 기술의 현상태에 대한 일반적인 토론을 위해서, 로버트, 제이. 크라우제(Robert J. Krause)등의 논문[N. Eng. J. Med. 제 321권 제 24호 (1989년 12월 14일)에 기재되 Impotence]을 참조한다.

1980년에, 파리의 아르. 베링(R. Vering)박사는 환자의 상복부 동맥 내로 혈관활성 약품을 직접 주사함으로써 발기부전증을 생리학적으로 치료할 수 있다는 점을 최초로 입증하였으며, 이후 수천명의 환자들이 이러한 약품을 직접 해면체내로 자가 주사하여 발기부전증을 치료해왔다[포워드(Forward)의 1er Symposium International Sur L'Erection Pharmacologique 제 17 - 19권, 제 2페이지(1989년 11월 파리); 알, 비라그(R. Virag) 등의 Intracavernous Injection of Papaverine as a Diagnostic and Therapeutic Method in Erectile Failure, 맥관학, 제 35권 제 79- 87 페이지(1984); (본 명세서에서 참고 문헌으로 인용된 미합중국 특허 제 4,127,118호, 동 제4,766,889호 및 동 제4,857,059호 참조)]. 가장 흔히 사용되는 약품은 장기 활성 페녹시벤즈아민 및 단기 활성 펜톨아민과 같은 A-차단제, 파파베린과 같은 평활근 이완제, 프로스타글란딘-E_1(PGE_1)과 같은 혈관활성 기능을 가지는 프로스타글란딘, 및 치료를 증진하기 위하여 상이한 수용체 효과를 가지는 이들 약품의 혼합물을 포함한다. 발기를 일으키는 해면내 주사량은 파파베린의 경우 통상적으로 약 7.5 내지 160mg 범위이고, 펜톨아민의 경우 약 0.1 내지 10mg 범위이고, PGE_1의 경우 약 2.5 내지 50 길 범위이다. 예를 들면, 쿠르클(kurkle)등의 문헌 [Injection Therapy for Impotence Urol. Clin. of America, 제 15권, 제 4호, 제 625-629페이지 (19888년 11월); 및 엔. 아이쉬이(N. Ishil)등의 Intra Cavernous Injection of Prostaglandin E for the Treatment of Erecile Impotence, J. of Urol., 제 141권, 제 323-325페이지(1989년 2월)]를 참조한다. 또, 투여량 10 내지 100㎍의 혈관활성 장 펩티드도 해면재 주사시 발기를 일으키는 것으로 보고되어 왔다. 또, 발기부전증의 해면내 주사 및 다른 치료법에 대한 요약에 대해서는 에이취. 한델스만(H. Handelsman)의 문헌 [Diagnosis and Treatment of Impotence, U. S. Dept. of Health Services, Aqency for Health Care Policy and Research (1990년 4월)]를 참조한다.

비록 혈관활성 약품의 해면내 주사가 정맥 누출 또는 동맥부전으로 인한 발기부전증 환자에게 비교적 신속한 발기 개시를 제공한다 할지라도, 높은 중지율에 의해 증명된 바와 같이, 환자들은 종종 이 주사가 생리적으로 장해를 일으키거나 고통스럽거나, 외상을 주거나 또는 불편하다는 점을 발견한다. 에스. 알 도우프(S. Althouf)등의 문헌[Why Do So Many People Drop Out From Auto-Injection Therapy for Impotence?, Journal of Sex Marital Therapy, 제 15권, 제 2호, 제 121-129페이지 (1989년)]를 참조한다. 부작용으로는 지속발기증, 육체적 소결절 및 미만성 섬유증, 내약품성, 좌상 및 혈종이 포함된다. 주사 부위에서 음경 피부의 팽윤 및 궤양화도 보고되어 있다.

그럼에도 불구하고, 비교적 무해한 관련 간섭 및 음경 보철의 높은 실패율 때문에 발기부전증 치료에 대하 약물학적 접근은 수많은 환자에게 여전히 매우 유리하며, 부작용을 피할 수 있다면 훨씬 더 유리할 수 있을 것이다. 발기를 얻기 위해서 남성의 요도 내로 혈관확장제를 투여하는데 대해서는 코크(kock)의 유럽 특허 출원 제357,581호에 기재되어 있으며, 테스토스테론의 경요도 투여에 대해서는 에스. 엠. 밀코(S.M. Milco)의 문헌[Bulletins et Memoirs de la Societa Roumaine D'Endocrinologi, 제 5권, 제434-437페이지(1939년 12월)]에 기재되어 있다. 또한, 경요도내로 투여된 코카인은 비록 보고된 부작용이 심각하지만 발기를 일으킬 수 있다고 제안되어 있다. 문헌[JAMA, 제259권, 제21호, 제3176페이지(19888년)]참조.

지속발기증은 발기부전증보다 덜 흔하고, 여러 가지 원인에 기인할 수 있다. 이는 백혈병과 같이 혈관내 응집 또는 니화(泥化)를 일으키는 질병과 관련되어 왔고, 해면내 주사로 발기부전증을 치료받는 환자 중에서 낮은 비율로 약물학적 지속발기증이 보고되어 왔다. 지속발기증은 A-아드레날린성 수용체 동근(이하, A-동근으로 표기함)과 같은 혈관수축제의 해면내 주사로 치료되어 왔다. A-동근인 페닐에프린의 보고되 유효 투여량은 약 0.1 내지 2mg 범위이다.

페로니 증후군은 해면 조직은 섬유증 및 고통스럽고 뒤틀린 발기로 특징지워지는 미지 병인의 증상이다. 현재의 치료법은 섬유증 부위 속으로 스테로이드 및 다른 소염제를 주사하는 것으로 이루어진다.

약품을 음경에 직접 투여하는 것과 관련해서, 예를 들면, 요도 및 방광의 국부 감염 및 자극을 예방 또는 치료하기 위해 미합중국 특허 제4,640,912호에 기재된 바와 같은 약품 첨가 카테테르가 사용되어 왔고; 니트로글리세린으로 피복된 발기 유도 콘돔이 미합중국 특허 제 4,478,822호, 동 제4,610,868호, 동 제4,640,92호 및 동 제4,746,508호에 제안되어 있고; 통상적으로 항감염제 또는 살정자제를 함유하는 약물 첨가 요도 좌약, 삽입물 또는 플러그가 미합중국 특허 제1,897,423호, 동 제2,584,166호, 동 제2,696,209호 및 동 제3,373,746호에 기재되어 있다. 상기한 바와 같이, 코크 및 밀코는 발기를 유발시키기 위하여 요도내로 약제를 도입시키는데 대해 기재하고 있다.

본 발명에 의해, 본 발명자들은 발기부전증의 경우에는 음경의 발기, 지속발기증의 경우에는 음경의 발기진지 및 페로니 증후군의 경우에는 섬유증 부위에 소염제 투여를 고통이 없으며, 신속, 안전 및 효과적으로 제공할 수 있고 상기 불리한 부작용이 없어서 환자 허용도가 매우 높은 발기 기능장애 치료 방법 및 장치를 제공하였다.

[발명의 간단한 설명]

본 발명자들은 적당한 치료 약품 또는 치료 약품의 혼합물(본 명세서에서 약제란 목적하는 치료 효과를 제공할 수 있는 약품 또는 약품의 혼합물을 의미함)을 경요도 투여함으로써 상기 발기 기능장애를 안전

하고 효과적으로 치료할 수 있다는 점을 발견하였고, 목적하는 결과를 제공하기에 충분한 양의 적절한 치료제를 운반하는, 요도 내에 쉽고 고통없이 삽입되도록 채용된 조성물 및 음경 삽입물을 제공하였다.

본 발명의 바람직한 한 실시 태양에서, 치료제는 완전한 삽입을 방지하고 제거를 용이하게 하도록 배치된 음경 삽입물 상의 코우팅으로서 도포되어 있다.

본 발명의 또다른 바람직한 실시 태양에서, 약제는, 예를 들면, 겔제, 크림제, 연고제 또는 좌약제에 함유되며, 특별 고안된 삽입기로부터 요도에 침칙된다.

[도면의 간단한 설명]

본 발명 및 그의 잇점은 첨부된 도면과 관련된 본 발명의 다음 설명으로부터 쉽게 명백해질 것이다.

제1도는 본 발명의 한 실시 태양의 횡단면도이고,

제2도는 본 발명의 다른 한 실시 태양의 횡단면도이고,

제3도는 본 발명에 의한 음경 삽입물 및 그의 리셉타클의 분해도이고,

제4도는 투여될 약제 함유 조성물을 요도내로 도입하기 위한 삽입기/리셉타클의 부분 측단면도이고,

제5도는 제4도의 삽입기/리셉타클의 평면도이다.

[가장 양호한 방법을 포함한 발명의 설명]

가장 넓은 측면에서, 본 발명은 요도를 둘러싸는 해면질과의 교차 순환에 의해 해면체에 공급되는 혈액내에 직접 발기 기능장애에 대한 효과적인 치료제를 경요도 투여함으로써 발기 기능장애를 치료하는 것을 목적으로 한다. 이와 같이하여 치료될 수 있는 발기 기능장애에는 발기부전증이 포함되고, 그의 치료제는 혈관확장 또는 다른 발기 유도 효과를 제공할 수 있는 1종 이상의 약품이다. 적당한 혈관 확장제는 니트로글리세린 및 이소소르비드 디니트레이트와 같은 질산염, 페녹시벤즈아민, 디벤아민, 독사조신, 테라조신, 펜톨아민, 톨라졸린, 프라조신 및 트리마조신과 같은 장기 및 단기 활성 α-차단제; 아데노신, 맥각 알칼로이드, 클로로프로마진, 할로페리돌, 요힘빈, 베라파밀 및 다르 칼슘 차단제, 예를들면, PGE_1, 알프로스타딜 및 미소프로스톨과 같은 천연 및 합성 혈관활성 프로스타글라딘 및 그 동족체, 혈관활성 장 펩티드 또는 경요도 투여에 의해 발기를 일으킬 수 있는 임의의 다른 약제를 포함한다. 예를 들면, 아포모르핀 및 브로모크립틴과 같은 도파민 동근 및 날트렉손과 같은 오피오이드 길항근이 발기를 유도하는 것으로 보고되어 있으며, 이들은 또한 본 발명에 유용할 수도 있다. 에스. 랄(S. Lal)등의 문헌[Apomopine: Clinical Studies on Erectile Impotence and Yawning, Prog. Neuro-Psychopharmacology, 제 13권 제329-339페이지(1989)년] 및 에이. 파브리(A. Fabbri)등의 문헌[Endorphines in Male Impotence, Evidence for Naltrexone Stimulation of Erectile Activty in Patient Therapy,Psychoneuroendocrinology, 제14권 제1 및 2호 제88, 103-111페이지]를 참조한다.

지속발기증에 있어서, 치료제는 1종 이상의 혈관수축제일 수 있다. 적당한 혈관수축제는, 예를 들면, 에피네프리, 페닐에틸아민, 노르에피네프린, 도파민, 메타라미놀, 페닐에프린, 메톡사민, 에페드린, 페닐프로판올아민, 메핀테르민 및 프로필헥세드린과 가은 α-수용체 동근, 예를 들면, 부톡사민, 디클로로이소프로테레놀, 프로파놀롤, 알프레놀롤, 부놀롤, 나돌롤, 옥스프레놀롤, 펜부톨롤, 핀돌롤, 소탈롤, 디몰롤, 메토프롤롤, 아테놀롤, 아세부톨롤, 베반톨롤, 파페놀롤 및 톨로몰롤과 같은 β-차단제, 및 경요도 투여시 발기진지 효과를 제공할 수 있는 기타 약제를 포함한다.

페로니 증후군에 있어서, 치료제는, 예를 들면, 코르티손, 히드로크로티손,테트라히드로코르티손, 프레드니손, 프레드니솔론, 메틸프레드니솔론, 플루드로코르티손, 데속시코르티솔, 코르티코스테론, 트리암시놀론, 파라메타손, 베타메타손, 덱사메타손 및 베크로메타손을 포함하는 코르티코스테로이드와 같은 소염제, 예를 들면, 살리실산, 아스피린, 이플루니살, 메틸 살리실레이트, 페닐부타존, 옥사펜부타존, 아파존, 페나세틴, 아세트아미노펜, 인도메타신, 술린닥, 메페남산, 메클로페나메이트 소듐, 톨메틴, 이부프로펜, 나프록센 및 페노프로펜과 같은 비(非)스테로이드계 소염제, 및 경요도 투요시 해면체 내의 섬유 조직에 소염 효과를 제공할 수 있는 테스토스테론과 같은 기타 약품 1종 이상일 수 있다.

목적하는 효과를 신속하게 일으키기 위해서는 약제가 요도를 통해 신속하게 전달되는 것이 바람직하다. 최종적으로, 약제 함유 물질은 요도를 따라서 한 부위에 그것을 배치하기보다는 차라리 그 길이의 적당한 크기 부분 즉, 약 2내지 3㎝를 따라서 요도와 접촉하게 한다. 또, 이 약제는 귀두의 표피 특성으로부터의 변화가 완료되는 지점을 지나서 음경 속으로 적어도 1㎝ 투여되어야 한다.

본 발명에서 의도하는 모든 제형에서, 요도에 침착되는 약제 함유 물질의 일정 부피는 약제가 완전히 흡수될 때까지 거기에 잔류하고, 그 물질은 약제의 비교적 신속한 흡수를 가능케하는 방식으로 침착시키는 것이 바람직하다. 50 내지 100㎎(약 50 내지 100)범위의 부피는 흡수가 완료되기 전에 관찰할 수 있을 정도의 누출을 보여주는 경향이 있었다. 따라서, 요도에 보유되는 약품 함유 물질의 양은 약 50㎕미만인 것이 바람직하다. 폴리에틸렌 글리콜(PEG)1000 및 1450과 가은 윤활성 담체 5내지 10㎕도의 적은 양으로 적당한 윤활성을 얻을 수 있었다.

투여될 약제는 당업계에 공지되어 있는 다수 유형의 제제로부터 선택된 유동 또는 반유동 용액, 현탁액, 분산액, 연고, 페이스트 또는 겔의 형태내에 함유될 수 있으나, 약제가 요도 내에서 약제를 신속하게 방출시키는 제약상 허용되는 담체내에 분산되어 있는 제제도 이루어지는 것이 바람직하며, 이들은, 예를 들면, 가요성튜브, 압축병, 펌프 또는 에어로졸 분사형 단일 또는 다중 투여기로부터 쉽게 도입될 수 있다. 또, 약제는 요도내에서 신속하게 분해되어 흡수, 용용 또는 생체 부식될 수 있는 방출 용이 코팅물 또는 좌약 중에 함유될 수도 있다. 약제 함유 조성물 속에는 약제를 위한 요도 투과 증진제도 포함될 수 있다. 제1 및 3도에 예시한 몇몇 바람직한 실시 태양에서, 약제는 음경 삽입물의 외표면의 코우팅 속에 함유되어 있다.

제4 및 5도에 예시한 또다른 실시 태양에서, 약제는 요도 내의 원하는 위치에 좌약으로 침착되는 소정 부피의 투여량 중에 함유되어 있다.

제1도에 있어서, 음경 삽입물(1)은 남성의 요도 속으로 쉽고 편안하게 삽입될 수 있는 크기의 샤프트 부분(2)로 이루어진다. 또, 삽입기가 요도 속에 완전히 삽입되어 제거시키기가 어렵게 되지 않도록 방지하는 수단도 제공된다. 이 수단은, 부착되어서 사용시 이탈되지 않도록 적당한 길이를 갖는 샤프트의 일부분에 불과할 수 있다. 그러나, 샤프트(2)의 단부에 요도내 완전 삽입을 방지하고, 약제가 전달된 후 장치의 제거를 용이하게 하도록 배치된 확장 단부(3)을 제공하는 것이 바람직하다. 샤프트 부분(2)의 내단부에는 삽입시 불편함을 방지하기 위하여 둥글고 무딘 단부를 제공하는 것이 바라직하며, 통상적으로 직경은 약 3 내지 5㎜이고 길이는 약 2 내지 12㎝이다.

삽입물 자체는 약물학적으로 허용되는 물질로부터 제조할 수 있고, 비록 그것이 단단하다 해도, 그 장치는 삽입을 용이하게 하기에 충분한 강성을 가지기만하면 되고 편안함을 제공하기 위해서는 비교적 부드럽고 가요성인 것이 바람직하다. 이 목적을 위해서는, 예를 들면, 천연 고무, 실리콘 고무, 에틸렌 비닐, 아세테이트(EVA) 코폴리머, 폴리에틸렌, 폴리프로필렌, 폴리카르보네이트, 폴리에스테르, 폴리우레탄, 폴리이소부틸렌 폴리머, 및 듀폰(Du Pont)에서 제조한 델린(Delrin®)과 같은 폴리옥시메틸렌 폴리머와 같은 각종의 제약상 허용된는 천연 또는 합성 고무 또는 폴리머 물질이 적당하다. 폴리프로필렌이 특히 유용하고, 그 제품이 방사 멸균된 것인 경우에는 더욱 유용하다.

치료제 및 임의로 투과 증진제가 삽입물(1)의 몸체 전반에 걸쳐서 분산될 수 있다 할지라도, 약제 및 임의의 투과 증진제의 신속한 흡수를 가능하게 하기 위해서는 약제를 그 장치의 요도 접촉 표면상에 집중시키는 것이 바람직하다. 제1도에 나타낸 바와 같이, 삽입물(1)의 샤프트 부분(2)에는 방출 용이성 담체 전반에 걸쳐 분산되 원하는 약제 투여량 및, 사용될 경우, 투과 증진제로 이루어지는 약제 적재 코우팅(4)가 제공되어 있다. 예를 들면, 코우팅(4)는 적당한 약제 함유조 중에서의 침지 코우팅법, 분산 코우팅법, 열용융 코우팅법, 일정 부피의 휘발성 비히클 중의 약제 용액 또는 현탁액의 증발법 또는 샤프트(2)의 표면 상으로의 약제 함유층의 공압출법에 의해서 삽입물에 도포시킬수 있다.

삽입을 용이하게 하기 위해서, 코우팅(4)는 윤활 특성을 가지며, 예를 들면, PEG, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 폴리비닐 피롤리딘(PVP), 폴리비닐 알코올(PVA), 히드록시 알킬 셀룰로오스 또는 시클로덱스트린과 같은 분산성 물질을 함유할 수 있어서, 요도 내로 삽입할 때 미끄러진다. 예를 들면, 글리세롤 모노라우레이트, 폴리에틸렌 글리콜 모노라우레이트 및 글리세롤 모노라우레이트와 같은 물질은 윤활 특성과 투과 증진 특성을 결합시킬 수 있다.

음경 삽입물에 약품 코우팅의 부착을 용이하게 하기 위해서, 코우팅이 도포될 표면을 약간 거칠어지게 할 수 있다. 또, 약품이 완전히 방출된지 여부를 시각적으로 표시하기 위해서는 깨끗하고 투명하 코우팅 대신에, 코우팅되지 않은 삽입물의 외양과 상이한 시각적 외양을 제공하는 코우팅을 선택할 수 있다. 이것은 염료 또는 안료를 사용하여 성취할 수 있거나 또는 약품 또는 코우팅 물질 자체의 특성일 수 있다.

사용시, 이 장치는 그 말단부(3)까지 요도 내로 서서히(약 5 내지 10초간) 삽입시키며, 약제가 흡수될 때까지(약 30내지 45초간 제자리에서 유지시키고, 이어서 서서히 제거하거나, 또는 특히 더 짧은 장치(약 2내지 5㎝의 길이)의 경우, 장치(1)을 부분(3)까지 요도 내로 삽입시키고, 이어서 샤프트(2) 둘레의 음경을 압축시키는 동안 부드럽게 그러나 강하게 회전 및 왕복운동시켜 장치의 표면으로부터 모든 약제 함유 물질을 닦아낸후, 제거하는 것이 더 바람직할 것이다.

제2도에는 밀봉 리지(rigdge)(13a)를 제공할 수도 있는 플러그 부분(13)으로 종결된 끝이 뾰족한 약제 운반 샤프트 부분(12)가 삽입물(11)에 제공되어 있는 삽입물/리셉타클 결합체(10)이 나타나 있다. 플러그 요소(13)은 플러그(13)보다 더 큰 캡 부분(14)로 종결도어 있으며, 이 캡 부분은 리셉타클(15)로부터 제거하기 위해 삽입물(11)의 회전을 용이하게 하는 정사각형 또는 다른 다면체 형상인 것이 바람직하다. 리셉타클(15)는 일반적으로 한쪽 단부가 밀폐된 관 모양이고, 캡(14)와 접촉할 때까지 삽입물을 수용하기에 충분한 길이를 가진다. 리셉타클(15)의 내경 및 밀봉 리지(13a)를 갖는 플러그(13)의 외경은 삽입물(11)이 리셉타클 밖으로 빠져나오는 것을 방지하고, 캡(14)상에 합리적인 힘을 가하여 삽입물을 제거할 동안 리셉타클 속으로 오염 물질이 통행하는 것을 방지하기에 충분한 활주 밀봉을 제공하도록 선택한다.

제3도에는 음경 삽입물(20)이 남성 요도 내에 수용되도록 채용된 샤프트 부분(22) 및 구두 및 더 많은 약제 전달 표면이 요구될 경우, 음경의 샤프트의 일부분(17)을 에워싸도록 채용된 관상 캡 형태의 단부(23)으로 이루어지는 본 발명의 또다른 실시 태양이 나타나 있다. 삽입물(20)의 신체 접촉 표면에는 제1도에 관해 설명한 것과 유사한 약제 함유 코우팅(2)가 제공도어 있으며, 이 토우팅은 샤프트(22) 및 필요한 경우 단부(23) 내부의 다른 부분에 도포한다. 요도를 직접 통과할 때 얻을 수 있는 것보다 더 큰 투여 속도를 필요로 하는 덜 강력한 약제와 관련해서는 제3도의 실시 태양을 사용할 수 있다. 따라서, 귀두 및 음경의 샤프트와 접촉하는 코우팅(24)부분은 경요도 투여 이외에 음경의 피부를 집접 통과 하는 약제의 투여를 제공할 수도 있다.

사용시, 이 장치는 요도(16)내에 삽입되어 음경(17)의 피부와 접촉하며 모든 약제가 코우팅(14)로부터 방출될 때까지 그 자리에서 유지될 것이다. 제3도에서, 수축성이고 통상 탄성인 밴드(18)은 음경을 수축시키고 그로부터 혈액의 흐름을 방지하기 위해 삽입물(20)이 제자리에 존재하는 동안 음경(17)의 기부(基部)둘레에 도포된다. 또한, 이 수축성 밴드는 제1,2,4 및 5도의 실시태양에 대해서도 사용될 수 있다. 그것은 발기부전증의 경우에는 혈액이 해면체로부터 흐르는 것을 방지하여 발기의 유지를 돕는데 유용하며, 페홰 증후군에는 소염제가 연장된 기간동안 해면체에 잔류도게 하는데 유용하다. 이 수축성 밴드는 음경으로부터 혈액의 흐름을 지체시키보다는 오히려 증진시키는 것이 요구도는 지속발기증을 치료하는데 본 발명의 장치를 사용하는 경우에는 보통 사용되지 않는다. 제4 및 5도에는 약제가 삽입기 샤프트 상의 코우팅물로서보다는 오히려 상기 설명한 유형의 연고, 페이스트, 좌약, 크림 또는 겔 형 제제 중에 함유될 때 사용하기 위한 본 발명의 또다른 실시태양이 나타나 있다. 이 투여 삽입기/리셉타클(25)는 하쪽

단부가 밀폐되어 있는 리셉타클(26) 및 다른 한쪽 단부에 있는 수용 삽입기(27)로 이루어져 있다. 리셉타클(26)은 실린더형일 수도 있으나, 삽입기(27)로 이루어져 있다. 리셉타클(26)은 실린더형일 수도 있으나, 삽입기(27) 상의 코우팅이 부주의하게 제거되는 것을 방지하기 위해 삽입기(27)의 외부와 리셉타클(26)의 내부 사이에 많은 간격을 유지할 필요는 없기 때문에 타원형 또는 직사각형과 같은 더 많은 부피 효율이 있는 평평한 배치로 리셉타클(26)을 형성하는 것이 바람직하다. 삽입기(27)는 제1 및 2도에 나타낸 삽입기와 유사한 외부 형상을 가지지만 플런저(plunger)(30)의 피스톤 부분(29), 및 피스톤(29)의 끝과 보어 사이에 형성된 공동내에 누출되지 않고 잔류할 수 있기에 충분한 점도를 갖는 연고, 페이스트, 좌약, 크림 또는 겔 형태의 약제 함유 투여량(31)을 수용하는 종방향 보어가 제공된 샤프트 부분(28)으로 이루어져 있다.

바람직하게는, 가장 단순한 형태로서, 소정의 힘이 인가될 때까지 샤프트 부분(28)에 대하 플런저(30)의 상대적인 운동에 견디는 파쇄성 비드 또는 본드일 수 있는 플런저(30)의 의도되지 않은 운동을 방지하기 위하 수단이 제공되어 있다. 제4 및 5도에는 샤프트 부분(28)이 리셉타클(26)의 내부와 활주 밀봉을 형성하도록 배치도니 플러그 부분(32)로 종결된 더 실제적인 수단이 예시되어 있다. 이 플러그 부분(32)는 플런저(30)이 제1 위치에 있을 때에는 플런저(30)을 수용하고 플런저(30)이 제2 위치에 있을때는 플런저(30)을 수용할 수 없도록 배치되어 있으며, 삽입기로부터 로드(31)을 완전히 이동시키기에 충분한 거리에 대해 피스톤(29)의 이동을 가능케 하기에 충분한 깊이를 갖는 저장 수단(34)가 제공된 캡 부분(33)으로 종결된다. 제4 및 5도에서, 저장소(34)는 캡(33)을 가로지르는 슬랏(Slot)으로 나타나 있다. 플런저(30)은 슬랏(34)를 횡단하여 장착되며, 파쇄성 본드(35)에 의해 제1 위치에 유지된다. 마찬가지로, 캡(33)도 유사하 파쇄성 본드(36)에 의해 리셉타클(26)에 밀봉되어 있다. 이 파쇄성 본드는, 예를 들면, 접착 결합법, 열 또는 음파 용접법 또는 몇몇 형태의 수축 랩 물질 도포법을 포함하는 적당한 기술에 의해 형성될 수 있다.

이러한 배치는 약제 투여량(31)의 양을 정확하게 조절함과 동시에 자동적으로 충전시키는데 쉽게 적응시킬 수 있고, 원하는 적용 부위에 원하는 양의 약품의 실제적인 투여를 제공한다.

사용하기 전, 장치는 파쇄성 밀봉(35)에 의한 투여량(31)의 부주의한 이동 및 파쇄성 밀봉(36)에 의한 삽입기의 부주의한 제거로부터 보호된다. 사용시, 파쇄성 밀봉(35)는 플런저(30)을 그의 제1위치로부터 저장소(34)와 일렬로 정돈되는 제2 위치로 회전시킴으로써 부서질 것이고, 파쇄성 밀봉(36)은 리셉타클(26)으로부터 삽입기(27)을 제거하기 위해 부서질 것이다. 이어서, 이 삽입기를 플러그(32)의 깊이까지 요도 내에 위치시키고, 요도 내의 원하는 시용 지점에 약품 로드(31)을 완전히 분출시키도록 플런저(30)은 저장소(34) 내로 억압될 것이다. 이어서, 삽입기(27)은 투여량(31)을 요도 내에 남겨둔 체 제거될 것이다.

삽입기/리셉타클(25)를 형성하는데 사용되는 물질은, 예를 들면, 제1 및 2도의 장치를 제작하는데 사용될 수 있는 물질과 동일하고, 이물질이 열가소성인 경우, 파쇄성 본드(35) 및 (36)은 음파 융합 기술에 의해 형성하는 것이 바람직하다.

제 4 및 5도에 나타낸 배치가 바람직한 배치일지라도, 다른 삽입기/리셉타클 배치가 사용될 수 있으며, 삽입기로부터 요도 내의 소정 깊이에 소정량의 약품을 도입시킬 수 있는 메칸즘이면 어떠한 것이든 본 발명에 사용하는데 적당하다. 본 발명의 다른 장치와 마차가지로, 투여량(31) 중의 약제는 1종 이상의 약품일수 있다. 그러나, 원하는 치료 효과를 얻기 위해 약품의 배합이 요구되는 경우에는 각 독립적인 약품의 개별적인 투여량을 연속적으로 투여할 수도 있고, 각 투여량은 원하는 효과를 낳도록 내과 의사 및(또는_ 환자에 의해 적정화될 수 있다.

본 발명의 실시태양은 멸균 조건하에서 제조함으로써 제조후 멸균화의 필요성을 제거하거나 또는 비(非)멸균 조건하에서 제조한 후 방사선 멸균법과 같은 적당하 기술로 멸균시킬수 있다.

본 발명의 음경 삽입물 및 주입기는 성형법, 압출법, 열형성법, 침지 코우팅법, 분사 코우팅법, 열 용융 코우팅법 및 용매 증발법을 포함하는 당업계에 공지된 대표적인 플라스틱 성형법 및 코우팅법 및 용매 증발법에 의해 제조될 수 있다. 비록 제1도의 표본적인 장치가 외단부를 평평하게 하고 내단부를 무디게 하기 위해 수(手) 작업으로 뜨거운 플레이트 상에서 제1도의 배치로 열 성형되는 EVA 막대기로부터 제조되었지만, 제2 및 4도의 실시태양을 구성하는 성분들은 종래의 사출 성형 장치로 대량 생산되었다.

코우팅을 필요로 하는 주형 부품들은 적당한 방법에 의해 코우팅시킬 수 있다. 조의 온도 및 점도, 및 코우팅될 물품의 조에서의 체류 시간을 조절하는 침지 코우팅법은 정밀도를 추가하기 위해 고기 청소법과 결합해서, 본 발명의 요구조건 내에서 매우 재생가능한 코우팅 생성할 수 있다. 휘발성 담체 중의 약제/부산제의 용액 또는 현탁액의 기기(己知)의 부피를 더운 공기 스트림 존재하에 샤프트 상으로 침착시키는 것도 기지 부피의 약제 함유 용융액을 차가운 삽입기 샤프트에 도포하는 것과 마찬가지로 재생가능한 방법으로 코우팅을 제공한다.

PEG 기재 코우팅 제제는 냉장고 또는 주위 온도에서는 고체이지만 체온 이하에서 용융되어, 윤활 특성을 가지고, 요도내에서 용해되어 분산된 활성 약품의 신속한 흡수를 가능하게 하기 때문에, 본 발명에 특히 적당하다. 70℃에서 REG1450 및 PEG400의 50-50 블렌드의 점도는 1회의 침지 후 길이 10cm, 직경 3.5mm의 EVA 막대 상에 약 100mg의 침지 혼합물이 재생가능하게 남아있는 정도이다.

PEG들의 분자량 및(또는) 그들의 비 및(또는)조의 온도를 변화시킴으로써, 조의 점도 및 생성되는 코우팅의 중량을 조정할 수 있다. 예를 들면, PEG 600 및 PEG 1000 1:2 중량비의 혼합물은 약 32℃의 융점을 가지고, 약 50 내지 80 ℃범위의 조 온도에서 약 50mg의 코우팅을 생성하는 것으로 예상할 수 있다.

PEG 1450은 용융 및 냉각시에 본 발명의 삽입물 상에 평활한 코우팅을 형성하는 실온에서의 플레이크 물질로서 입수가능하다. 60내지 80℃의 조 온도에서, 1호의 침지로 약50mg의 코우팅을 얻을 수 있다.

또다른 예로서, 70℃에서, 2cm의 팁(tip) 상에 침착되는 PEG1450은 약 50mg 과 동일하다. 더 높은 분자량을 가지는 PEG의 더 느린 용해는 제한된 면적 상에 조절된 침착을 허용한다. 이 시스템을 요도 내로

삽입시킬 때, PEG1450의 더 느린 용융은 말단 요도 내의 침착을 최소화시키고 완전히 삽입되는 깊이에서는 최대화시킨다.

분자량이 더 낮은 PEG로부터 형성되는 코우팅은 높은 주위온도가 예상되는 경우에는 냉장 하에 저장할 필요가 있다. 그러나, PEG 1450으로부터 형성된 코우팅은 높은 여름철의 고온에 노출되어 운반되는 경우조차도 물리적으로 안정하였다.

삽입기의 샤프트(12)상에 원하는 코우팅을 형성하기 위한 또다른 접근 방법은 휘발성 용매 중의 약제 및 분산제 용액 또는 현탁액 기지량을 마이크로피펫으로 샤프트(12)상에 도입시키고, 이 샤프트를 따뜻한 공기 스티림 존재 하에서 하향 경사진 위치를 유지시켜서 샤프트로부터 액체가 떨어질 수 있기 전에 용매가 신속하게 증발하게 하는 것이다. 이러한 접근 방법은 약제 및 분산제 모두가 휘발성 담체 중에서 상호 간에 가용성인 경우에 특히 적당하다.

한 예로서, 예를 들면, 프로필렌 글리콜, PEG, 글리세린, PVP 또는 PVA, 히드록시알킬 셀룰로오스 또는 시클로덱스트린과 같은 윤활성 분산제와 함께 PGE_1은, 예를 들면, 약 10㎕과 같은 소량의 알코올 용액이 원하는 투여량의 약제를 함유하도록 하는 농도에서 알코올 중에 분산제 대 약제의 중량비가 1:1 내지 10:1이 되도록 용해시킬 것이다. 소정량의 이 용액은 따뜻한 공기 스트림 존재 하에서 마이크로피펫으로부터 삽입기의 표면 상으로 도입될 것이고, 쉽게 증발하여 원하는 코우팅을 형성할 것이다. 용액의 부피는 중요하지는 않지만, 휘발성 용매의 증발 전에 전혀 누출 없이 샤프트 상에 용매 용액의 비교적 평평한 코우팅을 얻을 수 있도록 삽입물의 크리 및 용액의 점도에 기초하여 선택해야 한다. 약제를 함유하는 용융 PEG_1도 단일 또는 다수의 약품의 재생 가능한 투여를 제공하기 위해, 이와 유사한 방법에 의해 마이크로피펫으로부터 차가운 삽입기 샤프트 상으로 도입할 수 있다.

바람직하게는, 코우팅의 총 중량은 윤활 특성의 유지와 일관되는 범위에서 최소화하여야 하고, 코우팅의 중량이 50mg 미만인 것이 바람직하다. 제형이, 예를 들면, 용액, 분산액, 연고, 페이, 겔 또는 좌약 형태인 경우에도 이와 유사한 양이 기대된다. 약 50 내지 100mg 수준에서, 약제 함유 물질을 수용하고 약제를 쉽게 흡수할 수 있는 요도의 능력은 코우팅 물질이 약간 누출되는 것이 관찰되었을 때 도달되는 것처럼 보인다.

일단 약제 함유 투약 또는 코우팅의 중량을 선택하면, 담체 중의 약제 농도는 제형 또는 코우팅 내에 원하는 총 투여량을 제공하도록 적절히 선택될 것이다.

PGE_1의 단위 투여량은 약10내지 1000㎍ 범위이고, 바람직하게는 50내지 500㎍이며, 파파베린의 단위 투여량은 1 내지 20㎎ 범위이고, 펜톨아민, 프라조신 및 독사조신의 단위 투여량은 일 투여량 당 약 50 내지 1000㎍ 범위이며, 바람직하게는 100내지 400㎍이다. PGE_1 및 A-차단제와 같은 2종 이상의 약품배합물은 발기 효과를 나타내는데 상승작용을 하므로, 두 약품의 더 낮은 투여량으로도 효능을 얻을 수 있게 하는 것으로 관찰되었다.

약제가 약품의 배합물인 경우, 이들은 모두 하나의 제형에 함유시킬 수 있다. 그러나 약제가 1종 이사의 약품으로 이루어지는 경우에는, 단지 1종의 약품을 함유하는 제형으로서 각 약품을 연속적으로 투여하는 것이 바람직할 것이다. 어떠한 의학적 경로로던지 최저 유효 투여량을 사용하는 것이 보통 바람직하며, 본 발명의 제형은 여러 가지의 증가된 투여량으로 제공될 것이라 예상된다. 초기에, 환자는 최저 투여량을 사용하고, 원하는 효과를 얻을 때까지 반복 투여함으로써 자신에게 유효한 투여량을 적정화할 것이다. 이 후, 환자는 결정된 높은 투여량에 근접하는 증가된 유효 투여량을 선택하거나 또는 더 낮은 투여량을 수회 연속 사용할 수 있다. 이하, 본 발명의 실시예를 제공한다.

[실시예 1]

3.5㎜ EVA(VA함량=28%)막대를, 고온 플레이트 상에서 두께 약 4㎜ 및 직경 1㎝의 헤드 부분 및 무딘 구형 팁이 제공된 길이 약 10㎝의 샤프트를 갖는 삽입물로 성형하였다. PEG 1450 및 PEG 400의 중량비 50-50-의 블랜드 및 코우팅100mg 속에 원하는 농도에 도달하기에 충분한 약제로 이루어지는 침지조를 제조하고 7℃까지 가열시켰다. 헤드에 의해 매달린 삽입물을 침지조 중에 침지시켜 제거하였다.

이와 같이 하여 얻은 코웡의 총 중량은 약 100mg이었다. 약 50㎍ PGE_1을 함유하는 코우팅을 갖는 삽입물 9개 및 약 50㎍의 PGE_1 및 100㎍의 프라조신 히드로클로라이드를 함유하는 코우팅을 갖는 삽입물 9개를 제조하였다. 발기부전증 지원자가 사용하는 경우, 최소의 발기를 성취하기 위해서는 50㎍의 PGE_1을 4회 투여할 필요가 있었다. PGE_1 및 프라조신을 배합한 투여 형태는 더 짧은 기간 내에 그 단위의 더 낮은 총 투여량으로 정상 및 발기부전증 지원자 모두에게 더 강한 발기를 제공하였다. 프라조신 히드로클로라이드를 사용하는 장치를 사용한 정상적인 지원자에게서는 요도에서의 경미한 소성 감각이 관찰되었지만 발기부전증 환자에게서는 관찰되지 않았다. 히드로클로라이드가 아니라 프라조신의 염기 형태를 사용하는 경우에는 이러한 감각을 제거할 수 있었다.

[실시예 2]

길이 약 10㎝, 직경 3㎜의 EVA(VA 함량 : 24%)막대를 뜨거운 플레이트 상에서 수작업에 의해 한쪽 단부를 무디고 둥글게 하고 다른 한쪽 단부는 평평하게 하였다. 95%에탄올 9g, 프로필렌 글리콜1g, 히드록시프로릴 셀룰로오스0.2g, 및 PGE_1 2㎎으로 이루어지는 겔상 수성 코우팅 제제를 제조하고, 막대의 샤프트 상의 총 적재량이 약 500mg이 될 때까지 침지 코우팅시켰다. 코우팅된 막대 중에 잔류하는 에탄올이 증발하도록 방치하였다. PGE_1의 적재량은 약 200㎍/단위로 평가되었다. 총 PGE_1 40㎍을 투여하기 위해, 요도 내로 2개의 막대를 연속적으로 삽입시킨 후 정상적인 환자에게서는 10분 내에 음경 발기가 일어났다.

[실시예 3]

둥근 팁 및 평평한 헤드를 갖는 길이 약 10cm, 직경 3.5mm의 EVA(VA 함량=28%) 막대를 약 32℃의 융점을 갖는 PEG 블렌드(PEG 600 : PEG 1000=1 : 2) 중에서 프라조신 염기 500㎍으로 코우팅시켰다. 남성 요도내 삽입 후 수 분내에 최초 발기진지를 일으키고, 최대 효과는 약 15분 내에 얻어져야 했다. 효과의 강도 및 지속은 발기부전이 신경학적 결함에 기인하는 정상 혈관계를 갖는 환자에게서 더 클 것이다. 현저한 혈관 손상이 있는 경우에는, 1회 약품은 추가의 투여량 또는 혼합 약제의 사용을 요구하는 불완전한 작용을 가질 수 있다.

[실시예 4]

실시예 3에서와 같이 배치된 음경 삽입물을 실시예 3에 기재된 PEG 혼합물중의 PGE_1 20㎍ 및 독사조신 히드로클로라이드 20 ㎍의 혼합물로 코우팅시켰다. 비교적 심한 혈관 결함이 있는 환자는 수분 내에 이 투여로부터 발기 반응을 얻어야 하고 약 30분 동안 지속되어야 한다.

[실시예 5]

실시예 3에서와 같이 배치된 음경 삽입물을 실시예 3의 PEG 혼합물 약 50mg중의 페닐에프린 100㎍ 또는 실시예 3의 PEG 혼합물 중에 함유된 아드레날린 약 100㎍으로 코우팅시켰다. 이와 같이 하여 제작된 삽입물을 약물학적 원인 또는 다른 원인으로 인한 지속발기증 환자의 요도내로 삽입하였다. 약 5 내지 10분 내에 발기진지를 얻지못하는 경우에는, 발기진지가 일어날 때까지 약 10분 간격으로 반복해서 시용시킬 것이다. 균형 잡힌 순환이 재확립되었을 때는 전체적인 과다 투여를 방지하기 위해 이와 같은 방법으로 소량의 증가된 투여량을 투여하였다.

[실시예 6]

실시예 3에서와 같이 배치된 음경 삽입물을 실시예 3의 PEG 혼합물 약 50mg 및 분자량 약 2000 내지 8000 범위의 PEG 50mg 중의 트리암시놀론 아세토나이드 100㎍으로 또는 실시예 3의 PEG 혼합물 약 50mg 및 분자량 2000 내지 8000 범위의 PEG 50mg 중의 플루오시노나이드 50㎍으로 코우팅시켰다. 이 삽입물을 페로니병 환자의 요도내에 매일 삽입시키고, 해면체에 치료적 국부 농도의 스테로이드를 제공하기 위해 약 20분 동안 요도 내에 잔류하도록 하였다. 이 방법은 치료제가 교정하고자 하는 섬유증 진행을 자극시킬 수 있는 소염제의 국부 주사와 관련되는 외상을 제거하였다. 단일 투여량에 의한 치료 기간 후 개선점이 관찰되지 않으면, 유효한 투여 수준이 확립될 때까지 각각 20분 동안 수회의 투여량을 사용할 수 있다.

[실시예 7]

제1도에서와 같은 음경 삽입물을 1%의 PEG_1을 함유하는 70℃ 온도의 PEG 1450의 혼합물로 코우팅시켰다. 이 용액속에 깊이 2cm까지 침지함으로써 말단 2cm 상에 총질량 50mg이 잔류하고, 500㎍의 PGE_1을 함유하였다. 침지 시간은 약1초였고, 냉각 시간은 약 20℃의 실온에서 3분이었다.

이 시스템은 워싱톤 D.C.의 여름철 온도에 노출되어 운반되는 경우에도 안정하였고, 약 5 내지 10초 동안 서서히 삽입시키는 경우 삽입시 적당한 윤활성을 제공하였다. 완전히 삽입한 후 약 30초가 지났을 때, 이 시스템을 10초 동안 서서히 제거하였다. 이 과정 후에 전체 코우팅물은 요도내에 배출되어 있었다. 정상 남성의 경우 약 15분 후에 발기를 얻었다.

[실시예 8]

플러그 단부에서 약 3mm의 직경 내지 팁 단부에서 약 2.5mm의 테이퍼를 갖는 길이 약 3cm의 샤프트 부분(12)를 제공한 제2도에서와 같이 배치시킨 음경 삽입물을 폴리옥시메틸렌 폴리머로부터 사출 성형시켰다. 윤활제/분산제로서 PGE_1을 동일한 중량의 프로필렌 글리콜과 함께 용액 10㎍당 PGE_1 400㎍ 의 농도로 에틸 알코올에 용해시켰다. 이 용액 10를 알코올을 제거하고 합입물의 샤프트상 분산제 중의 PGE_1의 얇은 코우팅을 제공하기 위해 따뜻한 유동 공기의 존재하에서 마이크로피펫을 이용하여 수직 방향에서 약 45° 경사진 삽입물의 샤프트 부분 상으로 분배시켰다. 이어서 삽입물을 그의 리셉타클 속에 놓았다. 삽입물을 요도 내로 삽입시키고, 격렬하게 회전 및 왕복운동시켜서 약 20초 동안 삽입물의 표면으로부터 PGE_1을 닦아냈다. 두명의 다른 환자가 유사한 이식기를 사용하여, 약 10분 이내에 기능적 발기를 얻었고, 약 30분 동안 지속되었다. 습기 존재하에서 PGE_1의 불안정성으로 인해, 이 제품은 비교적 적은 저장 수명을 보여 주었다. 따라서, 낮은 습도 또는 질소 환경에서 이 장치를 제조 및 보관하는 것이 바람직할 것이다.

[실시예 9]

알프로스타딜(PGE_1) 약품을 감마형 시클로덱스트린과 알프로스타딜 1부 대 시클로덱스트란 4부의 비율로 혼합시킨 것을 제외하고는 실시예 8에 기재된 바와 같이 음경 삽입물을 제조하였다. 이 제품은 실시예 8의 제품보다 더 오랜 저장 수명을 가질 수 있었다.

[실시예 10]

발기부전증이 당뇨병, 후관상성 바이패쓰(혈관 부전증) 및 후근치적(後根治的) 전립선 절제 수술과 관련되는 발기부전증 남성, 정상 노년 남성 및 정상적으로 건강한 남성에 대해서 여러 가지 혈관활성 약품 및 그 혼합물을 사용하여 제1 및 2도에 나타낸 바와 같이 배치된 삽입물을 평가하였다. 모든 경우에, 비록 투여량, 제제 및 환경에 좌우되어 발기의 강도 및 지속 기간의 변화가 관찰될지라도, 환자들은 양성적으로 반응하였다. 사용된 시스템을 회수하여 분석한 결과, 잔류하는 약품 적재량이 0 내지 50 %임을 알 수 있었으며, 이는 삽입기 사용에 있어서 도포 기술이 중요하다는 것을 나타낸다. 삽입기로부터 약품을 실질적으로 완전히 제거하는 것과 관련되는 바람직한 삽입 기술은 5 내지 10초 동안 최대 깊이까지 서서히 삽입시키고, 이어서 약 20초 동안 요도와 삽입기 샤프트 사이의 밀접한 접촉을 유지하기 위해 음

경 상에 가압하면서 약 2 내지 3㎝ 길이에 걸쳐서 삽입기를 왕복 운동 및 회전시키고, 이어서 음경 상에 가압하면서 삽입기를 서서히 제거하는 것을 포함한다. 이 기술은 삽입기 표면을 깨끗하게 닦아내는데 효과적이고, 실질적으로 완전한 약제 전달을 제공했다.

[실시예 11]

플러그 단부에서 약 3㎜ 직경 내지 1.5㎜의 중앙 보어가 제공된 팁 단부에서 약 2.5㎜의 테이퍼를 갖는 길이 약 3㎝의 샤프트 부분을 제공하기 위해 제4도에서와 같이 배치시킨 삽입기를 사출 성형시켰다. 팁에 1.5㎜ 길이의 공동을 남기는 깊이까지 중앙 보어내로 플런저를 삽입시켰다. 삽입기를 역전시키고, 알프로스타딜 400㎍을 함유하는 용융 PEG 1450을 공동 내로 붓고, 고형화시켰다. 고형화시에, 중량이 2.9㎍이고 약 15 중량%의 알프로스타딜을 함유하는 좌약을 형성하였다. 다른 한편, 알프로스타딜 400㎍을 함유하는 고체 PEG 1450의 길이 1.5㎜ 실린더형의 좌약을 플런저를 1.5㎜ 보어로 도입시킬 때 삽입기의 팁으로 이동시키거나 또는 샤프트의 팁에 도입시킬 수 있다. 이 삽입기는 폴리프로필렌으로부터 성형하였다. 이어서, 삽입기를 폴리프로필렌 리셉타클 내에 놓고, 삽입기의 플러그 부분과 리셉타클 사이 및 캡 중의 슬랏에 대하여 횡방향으로 장착된 플런저 사이에 음파 본드를 형성하였다. 이어서, 이 장치를 방사선 멸균 처리하였다. 사용시, 플런저와 캡 및 캡과 리셉타클 사이의 본드가 부서져서 삽입기 조립체가 리셉타클로부터 제거될 것이고, 플런저는 캡의 슬랏과 일렬로 정돈되어 회전할 것이며, 삽입기의 샤프트는 플러그의 시부까지 음경 내에 삽입될 것이고, 플런저는 요도 내로 약제 로드를 주입하기 위해 슬랏 내로 압축될 것이다. 이어서 이 장치는 제거될 것이다.

본 발명을 일반적으로 설명하였으므로, 다음 특허 청구 범위에 의해서만 제한되는 본 발명의 범위에서 벗어나지 않는 여러 변경이 당업계의 숙견자에게는 명백해질 것이다.

(57) 청구의 범위

청구항 1

a) 남성 환자의 요도 내로 삽입될 수 있는 직경 2 내지 12㎝의 샤프트(2; 12; 22; 28), b) 요도에 삽입되기 전에 상기 샤프트 위에 또는 그 중에 보유되는 발기 기능장애 치료용 치료제의 치료량을 포함하는 조성물, 및 c) 샤프트의 요도 내로의 삽입시에, 실질적으로 귀두의 표피 특성 변화가 완료되는 지점을 지나서 조성물이 요도내 부위로 전달되도록, 상기 샤프트 및 상기 조성물이 배치 및 배열되어 있음을 특징으로 하는 발기 기능장애 치료용 제형 (1; 10; 20; 25).

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 조성물이 치료제를 위한 분산제를 더 포함하는 것인 제형.

청구항 3

제1항 또는 2항에 있어서, 조성물의 총량이 100㎎을 초과하지 않는 것인 제형.

청구항 4

제3항에 있어서, 조성물이 총량이 50㎎을 초과하지 않는 것인 제형.

청구항 5

제1항 또는 2항에 있어서, 사용시 요도 내로 삽입되는 둥글고 무딘 단부가 샤프트에 제공된 제형.

청구항 6

제1항 또는 2항에 있어서, 요도 내로의 투약의 완전 삽입을 방지하기 위해, 상기 샤프트의 한쪽 단부에 종결부 (3; 13; 23; 32)가 적용되어 있음을 특징으로 하는 제형.

청구항 7

제1항 또는 2항에 있어서, 샤프트 (2; 12; 22; 28) 외표면의 적어도 일부가 조성물로 코우팅된 제형.

청구항 8

제 1항 또는 2항에 있어서, 요도 내로 삽입되는 샤프트 단부 내의 공동에 조성물이 위치하고, 조성물을 공동으로부터 요도로 전달하도록 선택적으로 작동할 수 있는 전달 수단이 제형에 배치된 제형.

청구항 9

제1항 또는 2항에 있어서, 샤프트가 피스톤 (29)을 수용하고 있는 보어를 한정하고, 보어 중에 조성물이 보유되어 있어서, 샤프트가 요도 내로 삽입될 때 보어 중에서 피스톤이 활주하여 조성물을 요도로 밀어낼 수 있는 제형.

청구항 10

제2항에 있어서, 분산제가, PEG, 프로필렌 글리콜, 글리세린, 폴리비닐 프롤리돈(PVP), 폴리비닐 알콜(PVA) 또는 히드록시 알킬 셀룰로오스로 이루어지는 군에서 선택되는 것인 제형.

청구항 11

제2항에 있어서, 분산제가, 조성물로 하여금 주변 온도에서는 고체이다가 요도에 전달되었을 때는 용융될 수 있도록 하는 분자량을 갖는 PEG인 제형.

청구항 12

제1항 또는 2항에 있어서, 조성물이 치료제를 위한 요도 투과 증진제를 더 함유하는 것인 제형.

청구항 13

제12항에 있어서, 상기 요도 투과 증진제가 글리콜 모노라우레이트 및 폴리에틸렌 글리콜 모노라우레이트로 이루어지는 군에서 선택되는 것인 제형.

청구항 14

제1항 또는 2항에 있어서, 치료제가 혈관수축제, 혈관확장제 또는 소염제인 제형.

청구항 15

제1항 또는 2항에 있어서, 치료제가 질산염, 장기 및 단기 활성 A-차단제, 칼슘 차단제, 맥각 알칼로이드, 클로르프로마진, 할로페리돌, 요힘빈, 천연 및 합성 혈관활성 프로스타글란딘 및 그의 동족체, 혈관활성 장 펩티드, 도파민 동근, 오피오이드 길항근 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군에서 선택되는 것인 제형.

청구항 16

제1항 또는 2항에 있어서, 치료제가 PGE1, 파파베린, 펜톨아민, 프라조신, 독사조신 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군에서 선택되는 것인 제형.

청구항 17

제1항 또는 2항에 있어서, 치료제가 A-동근, B-차단제 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군에서 선택되는 것인 제형.

청구항 18

제1항 또는 2항에 있어서, 약제가 발기부전증, 지속발기증 및(또는) 페로니 증후군 치료용 약제로 이루어지는 군에서 선택되는 것인 제형.

청구항 19

제1항 또는 2항에 있어서, 치료제가 요도를 투과할 수 있고, 해면체로 공급되는 혈액으로 진입하는 것인 제형.

청구항 20

제1항 또는 2항에 있어서, 치료제가 약 10 내지 1000㎍ 의 PGE1, 약 1 내지 20㎎ 의 파파베린, 약 50 내지 1000㎍의 펜톨아민, 약 50 내지 1000㎍의 프라조신, 약 50 내지 1000㎍의 독사조신 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군에서 선택되는 것인 제형.

청구항 21

제1항 또는 2항에 있어서, 치료제가 PGE1인 것인 제형.

청구항 22

제1항 또는 2항에 있어서, 치료제가 PGE1 및 α-차단제의 혼합물인것인 제형.

청구항 23

제22항에 있어서, α-차단제가 프라조신인 것인 제형.

청구항 24

상기 항 중 어느 한 항에 따른 제형, 및 이를 위한 리셉타클(receptacle)(15)로 이루어지는 어셈블리에 있어서, 리셉타클은 샤프트 (2; 12; 22; 28)를 수용할 수 있고, 제형에는 리셉타클의 단부에 끼워맞출 수 있는 플러그부분(13)이 제공된 어셈블리.

청구항 25

제24항에 있어서, 플러그 부분(13)에 리셉타클 (15)의 단부와 활주 밀봉할 수 있는 활주 밀봉 수단(13a)이 제공된 어세블리.

청구항 26

1종 이상의 혈관확장제 및 분산제로 이루어지는 경요도 투여를 통한 발기 기능장애 치료용 조성물에 있어서, 조성물이 냉장 또는 주변 온도에서는 고체이고, 요도 내에서는 용해, 용융 또는 생체부식되어 상기 혈관확장제를 방출하는 좌약 형태임을 특징으로 하는 조성물.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 혈관확장제가 질산염, 장기 및 단기 활성 A-차단제, 칼슘 차단제, 맥각 알칼로이드, 클로르프로마신, 할로페리돌, 요힘빈, 천연 및 합성 혈관활성 프로스타글란딘 및 그의 동족체, 혈관활성 장 펩티드, 도파민 동근, 오피오이드 길항근 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군에서 선택되는 것인

조성물.

청구항 28

제26항 또는 27항에 있어서, 상기 혈관확장제가 약 10 내지 1000㎍의 혈관확장 프로스타글란딘, 약 1 내지 20mg 파파베린, 약 50 내지 1000㎍의 펜톨아민, 약 50 내지 1000㎍의 프라조신, 약 50 내지 1000㎍의 독사조신 및 이들의 혼합물로 이루어지는 군에서 선택되는 것인 조성물.

청구항 29

제27항에 있어서, 상기 혈관확장제가 혈관활성 프로스타글란딘 및 α-차단제로 이루어진 군에서 선택되는 것인 조성물.

청구항 30

제28항에 있어서, 알프로스타딜 및 프라조신의 혼합물로 이루어지는 조성물.

청구항 31

제26항 또는 27항에 있어서, 상기 좌약의 중량이 100mg 미만인 조성물.

청구항 32

제26항 또는 27항에 있어서, 상기 좌약의 중량이 50mg 미만인 조성물.

청구항 33

제 26항 또는 27항에 있어서, 상기 분산제가 폴리에틸렌 글리콜 및 프로필렌 글리콜로 이루어지는 군에서 선택된 것인 조성물.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 분산제가 분자량 1450의 폴리에틸렌 글리콜인 조성물.

청구항 35

제33항에 있어서, 상기 분산제가 분자량 400 내지 1450 범위의 폴리에틸렌 글리콜의 혼합물로 이루어지는 폴리에틸렌 글리콜인 조성물.

청구항 36

혈관활성 프로스타글란딘 및 프라조신으로 이루어지는 경요도 투여를 통한 발기 기능장애 치료용 조성물.

청구항 37

제36항에 있어서, 분산제를 더 포함하는 조성물.

청구항 38

제37항에 있어서, 상기 분산제가 폴리에틸렌 글리콜인 조성물.

청구항 39

제36항 또는 37항에 있어서, 상기 혈관활성 프로스타글란딘이 프로스타글란딘 E1이고, 양이 100mg 이하인 상기 조성물이 약 10 내지 1000㎍의 프로스타글란딘 E1 및 약 50 내지 100㎍의 프라조신을 함유하는 것을 특징으로 하는 조성물.

청구항 40

제36항 또는 37항에 있어서, 좌약 형태인 조성물.

청구항 41

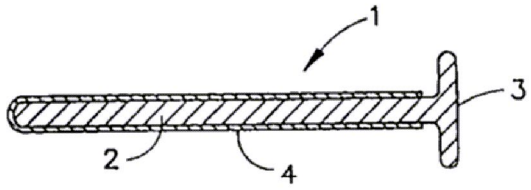
제40항에 있어서, 상기 좌약의 중량이 약 100mg 이하인 조성물.

청구항 42

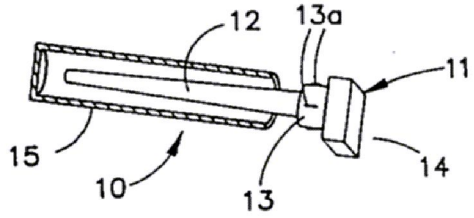
제 41항에 있어서, 상기 좌약의 중량이 약 50mg 이하인 조성물.

도면

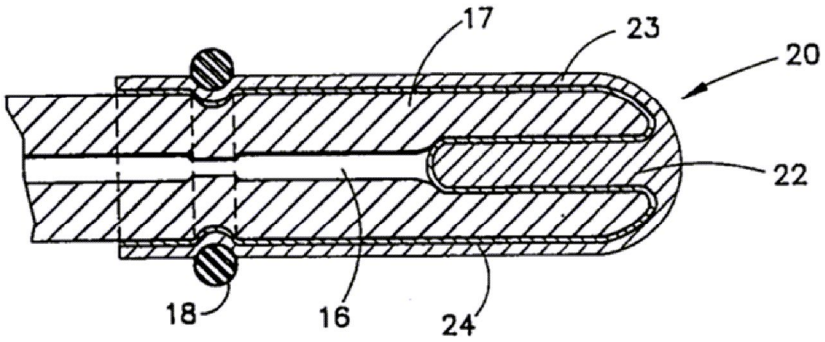
도면1



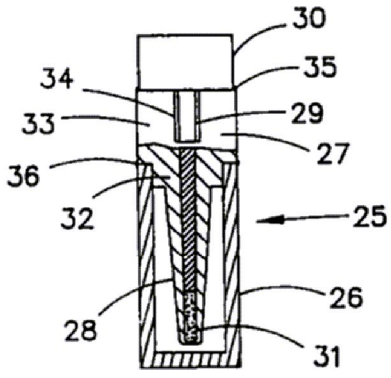
도면2



도면3



도면4



도면5

