



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2016-0033220
(43) 공개일자 2016년03월25일

(51) 국제특허분류(Int. C1.)	(71) 출원인
<i>A61K 38/11</i> (2006.01) <i>A61K 31/426</i> (2006.01)	알리간, 인코포레이티드
<i>A61K 45/06</i> (2006.01) <i>A61K 47/08</i> (2006.01)	미합중국92612
<i>A61K 9/00</i> (2006.01)	캘리포니아알바인두폰트드라이브2525
(52) CPC특허분류	(72) 발명자
<i>A61K 38/11</i> (2013.01)	페인, 시모어 에이치.
<i>A61K 31/426</i> (2013.01)	미합중국 코네티컷주 06840, 뉴 케이년, 카누 힐 로드 476
(21) 출원번호 10-2016-7004515	혜르슈코비츠, 사무엘
(22) 출원일자(국제) 2014년07월23일	미합중국 뉴욕주 11201, 브루클린, 월로우 스트리 트 122
심사청구일자 없음	
(85) 번역문제출일자 2016년02월22일	(74) 대리인
(86) 국제출원번호 PCT/US2014/047899	최경준
(87) 국제공개번호 WO 2015/013454	
국제공개일자 2015년01월29일	
(30) 우선권주장	
61/857,431 2013년07월23일 미국(US)	

전체 청구항 수 : 총 15 항

(54) 발명의 명칭 베타-3-아드레날린 수용체 작용제와 함께 데스모프레신을 포함하는 방법 및 조성물

(57) 요 약

본 발명은 베타-3-아드레날린 수용체 작용제와 함께 데스모프레신을 사용하는 방법 및 조성물을 제공한다. 본 방법 및 조성물은 야뇨증 및 다른 배뇨 빈도 장애의 치료에 유용하다.

(52) CPC특허분류

A61K 45/06 (2013.01)

A61K 47/08 (2013.01)

A61K 9/0043 (2013.01)

A61K 2300/00 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

약 2 시간 내지 약 8 시간 이하의 간격에 걸쳐 성인 인간 대상체에서 소변보고 싶은 욕구를 억제하는 방법으로서, 그것이 필요한 성인 인간 대상체에게 효과적인, 저용량의 테스모프레신 및 베타-3-아드레날린 수용체 작용제를 투여하는 것을 포함하고, 이로써 상기 둘 모두가 중첩 기간 동안 생리적 활성을 발휘하는, 방법.

청구항 2

청구항 1에 있어서, 상기 방법은 약 4 시간 내지 약 7 시간의 간격에 걸쳐 소변보고 싶은 욕구를 억제하는, 방법.

청구항 3

청구항 1에 있어서, 항이뇨 효과는 약 2 시간 내지 약 6 시간 이하의 간격에 걸쳐 달성되는, 방법.

청구항 4

청구항 1에 있어서, 항이뇨 효과는 약 4 시간 내지 약 7 시간 이하의 간격에 걸쳐 달성되는, 방법.

청구항 5

청구항 1에 있어서, 상기 투여는 10 또는 15 pg/mL를 초과하지 않는 테스모프레신의 혈당 농도를 인간 대상체에서 달성하는, 방법.

청구항 6

청구항 1에 있어서, 상기 투여는 약 0.5 pg/mL 내지 약 5 pg/mL의 범위의 테스모프레신의 혈당 농도를 인간 대상체에서 달성하는, 방법.

청구항 7

청구항 1에 있어서, 상기 투여는 약 0.5 pg/mL 내지 약 2.5 pg/mL의 범위의 테스모프레신의 혈당 농도를 인간 대상체에서 달성하는, 방법.

청구항 8

청구항 1에 있어서, 상기 테스모프레신은 경구 또는 코 점막을 가로질러 경피로, 진피내로, 또는 점막통과로 투여되는, 방법.

청구항 9

청구항 1에 있어서, 상기 테스모프레신은 경피로 또는 진피내로 투여되는, 방법.

청구항 10

청구항 1에 있어서, 상기 테스모프레신은 비강내로 투여되는, 방법.

청구항 11

청구항 1에 있어서, 상기 테스모프레신은 구강 점막을 가로질러 설하로 투여되는, 방법.

청구항 12

청구항 9에 있어서, 상기 테스모프레신은 약 5 ng/시 내지 약 35 ng/시 범위의 유동 속도로 투여되는, 방법.

청구항 13

청구항 9에 있어서, 상기 테스모프레신은 약 5 ng/시 내지 약 15 ng/시 범위의 유동 속도로 투여되는, 방법.

청구항 14

청구항 1에 있어서, 상기 베타-3-아드레날린 수용체 작용제는 암비베그론, 파소베그론, 미라베그론, 리토베그론, 솔라베그론, BRL-37344, CL-316,243, GS-332, KRP-204, L-796568, 또는 그것의 약제학적으로 허용 가능한 염인, 방법.

청구항 15

청구항 1에 있어서, 상기 베타-3-아드레날린 수용체 작용제는 미라베그론인, 방법.

발명의 설명**기술 분야****발명의 분야**

[0001] 본 발명은 베타-3-아드레날린 수용체 작용제와 함께 데스모프레신을 사용하는 방법 및 조성물을 제공한다. 본 방법 및 조성물은 야뇨증 및 다른 빈뇨 장애의 치료에 유용하다.

배경기술**배경**

[0004] 야뇨증 및 다른 빈뇨 장애는 인간 집단의 상당 부분에서 발생한다. 야뇨증을 갖는 환자는 야간에 소변을 보려 일어나야 할 필요성 때문에 수면의 중단을 경험한다. 과민성 방광을 겪고 있는 환자는 종종 절박 요실금, 배뇨 절박 및 높은 빈뇨를 경험한다. 과민성 방광은 방광의 충만기 동안 방광 (배뇨근)의 근육층을 형성하는 평활근 섬유 다발의 조절되지 않는 수축에 의해 야기될 수 있으며, 노인에게 더 많이 발생한다.

[0005] 야뇨증 및 다른 빈뇨 장애를 치료하기 위한 조성물 및 방법이 기재되었다. 예를 들면, 미국 특허 번호 7,579,321; 7,799,761; 및 8,143,225는 저투여량의 데스모프레신을 사용하는 약제학적 조성물 및 방법을 기재한다. 미국 특허 출원 공개 US 2009/0042970은, 예를 들면, 데스모프레신의 경피 투여를 사용하여 야뇨증 및 다른 빈뇨 장애를 치료하는 것을 기재한다. 또한, 미국 특허 출원 공개 US 2012/0015880은, 예를 들면, 데스모프레신의 비강내 투여를 사용하여 야뇨증 및 다른 빈뇨 장애를 치료하는 것을 기재한다.

[0006] 데스모프레신을 사용하여 야뇨증 및 다른 빈뇨 장애를 치료하는데 있어서의 난제 중 하나는 데스모프레신의 치료적이지만 비독성인 혈장 농도를 달성하는 것이다. 너무 많은 데스모프레신 용량을 투여하면 잠재적으로 환자의 발작 또는 사망을 야기하는 중증 부작용, 예컨대 저나트륨혈증을 나타낼 수 있다. 이와 같이, 저투여량의 데스모프레신을 사용하여 향상된 안전성 프로파일 및/또는 향상된 효능을 갖는 조성물 및 방법에 대한 필요성이 존재한다. 본 발명은 이러한 요구를 다루며 다른 관련된 이점을 제공한다.

요약

[0008] 본 발명은 베타-3-아드레날린 수용체 작용제와 함께 데스모프레신을 사용하는 방법 및 조성물을 제공한다. 이러한 병용 요법은 대상체의 방광의 바람직하지 않은 배뇨 또는 빈번한 소변보고 싶은 욕구와 관련되거나 그것을 특징으로 하는 장애를 겪고 있는 인간 대상체, 특히 성인 남성에 대한 이점을 제공한다. 그와 같은 사람은 아래의 것을 겪을 수 있다: 소변의 과잉생산, 부적절한 소변 농도, 낮은 소변 오스몰농도, 과도한 빈도의 배뇨 (예를 들면, 중추성 요붕증과 관련된 과도한 빈도의 배뇨), 성인 일차 약행성 야뇨증, 야뇨증, 과-활성 방광 증후군 (OAB), 깨어있는 시간 동안 소변의 긴급 및 빈도, 실금, 또는 휴식 중 또는 격렬한 활동 또는 스트레스에 의한 소변 누출을 야기하는 소변의 원치않는 생산. 데스모프레신 및 베타-3-아드레날린 수용체 작용제는 상기 대상체에게 투여되고, 이로써 상기 둘 모두는 중첩 기간 동안에 생리적 활성을 발휘한다. 예시적인 베타-3-아드레날린 수용체 작용제는, 예를 들면, 암비베그론, 파소베그론, 미라베그론, 리토베그론, 솔라베그론, BRL-37344, CL-316,243, GS-332, KRP-204, L-796568, 및 그것의 약제학적으로 허용 가능한 염을 포함한다.

[0009] 따라서, 본 발명의 일 측면은 약 2 시간 내지 약 7 시간 이하의 간격에 걸쳐 인간 대상체가 소변을 보고 싶은 욕구를 억제하는 방법을 제공한다. 본 방법은 그것이 필요한 인간 대상체에게 효과적인 양의 데스모프레신 및 베타-3-아드레날린 수용체 작용제를 투여하는 것을 포함하고, 이로써 이들 둘 모두는 중첩 기간 동안에 생리적

활성을 발휘한다. 데스모프레신 및/또는 베타-3-아드레날린 수용체 작용제의 투여량 및/또는 투여 레지멘은 조정될 수 있고, 이로써 상기 방법은 약 4 시간 내지 약 7 시간의 간격에 걸쳐 인간 대상체가 소변을 보고 싶은 욕구를 억제한다. 데스모프레신은, 상기 대상체가 대상체의 혈장 중 나트륨 농도가 너무 낮은, 예를 들면, 약 135 mmol/L 미만인 유해한 병태인 고나트륨혈증을 경험하지 않는 투여량으로 투여된다. 저나트륨혈증은 회피되고, 혈액 중 데스모프레신의 최대 용량이 10 pg/ml 미만, 바람직하게는 5 pg/ml 미만, 및 가장 바람직하게는 5 pg/ml 미만, 예를 들면, 2 또는 3 pg/ml인 것을 제공한다. 중증 저나트륨혈증은 심장 부정맥, 심장마비, 빨작, 및/또는 뇌졸중을 야기할 수 있는 전해질 비정상을 야기할 수 있다.

[0010] 본 발명의 또 하나의 측면은 인간 대상체에서 항이뇨 효과를 유도하는 방법을 제공한다. 본 방법은 그것이 필요한 인간 대상체에게 효과적인 양의 데스모프레신 및 베타-3-아드레날린 수용체 작용제를 투여하는 것을 포함하고, 이로써 이들 둘 모두는 중첩 기간 동안에 생리적 활성을 발휘한다.

[0011] 본 발명의 또 하나의 측면은 데스모프레신, 베타-3-아드레날린 수용체 작용제, 및 약제학적으로 허용가능한 탐체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 인간 대상체에 대한 점막통과 투여, 예를 들면, 구강 또는 코 투여용으로 제형화된다. 다른 구현예에서, 본 조성물은 경피 또는 진피내 패치로서 제형화된다. 다른 구현예에서 베타-3-아드레날린 수용체 작용제는 경구로 취하과 한편 데스모프레신은 점막통과로, 예를 들면, 설하로 또는 비강내로 취한다.

도면의 간단한 설명

[0013] 도 1은 디바이스의 7-시간 작동 및 방법을 설명하는, 데스모프레신 혈액 농도 및 가변 유량 대 시간의 그레프이다.

[0014] 도 2는 대안적인 구현예에 따른 디바이스의 7-시간 작동 및 방법을 설명하는, 데스모프레신 혈액 농도 및 일정한 유량 대 시간의 그레프이다.

발명의 상세한 설명

[0016] 본 발명은 베타-3-아드레날린 수용체 작용제와 함께 데스모프레신을 사용하는 방법 및 조성물을 제공한다. 이러한 병용 요법은 빈번하게 소변보고 싶은 욕구를 나타내는 대상체의 방광의 바람직하지 않은 배뇨와 관련되거나 이를 특징으로 하는 장애를 겪는 대상체에게 이점을 제공한다. 그와 같은 대상체는 소변의 과잉생산, 부적절한 소변 농도, 낮은 소변 오스몰농도, 과도한 빈도의 배뇨 (예를 들면, 중추성 요통증과 관련된 과도한 빈도의 배뇨), 성인 일차 야행성 야뇨증, 야뇨증, 깨어있는 시간 동안 소변의 절박 및 빈번, 과-활성 방광 증후군 (OAB), 실금, 또는 휴식 중 또는 격심한 활동 또는 스트레스에 의한 소변 누출을 야기하는 소변의 원치않는 생산을 겪을 수 있다. 데스모프레신 및 베타-3-아드레날린 수용체 작용제는 상기 대상체에게 투여되어 둘 모두가 중첩 기간 동안에 생리적 활성을 발휘하도록 한다. 상기 작용제는 BPH의 치료를 위해 현재 임상 실시에서 사용되는 용량 미만의 용량으로 투여될 수 있다.

[0017] 본 발명의 다양한 측면이 하기 섹션에 기재되지만; 하나의 특정한 섹션에 기재된 본 발명의 측면이 임의의 특정한 섹션에 제한되지 않아야 한다.

정의

[0019] 본 발명의 이해를 용이하게 하기 위해, 수많은 용어들 및 어구들이 하기에 정의된다.

[0020] 본원에 사용된 용어 부정판사 ("a," "an" 및 "the")는 "하나 이상"을 의미하며 맥락에서 부적절하지 않으면 복수를 포함한다.

[0021] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "효과적인 양"은 유익한 또는 원하는 결과를 달성하기에 충분한 화합물 (예를 들면, 본 발명의 화합물)의 양을 나타낸다. 효과적인 양은 하나 이상의 투여, 적용 또는 투여량으로 투여될 수 있으며 특정한 제형 또는 투여 경로로 제한되는 것으로 의도되지 않는다. 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "치료하는"은 병태, 질환, 장애 등의 향상을 야기하는 임의의 효과, 예를 들면, 완화, 감소, 조절, 개선 또는 제거, 또는 그것의 증상의 개선을 포함한다.

[0022] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적 조성물"은 특히 생체내 또는 생체외 치료 용도에 적합한 조성물을 제조하는 활성제의 불활성 또는 활성의 캐리어와의 조합을 나타낸다.

[0023] 본원에서 사용된 바와 같이, 용어 "약제학적으로 허용가능한 염"은, 대상체에게 투여시, 본 발명의 화합물 또는 임의의 활성 대사물 또는 잔기를 제공할 수 있는 본 발명의 화합물의 임의의 약제학적으로 허용가능한 염 (예를

들면, 산 또는 염기)을 나타낸다. 당해분야의 숙련가에게 공지된 바와 같이, 본 발명의 화합물의 "염"은 무기 또는 유기 산 및 염기로부터 유도될 수 있다. 산의 예는, 비제한적으로, 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글라이콜산, 락트산, 살리실산, 석신산, 톨루엔-p-설폰산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말تون산, 나프탈렌-2-설폰산, 벤젠설폰산 등을 포함한다. 그 자체가 약제학적으로 허용가능하지 않은 다른 산, 예컨대 옥살산은 본 발명의 화합물 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 산 부가 염을 수득하는데 있어서 중간체로서 유용한 염의 제조에 이용될 수 있다.

[0024] 염기의 예는, 비제한적으로, 알칼리 금속 (예를 들면, 나트륨) 하이드록사이드, 알칼리토 금속 (예를 들면, 마그네슘), 하이드록사이드, 암모니아, 및 식 NW_4^+ (여기서, W는 C_{1-4} 알킬이다)의 화합물 등을 포함한다.

[0025] 염의 예는, 비제한적으로 하기를 포함한다: 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 바이설레이트, 부티레이트, 시트레이트, 캄포레이트, 캄포르설포네이트, 사이클로펜탄프로페오네이트, 디글루코네이트, 도데실설페이트, 에탄설포네이트, 푸마레이트, 플루코헵타노에이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헬타노에이트, 헥사노에이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로아이오다이드, 2-하이드록시에탄설포네이트, 락테이트, 말레이트, 메탄설포네이트, 2-나프탈렌설포네이트, 니코티네이트, 옥살레이트, 팔모에이트, 펙티네이트, 페설레이트, 페닐프로페오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로페오네이트, 석시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 토실레이트, 운데카노에이트 등. 염의 다른 예는 적합한 양이온 예컨대 Na^+ , NH_4^+ 및 NW_4^+ (여기서 W는 C_{1-4} 알킬 그룹이다) 등과 회합된 본 발명의 화합물의 음이온을 포함한다.

[0026] 치료 용도를 위해, 본 발명의 화합물의 염이 약제학적으로 허용가능한 것으로 고려된다. 그러나, 비-약제학적으로 허용가능한 산 및 염기의 염도, 예를 들면, 약제학적으로 허용가능한 화합물의 제조 또는 정제에서의 사용을 발견할 수 있다.

[0027] 용어들 "대상체" 및 "환자"는 상호교환적으로 사용되고 인간, 특히 성인 남성을 의미한다.

[0028] 설명 전체에 걸쳐서, 조성물 및 키트가 특정 성분을 갖거나 포함하는 것으로 기재되는 경우, 또는 공정 또는 방법이 특정 단계를 갖거나 포함하는 것으로 기재되는 경우, 추가로, 인용된 성분으로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된 본 발명의 조성물 및 키트가 존재하고, 인용된 처리 단계로 본질적으로 구성되거나 이로 구성된 본 발명에 따르는 공정 및 방법이 존재하는 것으로 고려된다.

I. 치료 방법

[0030] 본 발명은 베타-3-아드레날린 수용체 작용제와 함께 테스모프레신을 사용하는 치료 방법을 제공한다. 이러한 병용 요법은 대상체의 방광을 비우기 위한 바람직하지 않은 빈번한 욕구와 관련되거나 그것을 특징으로 하는 장애를 앓고 있는 대상체에게 이점을 제공한다. 상기에서 기재된 바와 같이, 그와 같은 대상체는 하기를 겪고 있을 수 있다: 소변의 과잉생산, 부적절한 소변 농도, 낮은 소변 오스몰농도, OAB, 과도한 빈도의 배뇨 (예를 들면, 중추성 요봉증과 관련된 과도한 빈도의 배뇨), 성인 일차 악행성 야뇨증, 야뇨증, 깨어있는 시간동안 소변의 긴급 및 빈도, 실금, 또는 휴식 중 또는 격심한 활동 또는 스트레스에 의한 소변 누출을 야기하는 소변의 원치않는 생산. 테스모프레신 및 베타-3-아드레날린 수용체 작용제는 둘 모두가 중첩 기간 동안에 생리적 활성을 발휘하도록 상기 대상체에게 투여된다. 바람직하게는, 테스모프레신 및 베타-3-아드레날린 수용체 작용제의 투여로 상승작용 효과가 생긴다. 상승작용 효과로부터의 예시적인 이점은 소변보고 싶은 대상체의 욕구의 향상된 감소 및/또는 치료 효과를 달성하는데 필요한 테스모프레신의 양의 감소를 포함한다. 더욱이, BPH를 치료하기 위해 임상적으로 사용된 용량에 대한 감소된 양의 베타-3-아드레날린 수용체 작용제의 투여는, 이들 약물의 부작용이 감소된다는 것을 의미한다.

[0031] 본 발명 일 측면은 약 2 시간 내지 약 8 시간 이하의 간격에 걸쳐 인간 대상체가 소변을 보고 싶은 욕구를 억제하는 방법을 제공한다. 본 방법은 그것이 필요한 인간 대상체에게 효과적인 양의 테스모프레신 및 베타-3-아드레날린 수용체 작용제를 투여하는 것을 포함하고, 이로써 둘 모두는 중첩 기간 동안에 생리적 활성을 발휘한다. 테스모프레신 및/또는 베타-3-아드레날린 수용체 작용제의 투여량 및/또는 투여 레지멘은 조정될 수 있고, 이로써 상기 방법은 어떤 간격에 걸쳐 인간 대상체가 소변을 보고 싶은 욕구를 억제한다를 억제한다. 예를 들면, 어떤 구현예에서, 본 방법은 약 4 시간 내지 약 6 시간 또는 7 시간의 간격 동안에 인간 대상체가 소변을 보고 싶은 욕구를 억제한다. 본 방법의 다양한 구현예 (예를 들면, 테스모프레신의 투여량 및 투여 경로, 베타-3-아드레날린 수용체 작용제, 표적 환자 집단, 및 병용 요법의 예시적인 이점)은 아래의 섹션에 기재되어 있다.

[0032]

본 발명의 또 하나의 측면은 인간 대상체에서 항이뇨 효과를 유도하는 방법을 제공한다. 본 방법은 필요한 인간 대상체, 예를 들면, 성인 남성에게, 효과적인 양의 데스모프레신 및 베타-3-아드레날린 수용체 작용제를 투여하는 것을 포함하고, 이로써 둘 모두는 중첩 기간 동안에 생리적 활성을 발휘한다. 본 방법은, 항이뇨 효과가 제공되는 간격에 따라 특성화될 수 있다. 예를 들면, 어떤 구현예에서, 항이뇨 효과는 약 2 시간 내지 약 7 또는 8 시간 이하의 간격에 걸쳐 달성된다. 어떤 다른 구현예에서, 항이뇨 효과는 약 4 시간 내지 약 6 시간의 간격에 걸쳐 달성된다. 본 방법의 다양한 구현예 (예를 들면, 데스모프레신의 투여량 및 투여 경로, 베타-3-아드레날린 수용체 작용제의 투여량 및 투여 경로, 환자 집단, 및 병용 요법의 예시적인 이점)은 아래의 섹션에 기재되어 있다.

[0033]

어떤 구현예에서, 상기 방법은 상기 대상체에게 베타-3-아드레날린 수용체 작용제를 적어도 1개월의 기간 동안 1일 기준으로 투여하고 상기 대상체가 수면에 들기 전에 데스모프레신을 투여하는 것을 포함한다. 어떤 다른 구현예에서, 상기 방법은 상기 대상체에게, 베타-3-아드레날린 수용체 작용제를 BPH의 치료용 그것의 최소 약물 라벨 권고된 용량보다 더 낮은 투여 수준으로 투여하고 상기 대상체가 수면에 들기 전에 데스모프레신을 투여하는 것을 포함한다. 또 다른 구현예에서, 상기 방법은 상기 대상체에게, 상기 대상체가 수면에 들기 전 혼합물로서 데스모프레신 및 베타-3-아드레날린 수용체 작용제를 BPH의 치료용 상기 작용제의 최소 약물 라벨 권고된 용량보다 더 낮은 투여 수준으로 투여하는 것을 포함한다.

[0034]

데스모프레신

[0035]

용어 "데스모프레신"은 1-데스아미노-8-D-아르기닌 바소프레신을 의미하고 유리 염기성 형태 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염 및 수화물을 포함한다. 하나의 예시적인 염 형태는 아세테이트 염이다. 데스모프레신, 1-데스아미노-8-D-아르기닌 바소프레신 모노아세테이트 (DDAVP로도 공지됨)은, 예를 들면, 미국 특허 번호 3,497,491에서 기재되어 있고, 예를 들면, 명칭 DesmоМelt, Stimate, Minirin® 및 DESMOSPRAY® 하에서 시판되는 처방 약물로서 상업적으로 이용가능하다. 활성 약제학적 성분으로서 데스모프레신은 또한, 신규 약물 용량 형태 및 조성물로의 제형을 위해 상업적으로 이용가능하다. 인간 대상체에게 투여된 데스모프레신의 투여량은 상기 대상체의 체중 및 치료 효과를 원하는 원하는 지속 시간을 기반으로 선택될 수 있다. 투여량은 달성된 데스모프레신의 혈당 농도에 따라 특성화될 수 있다.

[0036]

따라서, 본원에서 기재된 치료 방법은 달성된 데스모프레신의 혈당 농도에 따라 특성화될 수 있다. 어떤 구현예에서, 투여는 15 pg/mL를 초과하지 않는 데스모프레신의 혈당 농도를 인간 대상체에서 달성한다. 어떤 다른 구현예에서, 투여는 약 0.2 pg/mL 내지 약 5 pg/mL 범위의 데스모프레신의 혈당 농도를 인간 대상체에서 달성한다. 또 다른 구현예에서, 투여는 약 0.5 pg/mL 내지 약 2.5 pg/mL의 범위의 데스모프레신의 혈당 농도를 인간 대상체에서 달성한다. 또 다른 구현예에서, 투여는 약 0.5 pg/mL 내지 약 1.5 pg/mL의 범위의 데스모프레신의 혈당 농도를 인간 대상체에서 달성한다. 일반적으로, 주어진 특정 용량의 투여로부터 혈류에 도달하는 데스모프레신의 양은 2 ng/체중 kg를 초과하지 않아야 하고, 0.5 ng/kg, 1.0 ng/kg, 또는 1.5 ng/kg 만큼 낮을 수 있다.

[0037]

데스모프레신은 전통적 투여 경로를 사용하여 투여될 수 있다. 예를 들면, 어떤 구현예에서, 데스모프레신은 경피로, 진피내로, 점막통과로, 또는 심지어 가능하게는 경구로 투여되지만, 경구 용량의 생체이용률의 가변성이 너무 커서, 일치된 아주 낮은 혈액 농도가 재생가능하게 달성하는 것은 어렵거나 불가능하다. 어떤 다른 구현예에서, 데스모프레신은 경피로, 진피내로, 또는 점막통과로 투여된다. 또 다른 구현예에서, 데스모프레신은 투여된 경피로. 또 다른 구현예에서, 데스모프레신은 비강내로 투여된다.

[0038]

데스모프레신이 경피로 또는 진피내로 투여될 때, 본 방법은, 데스모프레신이 인간 대상체의 피부를 통과하는 속도에 따라 특성화될 수 있다. 예를 들면, 어떤 구현예에서, 데스모프레신은 빠르게 원하는 데스모프레신의 혈당 농도, 예를 들면, 5 미만, 바람직하게는 2 pg/mL 미만을 달성하는데 충분한 제1 유량으로, 및 그 다음 원하는 간격, 예를 들면, 6 시간 동안 제1 획득된 혈당 농도를 유도하는데 충분한 제2 낮은 유량으로 투여된다. 어떤 구현예에서, 본 방법은 유속 범위를 추가로 특징으로 하고, 예컨대 여기서 데스모프레신은 약 5 ng/시 내지 약 35 ng/시 범위의 유량으로 투여된다. 또 다른 구현예에서, 데스모프레신은 약 5 ng/시 내지 약 35 ng/시 범위의 유량으로 투여된다. 또 다른 구현예에서, 데스모프레신은 약 5 ng/시 내지 약 15 ng/시 범위의 유량으로 투여된다.

[0039]

데스모프레신을 투여하기 위한 다양한 장치 및 방법은 이전에 기재되었고 본 발명에서 사용하기 위해 고려된다. 참고, 예를 들면, U.S. 특허 출원 공개 번호 US 2009/0042970 및 US 2012/0015880, 이들 각각은 참고로 편입되어 있다. 데스모프레신을 투여하기 위해 사용될 수 있는 하나의 디바이스는 약제학적으로 허용가능한 담체 종

데스모프레신의 용액을 수용하고 있는 데포를 갖는다. 환자의 피부에 도포하기 위한 인터페이스 멤버, 예컨대 피부에 대한 부착용 투과 패드, 또는 마이크로니들 중 하나 또는 어레이는, 데포와 유체 소통한다. 디바이스는 테스모프레신 용액을 데포로부터 인터페이스 멤버로 그리고 다운스트림으로 진피내로 또는 경피로 환자의 혈액으로 전달하기 위한 다양한 수단을 포함한다. 테스모프레신의 유량은 데포로부터의 용액의 유속, 인터페이스 멤버에 대한 용액의 유속, 인터페이스 멤버로부터 환자의 신체로의 용액의 유속을 조절하는 것과 함께, 또는 이들 조절점의 일부 조합의 개척에 의해, 데포 중 테스모프레신의 농도를 설정하여 조절된다. 임의의 경우에, 유입 속도는 물 채널 활성화 역치 바로 초과, 예를 들면, 0.1 내지 약 2.5 pg/ml, 유익하게는 1, 1.5, 2, 또는 2.5 pg/ml 이하의 범위 내에서 환자의 혈액에서 테스모프레신 농도를 확립하는데 충분하도록 조절된다. 유량은 임의의 경우에, 환자의 혈액 중 테스모프레신 농도를 약 10pg/ml 초과의 수준으로 유도하는 것은 불충분하다. 유량 약 5, 10, 15, 20, 25, 또는 30 내지 35 ng/hr (즉, 5,000, 10,000, 15,000, 20,000, 25,000, 또는 30,000 내지 35,000 pg/hr), 유익하게는 약 10-20 ng/hr 또는 20-35 ng/hr, 더 유익하게는 약 5-15 ng/hr일 수 있고, 이로써 환자 또는 디바이스가 테스모프레신 유동을 차단하기 전의 합리적인, 예정된 시간 동안 원하는 혈액 농도를 확립한다.

[0040] 치료 효과를 달성하는데 필요한 테스모프레신의 투여량 및/또는 테스모프레신의 치료적 혈장 농도의 지속기간은 바람직하게는, 테스모프레신이 단독으로 투여될 때보다 테스모프레신이 베타-3-아드레날린 수용체 작용제와 함께 사용될 때가 더 작고, 소변보고 싶은 욕구는 베타-3-아드레날린 수용체 작용제가 단독으로 투여될 때에 비해 감소된다. 예를 들면, 어떤 구현예에서, 베타-3-아드레날린 수용체 작용제는 일정 기간 동안 소변보고 싶은 욕구를 감소시킬 수 있고 이후 테스모프레신 혈장 농도가 항이뇨작용 (신장에서 물 채널의 활성화)을 달성하는데 필요한 역치 미만으로 강하한다. 또 하나의 예로서, 유도된 항이뇨작용의 간격 동안 방광을 더 적은 소변으로 채우는 것과 조합된 베타-3-아드레날린 수용체 작용제의 생리적 효과는 함께 환자의 소변보고 싶은 욕구를 감소시키는 효과를 갖는다.

[0041] 테스모프레신의 유량은 바람직하게는, 테스모프레신의 원하는 혈중 농도 및 공지된 청소율 (약 1.5 내지 2.0시간의 반감기)이 주어진다면, 환자가 합리적인 시간, 예를 들면, 1시간 미만 (및 일반적으로 더 빠른, 더 나은 시간) 내에 원하는 낮은 하지만 역치상(*supra-threshold*) 혈중 농도에 도달하고, 원하는 기간 (예를 들면, 워크 아웃을 위해 2시간, 또는 야뇨증의 치료를 위해 4-6시간 또는 5-8시간) 동안 활성화 역치 바로 위의 저용량 범위 내에서 (대략 0.5 내지 1.5 pg/ml 범위 내에서) 유지되도록 설정할 수 있다. 디바이스 내에 확립된 자동 또는 수동으로 작동되는 기전에 의해, 또는 피부와의 접촉으로부터 디바이스의 제거에 의해 유동을 종료하여 활성화 역치 미만의 여전히 더 낮은 농도로 저농도를 빠르게 감소시키면서 환자의 체내 정상 약물 청소능 기전을 약화시킨다.

[0042] 디바이스의 인터페이스 멤버는 환자의 피부와 접촉하는 표면을 한정하는 테스모프레신 용액 투과성 막을 포함할 수 있다. 테스모프레신 용액 투과성 표면은 데포(depot)로부터 환자의 피부를 거쳐 또는 환자의 피부에 테스모프레신의 전달을 가능케 한다. 최고 생체이용률 및 전달 정확성을 위해 진피내 전달이 바람직하다. 진피내 전달은 혈관성 구획으로의 직접적인 전달을 가능케 하여 체순환 내로의 빠른 흡수 및 상용하는 빠른 온/오프 효과를 야기한다. 경피 전달이 고려되지만, 그것의 사용은 생체이용률 변화를 더 겪기 쉬우며, 이는 각질층이, 표피에 도달하는 약물에, 그리고 표피에서 약물 데포의 생성에 물리적 배리어로서 기능하기 때문이다.

[0043] 따라서, 경피 전달 방법 및 장치는 약물 진입에 대한 배리어로서의 각질층의 효능을 감소시키는 기술로부터 이익을 얻을 수 있다. 이들은, 예를 들면, 경피 테스모프레신 전달 장치를 적용하기 전에 각질층 부분을 제거하기 위한 기계적 방법을 포함한다. 피부는 또한 "미세천자"되어 각질층에 걸쳐서 "미세통행" 또는 "미세균열"을 도입하여, 예를 들면 하기 기재된 바와 같이 하나 이상의 마이크로니들에 의한 차후의 경피 전달을 증대시킬 수 있다.

[0044] 각질층의 투과도는 하기에 의한 치료에 의해 또한 증대될 수 있다: 화학적 투과도 인핸서, 예컨대 디메틸설픰사이드, 테실메틸설픰사이드, 디에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르, 디에틸렌글리콜 모노에틸 에테르, 나트륨 라우레이트, 나트륨 라우릴 설페이트, 세틸트리메틸암모늄 브로마이드, 벤즈알코올 클로라이드, 레시틴 (참고, 예를 들면, 미국 특허 번호 4,783,450, 이것의 교시는 본원에 참고로 편입되어 있다), 1-*n*-도테실아자사이클로헵탄-2-온 (참고, 예를 들면, 미국 특허 번호 3,989,816; 4,316,893; 4,405,616; 및 4,557,934, 이것의 교시는 본원에 참고로 편입되어 있다), 에탄올, 프로판올, 옥타놀, 벤질 알코올, 라우르산, 올레산, 발레르산, 이소프로필 미리스테이트, 이소프로필 팔미테이트, 메틸프로피오네이트, 에틸 올레이트, 프로필렌 글리콜, 에틸렌 글리콜, 글리세롤, 부탄디올, 폴리에틸렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜 모노라우레이트, 우레아, 하이드록사이드 (참고, 예를 들면, 미국 특허 번호 6,558,695, 이것의 교시는 본원에 참고로 편입되어 있다), 디메틸아세트아미

드, 디메틸포름아민트, 2-피롤리돈, 1-메틸-2-피롤리돈, 에탄올아민, 디에탄올아민, 트리에탄올아민, 살리실산, 시트르산, 석신산 및 투과도 향상 웨타이드 (참고, 예를 들면, 미국 특허 번호 5,534,496, 이것의 교시는 본원에 참고로 편입되어 있다).

[0045] 피부에서 데포로부터의 데스모프레신 전달의 효율적인 수단은 환자의 각질층을 관통하고 데포와 표피 사이에 유체 소통을 가능하게 하거나 데스모프레신으로 코팅되거나 데스모프레신을 함유하는 마이크로니들의 공동 또는 표면과 직접 접촉을 가능하게 하는 하나 이상의 마이크로니들을 포함하는 인터페이스 멤버를 통한 진피내 투여이다. 마이크로니들의 길이 및 크기는 각질층을 관통하기에 적절하지만 환자에게 감각이 있다면 거의 없게 하기 위해 충분하게 작다. 예를 들면, 적합한 길이는 약 0.3 내지 1.5 mm, 유익하게는 약 0.8 내지 1.1 mm이다. 단일 니들 디바이스의 예는 미국 특허 번호 6,939,324에 제공되며, 이것의 교시는 본원에 참고로 편입되어 있다.

[0046] 전달에 더 많은 표면적 또는 더 많은 가요성 패치가 요구된다면, 예를 들면, 줄지어 있는 복수의 마이크로니들이 바람직할 수 있다. 마이크로니들 각각은 데포로부터 니들 말단으로 유체를 수송하는 채널을 가질 수 있거나, 그렇지 않으면 마이크로니들은, 예를 들면, 천공된 또는 다공성 벽에 의해 데포로부터 유체 전달될 수 있다. 대안적으로, 마이크로니들은 데스모프레신 제제로 코팅되거나 마이크로니들 자체의 물질 구조 또는 공동에 데스모프레신 필름 또는 매트릭스를 함유하여, 적용시 데스모프레신의 폭발(burst)을 제공하며, 이로써 역치 활성화 농도의 빠른 달성을 돋고, 임의로 데스모프레신 용액이 니들을 통과하여 원하는 농도를 달성하거나 유지하는 것을 도울 수 있다.

[0047] 용해성 마이크로니들의 사용은, 일부 경우에, 상기 니들의 사용이 금속 니들 또는 관통 요소에 의해 유발된 통증 및/또는 자극을 피하기 때문에 또한 고려된다. 예를 들면, 미국 특허 번호 7,182,747은 본원에 개시된 발명에 사용하기 위해 적응될 수 있는 "고용체 천공기"를 개시한다. 종래의 중공 니들 기술과 대조적으로, 이들 마이크로니들은 임의로 하나 이상의 선택된 약물을 보유하는 용해성 또는 생분해성 물질의 고체 매트릭스로부터 제조되고 하나 이상의 천공기 내에 형성된다.

[0048] 데스모프레신을 전달하기 위한 또 하나의 디바이스는 사용자가 수면 전에 적용하거나 환자가 소변 생산을 중단하기를 바라는 경우 일부 다른 활성 간격 전에 적용하는 패치이다. 패치는, 예를 들면, 사용자-선택가능한 타이밍 기능을 갖는 활성 용액 유동 제어 기전을 포함할 수 있지만, 반드시 이를 필요로 하는 것은 아니며, 이에 따라 사용자는 정상 소변 생산이 억제되기 바라는 기간, 즉, 수면의 경우에, 원하는 수면 시간과 거의 동일하거나 이보다 더 짧은 기간을 선택할 수 있다. 환자는 패치를 그것의 패키징에서 제거하고 필요하면 전달 시간을 설정하고 패치를 피부의 표면에 적용한다. 이후, 본원에 기재된 수준 및 속도로 데스모프레신 전달이 개시되고, 소변 생산은 원하는 시간 동안 억제된다. 유동 컨트롤러가 차단될 때, 패치가 제거되거나 데스모프레신 데포가 고갈되고, 정상 소변 생산이 빠르게 회복된다. 바람직한 단일 버전의 디바이스에서, 데포 중 데스모프레신의 양 및 데포의 고갈을 통한 그것의 조작된 유량은 전달 시간을, 예를 들면, 5 내지 7시간으로 고정시키고, 유동의 종료는 단순히 패치 전달의 고갈에 상응한다. 따라서, 환자는 수면 시간 동안 아마 반복적으로 깨는 일 없이 잘 수 있거나 비자발적인 배뇨에 대한 걱정 없이 다른 활동에 참여할 수 있다.

[0049] 도면으로 전환하여, 예시적인 디바이스의 작동이 기재될 것이다.

[0050] 도 1은 소변 생산이 중단되기를 원하는 환자의 치료, 예를 들면, 야뇨증의 치료에서의 본 발명의 예시적인 구현 예의 작동을 실증한다. 저투여량/낮은 가변 유동의 데스모프레신을 환자에게 전달하는 본 발명에 따르는 디바이스를 환자의 피부에 부착하고, 환자를 배뇨시키고, 디바이스를 10:00 P.M에 활성화시킨다. 도 1은 디바이스의 적용 또는 활성화 후 다양한 시간에 이 환자에 대한 예증적인 및 예시적인 혈중 데스모프레신 농도 및 유량을 도시한다. 1시간 후에(11:00 P.M.), 데스모프레신 유량은 약 20 ng/hr에서 피크를 나타내고 약 1.0 pg/ml 초과, 즉, 신장 물 채널을 활성화시키고 항이뇨 효과를 유도하기에 충분한 농도(여기서는 약 0.8pg/ml의 혈중 농도인 것으로 실증됨)를 초과하는 정도로 환자의 혈중 데스모프레신 농도를 상승시켰다. 2시간 후에(자정), 유량은 약간 감소되지만 여전히 20ng/hr 범위 내에 있고, 혈중 데스모프레신 농도가 약 1.5pg/ml로 상승된다. 이를 값은 서서히 감소하지만 이후 2.5 내지 3시간 동안 비교적 일정하다. 약 5시간 후(3:00 AM), 유량은 데스모프레신의 활성화 농도가 지속될 수 없는 수준으로 감소되었다. 유량이 계속 강하됨에 따라, 혈중 데스모프레신 농도는 물 채널 활성화 수준 미만으로 떨어지고, 소변 생산이 시작된다(여기서는 약 3:45 AM). 5:00 AM에 혈중 농도가 약 0.5pg/ml 미만이고 유량은 제로로 강하되었다. 6:00 AM에 환자가 깨고 소변이 수면 마지막 1시간 반 또는 그 정도의 시간 동안 생산되기 때문에 정상의 소변보고 싶은 욕구를 느낀다. 수면 동안, 지속된 항이뇨 간격이 나타나고, 소변 생산이 거의 없거나 아예 없고, 성가시거나 수면을 차단하는 소변보고 싶은 욕구가 없어진다. 데스모프레신의 유량 및 데스모프레신의 혈중 농도는 대체로 환자에게 투여되는 베타-3-아드레날린 수용체 작용제의

투여량에 의존적일 수 있다. 테스모프레신 및 베타-3-아드레날린 수용체 작용제가 별도의 제형으로 환자에게 투여될 수 있거나 테스모프레신 및 베타-3-아드레날린 수용체 작용제가 함께 혼합되어 환자에게 투여되는 단일 제형을 형성할 수 있음이 인정된다.

[0051] 도 2는 환자가 소변 생산을 차단하도록 치료하기 위한, 예를 들면, 약뇨증을 치료하기 위한 본 발명의 또 하나의 예시적인 구현예를 실증한다. 저투여량 일정 유동의 테스모프레신을 전달하는 본 발명에 따르는 디바이스는 환자의 피부에 부착된다. 디바이스가 (필요하면) 활성화되고 10:00 PM에 환자를 배뇨시킨다. 도 2는 테스모프레신의 항이뇨 효과를 위한 역치 혈중 농도에 대한 10:00 PM에서 3:00AM까지 약 5시간 주입에 걸쳐 약 10ng/hr의 유동으로부터 초래된 예증적인 및 예시적인 혈중 테스모프레신 농도를 도시한다. 유동 개시로부터 약 1시간 내에 혈중 테스모프레신 농도는 역치 수준을 초과하고 항이뇨 효과를 발휘하기 시작한다. 혈중 농도는 약 2 내지 3시간 내에 대체로 안정함 범위 (약 1.0 내지 1.5 pg/ml)에 도달하고, 이는 3:00AM까지 5시간 유동의 나머지 시간 동안 지속된다. 이때 상기 유동은 중단된다 (예를 들면, 잠시 중단되거나 고갈됨). 이때 혈중 테스모프레신 농도는 약물 제거 반감기에 따라 청소능 기전으로부터 대략 2시간 후 (5:00AM) 역치 미만으로 떨어지면서 감소한다. 7:00 AM에 환자는 소변을 생산하고, 배설하기 위해 깨어났다. 테스모프레신의 유량 및 테스모프레신의 혈중 농도는 대체로 환자에게 투여되는 베타-3-아드레날린 수용체 작용제의 투여량에 의존적일 수 있다.

[0052] 전술된 예는 단지 설명하기 위한 것이다. 개인마다 혈액량이 상이할 것이기 때문에 활성화 농도도 물론 상이할 것이다. 디바이스의 작동시 중요한 원리는, 이뇨제 작용이 계속되는 낮은 약물 유입에 의해 낮은 테스모프레신 농도를 유지함으로써 항이뇨 효과가 안전하게 조절될 수 있고, 유입의 중단은 체내에서 약물의 빠른 제거를 가능하게 하고 정상 소변 생산을 재확립하도록 한다는 점이다. 이것은 패치 디바이스가, 지시되는 대로 사용될 때 물 중독이 발생할 위험이 거의 없거나 아예 없으면서 테스모프레신 투여의 안전성을 증대시킬을 의미한다.

[0053] 본 발명에 따라, 베타-3-아드레날린 수용체 작용제는 상기 기재된 패치 디바이스에서, 또는 하기 개시된 비강내 용량 형태로 테스모프레신과의 혼합물로 존재할 수 있지만, 바람직하게는 매일 경구 용량으로 제공되고 테스모프레신이 존재하는 시간 동안 활성이고 혈장에 존재한다.

[0054] 비강내 테스모프레신의 투여를 위한 예시적인 디바이스는 표적 환자 집단의 구성원에게 항이뇨 효과를 유도하면서 상기 집단의 구성원이 저나트륨혈증을 나타낼 수 있는 위험을 감소시키기 위한 안정 분배기이다. 분배기는 그 안에 다중 약물 용량을 구성하기에 충분한 양의 테스모프레신 및 비접막 투과 증대제의 제제를 포함하는 조성물이 배치된 저장기를 포함한다. 저장기는 유출구와 소통되며 펌프, 바람직하게는 일회용 펌프, 바람직하게는 수동으로 작동될 수 있는 것, 예컨대 스퀴즈 병 작동된 분배기, 또는 유리병 위에 장착된 플런저 펌프가 장착되어 있다. 펌프는 스프레이의 형태로 저장기로부터 유출구를 통해 다수의 계량된 용량을 환자의 콧구멍 또는 콧구멍들 내에 연속으로 분배하여 비강내 접막 또는 다른 표면 위에 일관된 규모의 용량을 침착시킬 수 있다.

[0055] 각각의 스프레이는 바람직하게는 D10에 대해 20 μm 내지 D90에 대해 약 300 μm 범위의 평균 용적 분포를 갖는 다수의 액적을 포함한다. 이것은, 액적 중 약 10%가 직경이 20 μm 미만이고 90%가 직경이 300 μm 미만임을 의미한다. 각각의 스프레이 용량은 바람직하게는 환자의 체중 킬로그램당 0.5 ng 테스모프레신 내지 환자의 체중 킬로그램당 75 ng 테스모프레신을 포함하도록 하는 중량 및 테스모프레신 농도의 용량이다. 스프레이는 약 5% 초과의 테스모프레신 생체이용률로 특성화되며, 즉, 조성물 중 약 5% 내지 25%의 활성물이 실제로 환자의 혈류에 도입되어 약물 효과에 기여하고 나머지는 전형적으로 소화에 의해 분해된다. 일반적으로, 스프레이의 생체이용률이 더 높아질수록, 스프레이당 더 적은 테스모프레신이 비강 내로 전달되는데 필요하며, 그 반대일 수 있으며, 목표는 환자 집단의 구성원에게 표적 테스모프레신 최대 혈중 농도 (C_{\max})가 더 일관되게 달성되도록 하는 것이다.

[0056] 스프레이 분배기 및 그것을 함유하는 조성물의 특성의 조합은 각 용량의 스프레이가 킬로그램당 기준으로 환자의 혈류에서 생산되는 테스모프레신의 농도를 비교적 좁은 범위로 제한하는데 효과적이게 할 수 있으며, 그렇게 함으로써 비교적 일관된, 시한 항이뇨작용 지속기간을 달성할 수 있다. 다르게 말하면, 각각의 연속적인 스프레이 용량은 환자에서 비강내 접막을 통과하는 약물을 이동에 의해 비교적 일관된 테스모프레신의 C_{\max} 를 확립한다. 동일한 사람에서 동일한 분배기로부터의 반복된 용량에 대해 혈류로 전달되는 약물의 양은 바람직하게는, 100% 이하, 바람직하게는 50% 미만으로 상이할 것이다. 분배기 변동 계수는 동일한 표적 C_{\max} 를 달성하도록 설계된 테스모프레신의 일련의 피하 용량에 의해 유발된 C_{\max} 변동 계수와 유사하다. 바람직하게는, 각 연속적인 스프레이 용량은 환자에서 비강내 전달에 의해 동일한 표적 C_{\max} 를 달성하도록 설계된 테스모프레신의 피하 용량에 의해 유발된 C_{\max} 변동 계수의 약 50%, 더 바람직하게는 약 25% 내의 변동 계수를 갖는 테스모프레신의 C_{\max} 를 확립하

기에 충분하다.

[0057] 표적 C_{max} 값은 분배된 조성물이 유도하도록 설계된 항이뇨 간격의 지속기간 및 베타-3-아드레날린 수용체 작용제의 투여량에 따라 가변적일 수 있다. 예를 들면, 7-8 시간 간격의 소변 생산 억제를 위해 설계된 생성물은 15 \pm 3 pg/ml 이하의 C_{max} 를 달성하도록 설계될 수 있다. 따라서, 예시로써, 7시간 생성물은 10%의 생체이용률, 및 스프레이당 0.75 μ g 또는 750 ng의 데스모프레신 로드를 가질 수 있다. 이것은 약 75 ng의 약물이 환자의 혈류에 도달할 것이며 70 kg (~155 lb.) 성인은 약 1.0 ng/kg의 혈류 중 용량을 얻고 약 5 pg/ml 미만의 표적 C_{max} 를 달성할 것임을 의미한다. 동일한 생성물의 또 하나의 구현예는 8%의 생체이용률, 및 스프레이당 2.0 μ g 또는 2000 ng의 데스모프레신 로드를 가질 수 있으며, 이는 160ng/75kg 또는 2ng/kg을 약간 초과하는 효과적인 용량, 및 약 10 pg/ml 미만의 표적 C_{max} 로서 약 160 ng 약물을 환자의 혈류에 전달할 수 있다. 또 하나의 예시적인 생성물은 3-4 시간 소변 중단을 위해 설계될 수 있으며 약 3 pg/ml 이하의 C_{max} 를 달성할 수 있다.

[0058] 대안적으로, 예를 들면, 스프레이당 200 ng 또는 500 ng을 전달하는 단일 분배기는, 포장내 삽입물 또는 의사 설명서에 따라 사용될 때, 단순히 투여 사건당 전달되는 스프레이의 수를 변화시켜, 예를 들면, 동일한 사람에서 상이한 지속기간의 항이뇨작용 또는 상이한 체중의 성인에서 동일한 지속기간의 항이뇨작용을 달성하도록 제공될 수 있다. 전형적으로, 본 발명의 약제학적 조성물을 투여하고 약 20분 내지 1시간 후, 처리된 개인에서 분당 평균 요배설량은 약 4 ml/분 미만, 바람직하게는 약 1 ml/분 미만으로 감소하고, 원하는 기간, 예컨대 180분, 240분, 300분, 360분 또는 420분 동안 이러한 낮은 범위에서 유지된다. 투여하고 약 20분 후, 평균 소변 오스몰농도는 약 300 mOsmol/kg 초과이고 최대 180분, 240분, 300분, 360분 또는 420분 범위의 기간 동안 고농도로 유지된다.

[0059] 비강내 투여의 하나의 중요한 특성은 스프레이당 최대 혈중 농도를 비교적 좁은 시간 및 용량 범위 내에서 일관되게 달성하고, 이에 따라 기대된 항이뇨 효과보다 더 길게 유지되고 저나트륨혈증의 유도 가능성은 야기하는 더 큰 용량의 우발적인 전달을 피하거나 최소화한다는 점이다. 일관된 전달은 상기 어구가 본원에 사용된 바와 같이, 피하 주사에 의한 아주 낮은 용량의 데스모프레신, 또는 아마 어느 정도 더 큰 용량의 데스모프레신을 투여할 때 관측되는 범위와 유사한 범위 내에서 반복적임을 의미하도록 채용되어야 한다. 그와 같은 일관성은 일반적으로 더 높은 생체이용률을 갖는 제형을 이용하여 더 쉽게 달성되며, 따라서 적어도 5%, 바람직하게는 적어도 10%, 더 바람직하게는 적어도 15%, 및 바람직하게는 더 높은 생체이용률이 바람직하다. 더 높은 생체이용률은 제형 기술을 이용하여, 특히 투과 증대제의 사용에 의해, 그리고 본원에 개시된 바와 같이 스프레이 조성물의 화학적 조작에 의해 달성된다.

[0060] 일 구현예에서, 분배기는 제1 용량의 분배 후 예정된 시간 간격 동안 제2 데스모프레신 스프레이, 또는 어떤 용량을 초과하는, 예를 들면, 약 10 내지 12 pg/ml 초과의 혈중 농도를 생성하기에 충분한 대략적 용량을 초과하는 일련의 스프레이의 분배를 차단하는 수단을 추가로 포함할 수 있다. 이것은, 예를 들면, 미국 특허 번호 7,335,186 (그것의 개시내용은 본원에 참고로 편입됨)에 개시된 바와 같이 스프레이 기전의 디자인 결과로서 수동적으로 달성될 수 있다. 대안적으로, 배터리에 의해 동력이 공급되는 능동 타이머, 기계적 스프링, 또는 분배기 내의 압축 기체는 예정된 간격, 예를 들면, 8시간, 또는 6 내지 24시간 사이의 어느 간격의 통과까지 제2 분배를 막도록 설계된 그 자체로 공지된 기전과 함께 포함될 수 있다. 그와 같은 기전은 생성물의 납용을 막고 추가로 환자가 무심코 또는 의도적으로 항이뇨작용을 너무 오래 자가-유도할 수 있을 가능성을 최소화할 수 있다.

[0061] 제형에 사용하기 위한 예시적인 투과 증대제는 뉴햄프셔주 엑세터 소재의 CPEX 파마슈티칼스(CPEX Pharmaceuticals) (예전의 벤틀리(Bentley))로부터 상업적으로 이용가능한 "셰이(Hsieh) 인핸서" (참고 U.S. 5,023,252)이다. 제조 물품에 유용한 셰이 인핸서 부류 내에서 바람직한 것은 U.S. 7,112,561 및 U.S. 7,112,561에 개시된 것들이며, 현재 가장 바람직한 것은 U.S. 7,244,703에 개시된 것들, 예컨대 CPE-215로 업계에 공지된 사이클로펜타데칸올라이드이다. 많은 다른 인핸서가 사용될 수 있다.

[0062] 일부 구현예에서, 본 발명은 항이뇨 효과를 유도하기 위한 안전성 분배기의 용도를 제공한다. 분배기 및 데스모프레신 제형은 본원에 기재된 특성을 중 어느 것을 포함할 수 있다. 예를 들면, 일 구현예에서, 데스모프레신 C_{max} 는 약 0.5 pg/mL 내지 약 10.0 pg/ml에 이르는 C_{max} 에 걸쳐서 비강으로 투여되는 데스모프레신의 양에 직접 비례한다. 표적 C_{max} 값은 분배된 조성물이 유도하도록 설계된 항이뇨 간격의 지속기간 및 베타-3-아드레날린 수용체 작용제의 투여량에 따라 가변적일 수 있다. 예를 들면, 본원에 기재된 안정성 분배기의 사용은 약 8시간 미만, 약 6시간 미만 동안, 약 2 내지 4시간 동안, 또는 약 4 내지 7시간 동안 항이뇨작용을 유발할 수 있다.

생성물의 또 하나의 예시적인 사용은 환자에서 약 15 pg/ml, 10 pg/ml, 7 pg/ml 또는 3 pg/ml 이하의 C_{max} 를 달성하도록 설계될 수 있다.

베타-3-아드레날린 수용체 작용제

베타-3-아드레날린 수용체 작용제는 베타-3-아드레날린 수용체의 작용제인 의약물의 부류이다. 예시적인 베타-3-아드레날린 수용체 작용제는, 예를 들면, 암비베그론, 파소베그론, 미라베그론, 리토베그론, 솔라베그론, BRL-37344, CL-316,243, GS-332, KRP-204, L-796568, 및 그것의 약제학적으로 허용가능한 염을 포함한다. 이를 잠재적으로 적합한 베타-3-아드레날린 수용체 작용제의 간단한 설명은 아래에서 제공된다.

암비베그론

암비베그론은 화학명 에틸 (((7S)-7-(((2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)아미노)-5,6,7,8-테트라하이드로나프탈렌-2-일)옥시)아세테이트를 갖는다. 암비베그론 (예를 들면, 암비베그론 하이드로클로라이드)의 약제학적으로 허용가능한 염이 사용될 수 있다. 암비베그론은 당해기술에서 공지된 경로를 통해, 예컨대 경구 투여에 의해 투여될 수 있다. 환자에게 투여된 암비베그론 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 양은, 예를 들면, 약 1 mg 내지 약 500 mg/1일의 범위일 수 있다. 어떤 구현예에서, 암비베그론은 아래의 범위의 1일 투여량으로 (예를 들면, 경구로) 투여된다: 약 1 mg 내지 5 mg, 약 5 mg 내지 약 10 mg, 약 10 mg 내지 약 25 mg, 약 20 mg 내지 약 30 mg, 약 30 mg 내지 약 50 mg, 약 50 mg 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 150 mg, 약 150 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 250 mg, 약 250 mg 내지 약 300 mg, 약 300 mg 내지 약 350 mg, 약 350 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지 약 450 mg, 또는 약 450 mg 내지 약 500 mg.

파소베그론

파소베그론은 화학명 4-[4-[2-[[((2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시-에틸)아미노]에틸]페닐]-2-메톡시-벤조산을 갖는다. 약제학적으로 허용가능한 염 of 파소베그론 (예를 들면, 파소베그론 하이드로클로라이드) 이 사용될 수 있다. 파소베그론은 당해기술에서 기재된 경로를 통해, 예컨대 경구 투여에 의해 투여될 수 있다. 환자에게 투여된 파소베그론 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 양은, 예를 들면, 약 1 mg 내지 약 1000 mg/1일의 범위일 수 있다. 어떤 다른 구현예에서, 파소베그론은 예를 들면, 아래의 범위의 양으로 (예를 들면, 경구로) 투여된다: 약 1 mg 내지 5 mg, 약 5 mg 내지 약 10 mg, 약 10 mg 내지 약 25 mg, 약 25 mg 내지 약 50 mg, 약 50 mg 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 300 mg, 약 300 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지 약 500 mg, 약 500 mg 내지 약 600 mg, 약 600 mg 내지 약 700 mg, 약 700 mg 내지 약 800 mg, 약 800 mg 내지 약 900 mg, 또는 약 900 mg 내지 약 1000 mg.

미라베그론

미라베그론은 화학명 2-(2-아미노티아졸-4-일)-4'-(2-((2-하이드록시-2-페닐에틸)아미노)에틸)아세트아닐라이드를 가지며 상표명 Myrbetriq™ 하에서 상업적으로 이용가능하다. 미라베그론 (예를 들면, 미라베그론 하이드로클로라이드)의 약제학적으로 허용가능한 염이 사용될 수 있다. 미라베그론은 당해기술에서 공지된 경로를 통해, 예컨대 경구 투여에 의해 투여될 수 있다. 환자에게 투여된 미라베그론 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 양은, 예를 들면, 약 1 mg 내지 약 500 mg/1일 범위의 양일 수 있다. 어떤 구현예에서, 미라베그론은 아래의 범위의 1일 투여량으로 (예를 들면, 경구로) 투여된다: 약 1 mg 내지 5 mg, 약 5 mg 내지 약 10 mg, 약 10 mg 내지 약 20 mg, 약 20 mg 내지 약 30 mg, 약 30 mg 내지 약 50 mg, 약 50 mg 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 150 mg, 약 150 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 250 mg, 약 250 mg 내지 약 300 mg, 약 300 mg 내지 약 350 mg, 약 350 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지 약 450 mg, 또는 약 450 mg 내지 약 500 mg.

리토베그론

리토베그론은 화학명 (4-(2-(((1R,2S)-1-하이드록시-1-(4-하이드록시페닐)프로판-2-일)아미노)에틸)-2,5-디메틸페녹시)아세트산을 갖는다. 리토베그론 (예를 들면, 리토베그론 하이드로클로라이드)의 약제학적으로 허용가능한 염이 사용될 수 있다. 리토베그론은 당해기술에서 기재된 경로를 통해, 예컨대 경구 투여에 의해 투여될 수 있다. 환자에게 투여된 리토베그론 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 양은, 예를 들면, 약 1 mg 내지 약 1000 mg/1일의 범위일 수 있다. 어떤 구현예에서, 리토베그론은 아래의 범위의 1일 투여량으로 (예를 들면, 경구로) 투여된다: 약 1 mg 내지 5 mg, 약 5 mg 내지 약 10 mg, 약 10 mg 내지 약 25 mg, 약 25 mg 내지 약 50 mg, 약 50 mg 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 300 mg, 약 300 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지 약 500 mg, 약 500 mg 내지 약 600 mg, 약 600 mg 내지 약 700 mg, 약 700 mg 내지 약 800

mg, 약 800 mg 내지 약 900 mg, 또는 약 900 mg 내지 약 1000 mg.

솔라베그론

[0073] 솔라베그론은 화학명 3'-(2-((2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)아미노)에틸)아미노)-(1,1'-바이페닐)-3-카복실산을 갖는다. 솔라베그론 (예를 들면, 솔라베그론 하이드로클로라이드)의 약제학적으로 허용가능한 염이 사용될 수 있다. 솔라베그론은 당해기술에서 기재된 경로를 통해, 예컨대 경구 투여에 의해 투여될 수 있다. 환자에게 투여된 솔라베그론 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 양은, 예를 들면, 약 1 mg 내지 약 500 mg/1일의 범위일 수 있다. 어떤 구현예에서, 솔라베그론은 아래의 범위의 1일 투여량으로 (예를 들면, 경구로) 투여된다: 약 1 mg 내지 5 mg, 약 5 mg 내지 약 10 mg, 약 10 mg 내지 약 20 mg, 약 20 mg 내지 약 30 mg, 약 30 mg 내지 약 50 mg, 약 50 mg 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 150 mg, 약 150 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 250 mg, 약 250 mg 내지 약 300 mg, 약 300 mg 내지 약 350 mg, 약 350 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지 약 450 mg, 또는 약 450 mg 내지 약 500 mg.

BRL-37344

[0074] BRL-37344은 화학명 (4-((2-((3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸)아미노)프로필)페녹시)아세트산을 갖는다. BRL-37344의 약제학적으로 허용가능한 염이 사용될 수 있다. BRL-37344는 당해기술에서 공지된 경로를 통해, 예컨대 경구 투여 또는 피하 투여에 의해 투여될 수 있다. 환자에게 투여된 BRL-37344 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 양은, 예를 들면, 경구로 투여될 때 약 1 mg 내지 약 1000 mg/1일, 또는 피하로 투여될 때 약 0.1 mg/kg 체중 내지 약 50 mg/kg 체중 / 1일의 범위일 수 있다. 어떤 구현예에서, BRL-37344는 예를 들면, 아래의 범위의 1일 투여량으로 경구로 투여된다: 약 1 mg 내지 5 mg, 약 5 mg 내지 약 10 mg, 약 10 mg 내지 약 20 mg, 약 20 mg 내지 약 50 mg, 약 50 mg 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 300 mg, 약 300 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지 약 500 mg, 약 500 mg 내지 약 600 mg, 약 600 mg 내지 약 700 mg, 약 700 mg 내지 약 800 mg, 약 800 mg 내지 약 900 mg, 또는 약 900 mg 내지 약 1000 mg. 어떤 다른 구현예에서, BRL-37344는, 예를 들면 아래의 범위의 1일 투여량으로 피하로 투여된다: 약 0.1 mg/kg 체중 내지 약 0.5 mg/kg 체중, 약 0.5 mg/kg 체중 내지 약 1.0 mg/kg 체중, 약 1.0 mg/kg 체중 내지 약 2.5 mg/kg 체중, 약 2.5 mg/kg 체중 내지 약 5.0 mg/kg 체중, 약 5.0 mg/kg 체중 내지 약 7.5 mg/kg 체중, 약 7.5 mg/kg 체중 내지 약 10.0 mg/kg 체중, 약 10 mg/kg 체중 내지 약 20 mg/kg 체중, 약 20 mg/kg 체중 내지 약 30 mg/kg 체중, 약 30 mg/kg 체중 내지 약 40 mg/kg 체중, 또는 약 40 mg/kg 체중 내지 약 50 mg/kg 체중.

CL-316,243

[0075] CL-316,243은 화학명 디나트륨 5-[(2R)-2-[(2R)-2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-1,3-벤조디옥솔-2,2-디카복실레이트를 갖는다. CL-316,243의 약제학적으로 허용가능한 염이 사용될 수 있다. 환자에게 투여된 CL-316,243 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 양은, 예를 들면, 약 1 mg 내지 약 1000 mg/1일의 범위일 수 있다. 어떤 구현예에서, CL-316,243은 아래의 범위의 1일 투여량으로 (예를 들면, 경구로 또는 피하로) 투여된다: 약 1 mg 내지 5 mg, 약 5 mg 내지 약 10 mg, 약 10 mg 내지 약 25 mg, 약 25 mg 내지 약 50 mg, 약 50 mg 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 300 mg, 약 300 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지 약 500 mg, 약 500 mg 내지 약 600 mg, 약 600 mg 내지 약 700 mg, 약 700 mg 내지 약 800 mg, 약 800 mg 내지 약 900 mg, 또는 약 900 mg 내지 약 1000 mg.

GS-332

[0076] GS-332는 화학명 나트륨 (2R)-[3-[3-[2-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]사이클로헥실]페녹시]아세테이트를 갖는다. GS-332의 약제학적으로 허용가능한 염이 사용될 수 있다. 환자에게 투여된 GS-332 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 양은, 예를 들면, 약 1 mg 내지 약 1000 mg/1일의 범위일 수 있다. 어떤 구현예에서, GS-332는 아래의 범위의 1일 투여량으로 경구로 투여된다: 약 1 mg 내지 5 mg, 약 5 mg 내지 약 10 mg, 약 10 mg 내지 약 25 mg, 약 25 mg 내지 약 50 mg, 약 50 mg 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 300 mg, 약 300 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지 약 500 mg, 약 500 mg 내지 약 600 mg, 약 600 mg 내지 약 700 mg, 약 700 mg 내지 약 800 mg, 약 800 mg 내지 약 900 mg, 또는 약 900 mg 내지 약 1000 mg.

KRP-204

[0077] KRP-204는 화학명 6-[2-(R)-[[2-(R)-(3-클로로페닐)-2-하이드록시에틸]아미노]프로필]-2,3-디하이드로-1,4-벤조디옥신-2-(R)-카복실산을 갖는다. KRP-204의 약제학적으로 허용가능한 염이 사용될 수 있다. KRP-204는 투여된 당해기술에서 공지된 경로를 통해, 예컨대 경구 또는 안구 투여에 의해 투여될 수 있다. 환자에게 투여된

KRP-204 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 양은, 예를 들면, 경구로 투여된 약 1 mg 내지 약 1000 mg/1일의 범위일 수 있다. 어떤 구현예에서, KRP-204은 아래의 범위의 1일 투여량으로 경구로 투여된다: 약 1 mg 내지 5 mg, 약 5 mg 내지 약 10 mg, 약 10 mg 내지 약 25 mg, 약 25 mg 내지 약 50 mg, 약 50 mg 내지 약 100 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 300 mg, 약 300 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지 약 500 mg, 약 500 mg 내지 약 600 mg, 약 600 mg 내지 약 700 mg, 약 700 mg 내지 약 800 mg, 약 800 mg 내지 약 900 mg, 또는 약 900 mg 내지 약 1000 mg.

[0083] L-796568

L-796568은 화학명 (*R*)-N-[4-[2-[[2-하이드록시]-2-(3-피리디닐)에틸]페닐]-4-[4-(트리플루오로메틸)페닐]티아졸-2-일]벤젠설폰아미드 디하이드로클로라이드를 갖는다. L-796568의 약제학적으로 허용가능한 염이 사용될 수 있다. L-796568 당해기술에서 공지된 경로를 통해, 예컨대 경구 투여에 의해 투여될 수 있다. 환자에게 투여된 L-796568 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염의 양은, 예를 들면, 약 1 mg 내지 약 1000 mg/1일의 범위일 수 있다. 어떤 구현예에서, L-796568은 아래의 범위의 1일 투여량으로 (예를 들면, 경구로) 투여된다: 약 1 mg 내지 100 mg, 약 100 mg 내지 약 200 mg, 약 200 mg 내지 약 300 mg, 약 300 mg 내지 약 400 mg, 약 400 mg 내지 약 500 mg, 약 500 mg 내지 약 600 mg, 약 600 mg 내지 약 700 mg, 약 700 mg 내지 약 800 mg, 약 800 mg 내지 약 900 mg, 또는 약 900 mg 내지 약 1000 mg.

[0085] 베타-3-아드레날린 수용체 작용제는 당해기술에서 공지된 전통적 투여 경로에 의해 투여될 수 있는 것으로 인정된다. 어떤 투여 경로는 특정한 치료제에 대해 바람직할 수 있고, 그 예는, 특정한 투여 경로가 초회통과 대사를 감소시키거나 향상된 생체이용률을 갖는 경우이다. 어떤 구현예에서, 베타-3-아드레날린 수용체 작용제는 투여된 단독으로 또는 데스모프레신과 함께 경구로, 경피로, 진피내로, 또는 점막통과 투여에 의해 투여된다. 또 다른 구현예에서, 베타-3-아드레날린 수용체 작용제는 경구로 투여된다.

[0086] 본 방법은 또한, 데스모프레신의 투여와 베타-3-아드레날린 수용체 작용제의 투여 사이의 기간에 따라 특징지어질 수 있다. 어떤 구현예에서, 데스모프레신의 제1 투여는 베타-3-아드레날린 수용체 작용제의 투여와 일치할 수 있다. 대안적으로, 데스모프레신의 투여의 개시는 베타-3-아드레날린 수용체 작용제의 투여의 개시의 전 또는 후일 수 있다. 어떤 구현예에서, 베타-3-아드레날린 수용체 작용제는 데스모프레신 투여의 개시 1 시간 내에 투여된다. 어떤 구현예에서, 베타-3-아드레날린 수용체 작용제는 데스모프레신 투여의 개시의 0.5 시간, 1 시간, 1.5 시간, 또는 2 시간 내에 투여된다.

[0087] 환자 집단

[0088] 본 방법은 환자의 방광의 바람직하지 않은 배뇨와 관련된 장애를 겪고 있거나 그것을 특징으로 하는 인간 대상체 바람직하게는 성인 남성에 대한 치료적 이점을 제공하는 것으로 고려된다. 예시적인 장애는 야뇨증, 실금, 야뇨증, 및 요봉증을 포함한다. 어떤 구현예에서, 인간 대상체는 야뇨증을 겪고 있다. 인간 대상체는 성인 또는 어린이일 수 있다.

[0089] 소변 생산의 회복

[0090] 본 방법은, 상기 대상체가 데스모프레신 및 베타-3-아드레날린 수용체 작용제의 투여를 종료한 후에 정상 소변 생산을 회복하는데 필요한 기간에 따라 추가로 특징지어질 수 있다. 상기 대상체가 1일 기준으로 정상 소변 생산을 회복하는 것이 중요하고, 이로써 적절한 유체 밸런스는 유지되고, 폐기물은 배뇨를 통해 배출될 수 있다. 따라서, 어떤 구현예에서, 본 방법은 인간 대상체의 소변 생산이 데스모프레신의 투여가 종료된 후 약 2 시간 내에 회복된다는 것을 추가로 특징으로 한다. 어떤 다른 구현예에서, 본 방법은, 인간 대상체의 소변 생산이 데스모프레신의 투여가 종료된 약 1 시간 내에 회복된다는 것을 추가로 특징으로 한다.

[0091] 병용 요법의 예시적인 이점

[0092] 본 방법 및 조성물은 다양한 이점을 제공하는 것으로 고려된다. 하나의 고려된 이점은, 데스모프레신이 단독으로 투여될 때 관측된 효능과 비교하여 데스모프레신이 베타-3-아드레날린 수용체 작용제와 함께 투여될 때 인간 대상체가 소변을 보고 싶은 욕구를 억제하는데 향상된 효능이다. 어떤 구현예에서, 상기 향상은, 데스모프레신이 단독으로 투여될 때 관측된 효능과 비교하여 데스모프레신이 베타-3-아드레날린 수용체 작용제와 함께 투여될 때 인간 대상체가 소변을 보고 싶은 욕구의 억제에서 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 75%, 100%, 또는 초과의 향상일 수 있다.

[0093] 또 하나의 고려된 이점은 데스모프레신의 투여와 관련된 부작용의 감소이다. 어떤 구현예에서, 부작용의

감소는, 데스모프레신이, 데스모프레신이 유사한 치료 효과를 달성하는데 필요한 투여량으로 단독으로 투여될 때 관측된 부작용과 비교하여 베타-3-아드레날린 수용체 작용제와 함께 투여될 때 인간 대상체에서 부작용의 5%, 10%, 20%, 30%, 50%, 75%, 100%, 또는 초과의 감소일 수 있다.

[0094] 데스모프레신 및 베타-3-아드레날린 수용체 작용제의 투여는 상승작용 효과, 예를 들면, 인간 대상체가 소변을 보고 싶은 욕구를 억제하는데 효능의 상승작용 향상을 야기할 수 있다. 어떤 구현예에서, 효능의 상승작용 향상은 데스모프레신 및 베타-3-아드레날린 수용체 작용제의 투여와 함께 관련된 효능의 부가적 향상과 비교하여 적어도 5%, 10%, 15%, 20%, 25%, 30%, 또는 초과로 효능이 향상된다.

II. 약제학적 조성물 및 투여 고려사항들

[0095] 본 발명의 또 하나의 측면은 본원에서 기재된 하나 이상의 치료제 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 약제학적 조성물은 하기를 위해 적응된 것들을 포함하는, 고체 또는 액체 형태로 투여하기 위해 특별히 제형화될 수 있다: (1) 경구 투여, 예를 들면, 드렌치(drench) (수성 또는 비-수용액 또는 서스펜션), 정제 (예를 들면, 구강, 설하, 및/또는 전신 흡수를 위해 표적화된 것들), 볼러스, 분말, 과립, 혀에 적용하기 위한 페이스트; (2) 예를 들면, 피하, 근육내, 정맥내 또는 경막외 주사에 의한 비경구 투여, 예를 들면, 멸균된 용액 또는 서스펜션, 또는 지속 방출 제형으로서; (3) 국소 적용, 예를 들면, 피부에 도포된 크림, 연고, 또는 제어 방출 패치 또는 스프레이로서; (4) 질내로 또는 직장내로, 예를 들면, 페서리, 크림 또는 포음으로서; (5) 설하로; (6) 안구로; (7) 경피로; 또는 (8) 비강으로. 특정한 투여 경로에 대해 설계된 예시적인 부형제 및 제형의 추가 설명은 아래에 기재되어 있다.

[0097] 어떤 구현예에서, 본 발명은 데스모프레신, 베타-3-아드레날린 수용체 작용제, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. 베타-3-아드레날린 수용체 작용제는, 예를 들면, 암비베그론, 파소 베그론, 미라베그론, 리토베그론, 솔라베그론, BRL-37344, CL-316,243, GS-332, KRP-204, L-796568, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염일 수 있다. 어떤 구현예에서, 약제학적 조성물은 인간 대상체에 대한 코 투여를 위해 제형화된다.

[0098] 어구 "약제학적으로-허용가능한 담체"는 약제학적으로-허용가능한 물질, 조성물 또는 비히클, 예컨대 액체 또는 고형 충전제, 희석제, 부형제, 제조 보조제 (예를 들면, 윤활제, 탈크 마그네슘, 칼슘 또는 아연 스테아레이트, 또는 스테아르산), 또는, 대상 화합물을 하나의 장기, 또는 신체의 부분으로부터, 또 하나의 장기, 또는 신체의 부분으로 운반 또는 수송하는데 관여된 용매 캡슐화 물질을 의미한다. 각각의 캐리어는 제형의 다른 성분과 양립가능하고 환자에게 해롭지 않다는 의미에서 "허용가능"해야 한다. 약제학적으로-허용가능한 담체로서 쓰일 수 있는 물질의 일부 예는 하기를 포함한다: (1) 당, 예컨대 락토오스, 글루코오스 및 수크로오스; (2) 전분, 예컨대 옥수수 전분 및 감자 전분; (3) 셀룰로오스, 및 그것의 유도체, 예컨대 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스, 에틸 셀룰로오스 및 셀룰로오스 아세테이트; (4) 분말화된 트라가칸쓰; (5) 맥아; (6) 젤라틴; (7) 탈크; (8) 부형제, 예컨대 코코아 버터 및 좌약 와스; (9) 오일, 예컨대 땅콩 오일, 목화씨 오일, 잇꽃 오일, 참깨 오일, 올리브 오일, 옥수수 오일 및 대두 오일; (10) 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜; (11) 폴리올, 예컨대 글리세린, 소르비톨, 만니톨 및 폴리에틸렌 글리콜; (12) 에스테르, 예컨대 에틸 올레이트 및 에틸 라우레이트; (13) 한천; (14) 완충제, 예컨대 마그네슘 하이드록사이드 및 알루미늄 하이드록사이드; (15) 알긴산; (16) 발열성물질 제거 물; (17) 등장의 염수; (18) 릴거액; (19) 에틸 알코올; (20) pH 완충된 용액; (21) 폴리에스테르, 폴리카보네이트 및/또는 폴리무수물; 및 (22) 약제학적 제형에서 이용된 다른 비독성 양립가능한 물질.

[0099] 습윤제, 유화제 및 윤활제, 예컨대 나트륨 라우릴 살레이트 및 마그네슘 스테아레이트, 뿐만 아니라 착색제, 이형제, 코팅제, 감미제, 풍미제 및 방향제, 보존제 및 항산화제가 또한 조성물 내에 존재할 수 있다. 약제학적으로-허용가능한 항산화제의 예는 하기를 포함한다: (1) 수용성 항산화제, 예컨대 아스코르브산, 시스테인 하이드로클로라이드, 나트륨 바이설페이트, 나트륨 메타바이설페이트, 아황산나트륨 등; (2) 오일용해성 항산화제, 예컨대 아스코르빌 팔미테이트, 부틸화된 하이드록시아니솔 (BHA), 부틸화된 하이드록시톨루엔 (BHT), 레시틴, 프로필 갈레이트, 알파-토코페롤, 등; 및 (3) 금속 칼레이트제, 예컨대 시트르산, 에틸렌디아민 테트라아세트산 (EDTA), 소르비톨, 타르타르산, 인산, 등.

[0100] 본 발명의 제형은 경구, 코, 국소 (구강 및 설하 포함), 직장, 질 및/또는 비경구 투여에 적합한 것들을 포함한다. 상기 제형은 단위 투여 형태로 편리하게 제조될 수 있고 조제실의 당해기술에서 잘 알려진 임의의 방법으로 제조될 수 있다. 단일 투여 형태를 생산하기 위해 캐리어 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 치료될 호스트, 특정한 투여 방식에 따라 변할 것이다. 단일 투여 형태를 생산하기 위해 캐리어 물질과 조합될 수 있는 활성 성분의 양은 일반적으로 치료 효과를 놓는 화합물의 양일 것이다.

[0101]

경구 투여에 적합한 본 발명의 제형은 캡슐, 카세, 알약, 정제, (풍미 기재, 보통 수크로오스 및 아카시아 또는 트라가칸쓰를 사용하는) 로젠지, 분말, 과립의 형태로, 또는 수성 또는 비-수성 액체 중 용액 또는 서스펜션으로서, 또는 수중유 또는 유중수 액체 에멀젼으로서, 또는 엘릭시르 또는 시럽으로서, 또는 사탕형 알약 (불활성 기재, 예컨대 젤라틴 및 글리세린, 또는 수크로오스 및 아카시아를 사용하는) 사탕형 알약으로서 및/또는 구제 액 등일 수 있고, 이들 각각은 예정된 양의 본 발명의 화합물을 활성 성분으로서 함유한다. 본 발명의 화합물은 불러스, 연약 또는 페이스트로서 또한 투여될 수 있다.

[0102]

경구 투여용 본 발명의 고형 투여 형태 (캡슐, 정제, 알약, 당의정, 분말, 과립, 트로키 등)에서, 활성 성분은 하나 이상의 약제학적으로 허용가능한 담체, 예컨대 나트륨 시트레이트 또는 디칼슘 포스페이트, 및/또는 하기 중 임의의 것과 혼합된다: (1) 충전제 또는 익스텐더, 예컨대 전분, 락토오스, 수크로오스, 글루코오스, 만니톨, 및/또는 규산; (2) 결합제, 예컨대, 예를 들면, 카복시메틸셀룰로오스, 알기네이트, 젤라틴, 폴리비닐 피롤리돈, 수크로오스 및/또는 아카시아; (3) 휴액턴트, 예컨대 글리세롤; (4) 봉해제, 예컨대 한천, 탄산칼슘, 감자 또는 타피오카 전분, 알긴산, 어떤 실리케이트, 및 나트륨 카보네이트; (5) 용액 지연제, 예컨대 파라핀; (6) 흡수 가속제, 예컨대 사급 암모늄 화합물 및 계면활성제, 예컨대 폴록사머 및 나트륨 라우릴 살레이트; (7) 습윤제, 예컨대, 예를 들면, 세틸 알코올, 글리세롤 모노스테아레이트, 및 비-이온성 계면활성제; (8) 흡수제, 예컨대 카올린 및 벤토나이트 점토; (9) 윤활제, 예컨대 탈크, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 고형 폴리에틸렌 글리콜, 나트륨 라우릴 살레이트, 아연 스테아레이트, 나트륨 스테아레이트, 스테아르산, 및 이들의 혼합물; (10) 착색제; 및 (11) 제어 방출 제제 예컨대 크로스포비돈 또는 에틸 셀룰로오스. 캡슐, 정제 및 알약의 경우에, 약제학적 조성물은 완충제를 또한 포함할 수 있다. 유사한 유형의 고형 조성물은 그와 같은 부형제를 락토오스 또는 유당, 뿐만 아니라 고분자량 폴리에틸렌 글리콜 등으로서 사용하는 연질 및 경질-껍질의 젤라틴 캡슐에서 충전제로서 또한 이용될 수 있다.

[0103]

정제는, 임의로 하나 이상의 부속 성분과 함께 압축 또는 성형에 의해 만들어질 수 있다. 압축 정제는 결합제 (예를 들면, 젤라틴 또는 하이드록시프로필메틸 셀룰로오스), 윤활제, 불활성 희석제, 보존제, 봉해제 (예를 들면, 나트륨 전분 글라이콜레이트 또는 가교결합된 나트륨 카복시메틸 셀룰로오스), 표면-활성 또는 분산제를 사용하여 제조될 수 있다. 주형 정제는 적합한 기계에서 불활성 액체 희석제로 습윤화된 분말화된 화합물의 혼합물을 성형하여 제조될 수 있다.

[0104]

본 발명의 화합물의 경구 투여용 액체 투여 형태는 약제학적으로 허용가능한 에멀젼, 마이크로에멀젼, 용액, 서스펜션, 시럽 및 엘릭시르를 포함한다. 활성 성분 외에, 액체 투여 형태는 하기를 함유할 수 있다: 당해기술에서 통상적으로 사용된 불활성 희석제, 예컨대, 예를 들면, 물 또는 다른 용매, 가용화제 및 유화제, 예컨대 에틸 알코올, 이소프로필 알코올, 에틸 카보네이트, 에틸 아세테이트, 벤질 알코올, 벤질 벤조에이트, 프로필렌 글리콜, 1,3-부틸렌 글리콜, 오일 (특히, 목화씨, 땅콩, 옥수수, 미생물(germ), 올리브, 캐스터 및 참깨 오일), 글리세롤, 테트라하이드로푸릴 알코올, 폴리에틸렌 글리콜 및 소르비탄의 지방산 에스테르, 및 이들의 혼합물.

[0105]

불활성 희석제 외에, 경구 조성물은 아쥬반트 예컨대 습윤제, 유화 및 혼탁화 제제, 감미제, 풍미제, 착색제, 방향제 및 보존제를 또한 포함할 수 있다.

[0106]

서스펜션은, 활성 화합물에 추가하여, 아래의 예와 같은 혼탁화제를 함유할 수 있다: 에톡실화된 이소스테아릴 알코올, 폴리옥시에틸렌 소르비톨 및 소르비탄 에스테르, 미세결정성 셀룰로오스, 알루미늄 메타하이드록사이드, 벤토나이트, 한천 및 트라가칸쓰, 및 이들의 혼합물.

[0107]

본 발명의 약제학적 조성물 중 활성 성분의 실제의 투여량 수준은 환자에 대한 독성 없이, 특정한 환자, 조성물, 및 투여 방식에 대한 원하는 치료적 반응을 달성하는데 효과적인 활성 성분의 양을 얻기 위해 변할 수 있다. 선택된 투여량 수준은 다양한 인자에 따라 다를 것이고, 이 인자는 이용된 본 발명의 특정한 화합물, 또는 그것의 염의 활성, 투여 경로, 투여 시간, 이용될 특정한 화합물의 배출 속도 또는 대사, 흡수 속도 및 정도, 치료의 지속시간, 이용된 특정한 화합물과 함께 사용된 다른 약물, 화합물 및/또는 물질, 치료될 환자의 연령, 성별, 체중, 병태, 일반적인 건강 및 이전 병력, 및 의료 분야에서 잘 알려진 인자를 포함한다.

[0108]

당해기술에서 통상적인 기술을 갖는 의사는 필요한 약제학적 조성물의 효과적인 양을 쉽게 결정하고 처방할 수 있다. 예를 들면, 의사는 원하는 치료 효과를 달성하기 위해 필요한 것보다 더 낮은 수준에서 약제학적 조성물에서 이용된 본 발명의 화합물의 용량을 개시하고 원하는 효과가 달성될 때까지 투여량을 서서히 증가시킨다.

[0109]

본 개시내용의 측면은 하기와 같이 또한 기재될 수 있다:

[0110]

1. 약 2 시간 내지 약 8 시간 이하의 간격에 걸쳐 성인 인간 대상체에서 소변보고 싶은 욕구를 억제하는 방법에

있어서, 그것이 필요한 성인 인간 대상체에게 효과적인, 저용량의 테스모프레신 및 베타-3-아드레날린 수용체 작용제를 투여하고, 이로써 상기 둘 모두가 중첩 기간 동안 생리적 활성을 발휘한다.

- [0111] 2. 1의 방법에 있어서, 상기 방법은 약 4 시간 내지 약 7 시간의 간격에 걸쳐 소변보고 싶은 욕구를 억제한다.
- [0112] 3. 1의 방법에 있어서, 항이뇨 효과는 약 2 시간 내지 약 6 시간 이하의 간격에 걸쳐 달성된다.
- [0113] 4. 1의 방법에 있어서, 항이뇨 효과는 약 4 시간 내지 약 7 시간 이하의 간격에 걸쳐 달성된다.
- [0114] 5. 1 내지 4 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 투여는 10 또는 15 pg/mL를 초과하지 않는 테스모프레신의 혈당 농도를 인간 대상체에서 달성한다.
- [0115] 6. 1 내지 4 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 투여는 약 0.5 pg/mL 내지 약 5 pg/mL의 범위의 테스모프레신의 혈당 농도를 인간 대상체에서 달성한다.
- [0116] 7. 1 내지 4 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 투여는 약 0.5 pg/mL 내지 약 2.5 pg/mL의 범위의 테스모프레신의 혈당 농도를 인간 대상체에서 달성한다.
- [0117] 8. 1 내지 7 중 어느 하나의 방법에 있어서, 상기 테스모프레신은 경구 또는 코 점막을 가로질러 경피로, 진피내로, 또는 점막통과로 투여된다.
- [0118] 9. 1 내지 7 중 어느 하나의 방법에 있어서, 상기 테스모프레신은 경피로 또는 진피내로 투여된다.
- [0119] 10. 1 내지 7 중 어느 하나의 방법에 있어서, 상기 테스모프레신은 비강내로 투여된다.
- [0120] 11. 1 내지 7 중 어느 하나의 방법에 있어서, 상기 테스모프레신은 구강 점막을 가로질러 설하로 투여된다.
- [0121] 12. 9의 방법에 있어서, 상기 테스모프레신은 약 5 ng/시 내지 약 35 ng/시 범위의 유량으로 투여된다.
- [0122] 13. 9의 방법에 있어서, 상기 테스모프레신은 약 5 ng/시 내지 약 15 ng/시 범위의 유량으로 투여된다.
- [0123] 14. 1 내지 13 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 베타-3-아드레날린 수용체 작용제는 암비베그론, 파소베그론, 미라베그론, 리토베그론, 솔라베그론, BRL-37344, CL-316,243, GS-332, KRP-204, L-796568, 또는 그것의 약제 학적으로 허용가능한 염이다.
- [0124] 15. 1 내지 13 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 베타-3-아드레날린 수용체 작용제는 암비베그론, 파소베그론, 또는 솔라베그론이다.
- [0125] 16. 1 내지 13 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 베타-3-아드레날린 수용체 작용제는 미라베그론이다.
- [0126] 17. 1 내지 16 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 베타-3-아드레날린 수용체 작용제는 경구로, 경피로, 진피내로, 또는 코 또는 구강 점막을 가로 질로 투여된다.
- [0127] 18. 1 내지 16 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 베타-3-아드레날린 수용체 작용제는 경구로 투여된다.
- [0128] 19. 1 내지 18 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 베타-3-아드레날린 수용체 작용제는 테스모프레신 투여의 개시 전 또는 후 1 시간 내에 투여된다.
- [0129] 20. 1 내지 19 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 대상체는 야뇨증, 실금, 유뇨증, 또는 요봉증으로 고통받고 있다.
- [0130] 21. 1 내지 19 중 어느 하나의 방법으로서, 상기 대상체는 야뇨증으로 고통받고 있다.
- [0131] 22. 1 내지 21 중 어느 하나의 방법으로서, 인간 대상체의 소변 생산은 테스모프레신의 투여가 종료된 후 약 2 시간 내에 회복된다.
- [0132] 23. 1의 방법으로서, 상기 방법은 성인 인간 대상체에게 베타-3-아드레날린 수용체 작용제를 적어도 1개월의 기간 동안 1일 기준으로 투여하는 것을 포함하고 상기 대상체가 수면에 들기 전에 테스모프레신을 투여하는 것을 포함한다.
- [0133] 24. 1의 방법으로서, 상기 방법은 성인 인간 대상체에게 베타-3-아드레날린 수용체 작용제를 BPH의 치료용 그것의 최소 약물 라벨 권고된 용량보다 더 낮은 투여 수준으로 투여하고 상기 대상체가 수면에 들기 전에 테스모프레신을 투여하는 것을 포함한다.
- [0134] 25. 1의 방법으로서, 상기 방법은 성인 인간 대상체에게, 상기 대상체가 수면에 들기 전 혼합물로서 테스모프레

신 및 베타-3-아드레날린 수용체 작용제를 BPH의 치료용 상기 작용제의 최소 약물 라벨 권고된 용량보다 더 낮은 투여 수준으로 투여하는 것을 포함한다.

[0135] 26. 데스모프레신, 베타-3-아드레날린 수용체 작용제, 및 약제학적으로 허용가능한 담체를 포함하는 약제학적 조성물.

[0136] 27. 26의 약제학적 조성물로서, 상기 약제학적 조성물은 인간 대상체에 대한 비강내 또는 설하 투여를 위해 제형화된다.

[0137] 28. 26 또는 27의 약제학적 조성물로서, 상기 베타-3-아드레날린 수용체 작용제는 암비베그론, 파소베그론, 미라베그론, 리토베그론, 솔라베그론, BRL-37344, CL-316,243, GS-332, KRP-204, L-796568, 또는 그것의 약제학적으로 허용가능한 염이다.

실시예

[0139] 방금 일반적으로 기재된 본 발명은 하기 실시예를 참고로 더 쉽게 이해될 것이며, 실시예는 단지 본 발명의 어떤 측면 및 구현예의 실례 목적을 위해 포함되며 본 발명의 제한하고자 의도되지 않는다.

실시예 1

파트 I - 실험적인 절차

[0142] 연구에서의 환자는 하기 기준을 충족시켰다: (a) 적어도 50세이고 적어도 6개월의 지속기간 동안 밤마다 평균적으로 적어도 2회의 야간 배뇨를 경험한 남성 또는 여성, 및 (b) 울혈성 심장기능상실, 요통증, 신장 기능부전, 간 기능부전, 실금, 전신 스테로이드를 필요로 하는 병, 지난 5년 내의 악성종양, 수면 무호흡, 신장 증후군, 원인불명 골반 종괴, 방광 신경계 기능이상 중 어느 하나로 고통받지 않거나, 방광 수술 또는 방사선요법을 경험하지 않았거나 임신하거나 모유수유 중이 아닌 남성 또는 여성.

[0143] 환자는 (i) 1.5 μ g 투여량의 데스모프레신 또는 (ii) 위약 중 어느 하나를 비강 스프레이로 투여받았다. 데스모프레신 비강 스프레이 (또는 위약)를 12주의 지속기간 동안 취침 직전 매일 투여했다. 하기 기재된 바와 같이 분취량의 에멀젼 모액 및 완충 용액을 조합하여 데스모프레신 비강 스프레이를 제조했다.

[0144] 에멀젼 모액: 에멀젼 모액을 제조하기 위해, 하기 성분 (중량부)을 교반 바가 구비된 용기에 부가하고, 60-65°C에서 15분 동안 혼합한다: (i) 180 부의 소르비탄 모노라우레이트 (Span-20) 수용액 (12 mg/mL); (ii) 30 부의 폴리소르베이트 20 (Tween-20) 수용액 (2 mg/mL); (iii) 400 부의 면실유 수성 에멀젼 (26.6 mg/mL); (iv) 600 부의 사이클로펜타데칸올라이드 (CPE-215) 수성 에멀젼 (40 mg/mL); 및 (v) 1,500 그램 총 배치 크기를 생산하기 위한 물. 혼합 후, 상기 제제를 6500 RPM+에서 20-25분 동안 고속 혼합을 사용하여 균질화하여 미세 에멀젼을 제조한다. 이 용액은 멸균을 보증하기 위해 오토클레이브한다.

[0145] 완충 용액: 시트르산 버퍼 모액을 제조하기 위해, 하기 성분 (중량부)을 교반 바가 구비된 용기에 부가하고, 60-65°C에서 5분 동안 혼합한다: (i) 6200 부의 물; (ii) 16 부의 무수 시트르산 수용액 (1.85 mg/mL); (iii) 76 부의 나트륨 시트레이트, 디히드레이트 수용액 (8.9 mg/mL); (iv) 104 부의 폴리소르베이트 20 (Tween-20) 수용액 (12 mg/mL); 및 (v) 8,500 그램 총 배치 크기를 생산하기 위한 물.

[0146] 데스모프레신 모액: 데스모프레신 모액을 제조하기 위해, 0.111 부의 데스모프레신 아세테이트 트리히드레이트를 충분한 버퍼 모액에 부가하여 100.0 mL의 용액을 제조하고, 모든 데스모프레신이 용해될 때까지 교반시켜 100 μ g 데스모프레신/mL의 농도를 갖는 모액을 제조한다. 이 모액으로부터 회석에 의해 30 μ g/mL 용액을 제조했다.

[0147] 데스모프레신 비강 스프레이: 데스모프레신 비강 스프레이를 제조하기 위해, 30 μ g/mL 용액 분취량을 여과하여 임의의 박테리아 오염을 제거하고 동등 용적의 에멀젼 모액으로 회석하여 2% 사이클로펜타데칸올라이드를 함유하는 15 μ g/mL 데스모프레신, pH 5.5를 포함하는 무균성, 무보존제 용량 형태를 제조했다. 계량된 스프레이당 100 μ L (즉, 스프레이당 1.5 μ g 데스모프레신 (즉, 1500 ng 데스모프레신))를 전달하는 파이퍼(Pfeiffer) APF 펌프 분무기가 장착된 멸균된 펌프 스프레이 병에 이들을 담았다. 액체는 검출가능한 미생물이 없다.

미라베그론과 병용한 데스모프레신 요법:

[0149] 여성 후-폐경기 환자는 미라베그론 (상표명 Myrbetriq®) 연장 방출 정제와 병용하여 상기에서 기재된 바와 같은 데스모프레신 요법 비강 스프레이를 수용한다. 요법 전에, 환자는 2회 초과의 야뇨 에피소드 / 1일을 보고했

다. 요법 개시 후 29 및 43일에, 환자는 이를마다 1회 미만의 약효 에피소드를 보고했다.

[0150] **III. 의료 키트**

[0151] 본 발명의 또 하나의 측면은 인간 대상체가 소변을 보고 싶은 욕구를 억제하거나 인간 대상체에서 항이뇨 효과를 유도하는 키트를 제공한다. 상기 키트는 하기를 포함한다: (i) 사용 설명서 (ii) 데스모프레신 및 (iii) 혼합물로 또는 별도로 존재하고, 그리고 분리된다면, 상이하게 투여되고, 예를 들면, 작용제에 대해서는 경구로 및 점막통과로 또는 데스모프레신에 대해서는 피부 패치로 투여되는, 베타-3-아드레날린 수용체 작용제.

[0152] 상기 설명은 치료 방법, 약제학적 조성물, 및 의료 키트를 포함하여, 본 발명의 다중 측면 및 구현예를 기재한다. 본 특허 출원은 측면 및 구현예의 모든 조합 및 치환을 구체적으로 고려한다.

[0153] **참고에 의한 편입**

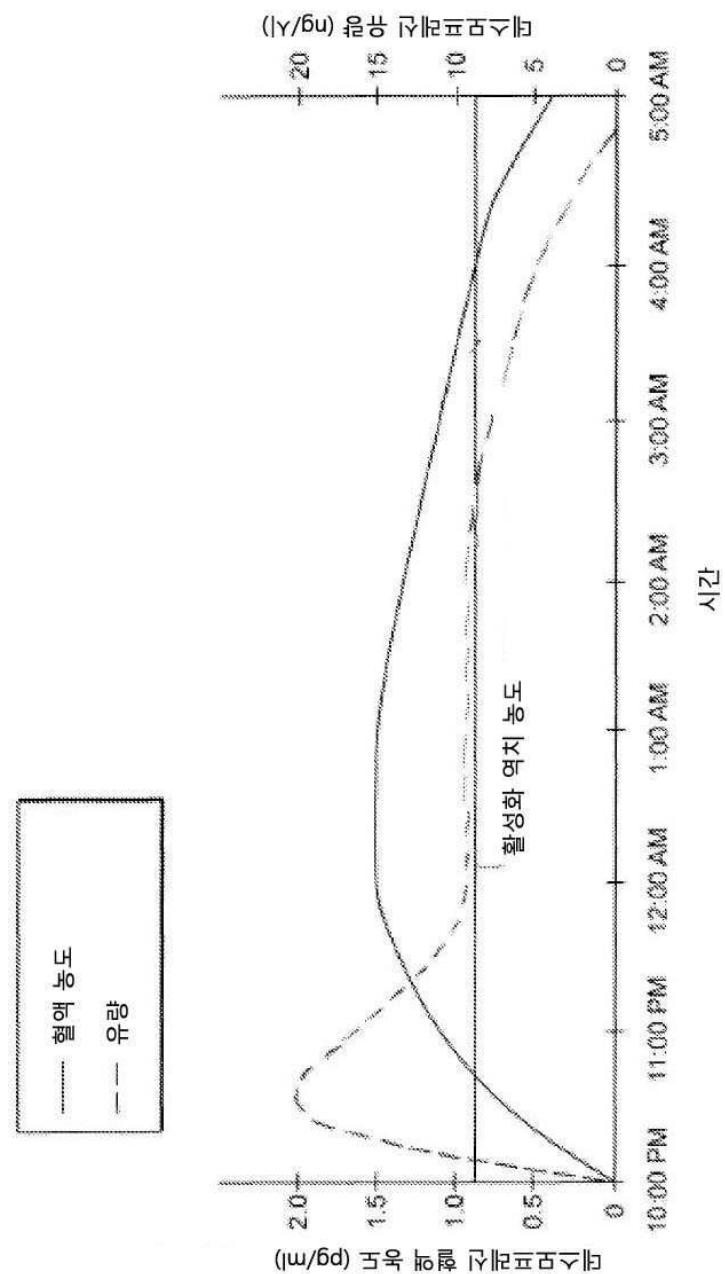
[0154] 본원에 언급된 각각의 특허 문서 및 과학 논문의 전체 개시내용은 다목적으로 참고로 편입된다.

[0155] **등가물**

[0156] 본 발명은 이의 진의 또는 필수적인 특성으로부터 벗어나지 않으면서 다른 구체적인 형태로 구체화될 수 있다. 따라서 전술된 구현예는 본원에 기재된 본 발명을 제한하기 보다는 모든 측면에서 예시적인 것으로 간주되어야 한다. 따라서 본 발명의 범위는 이전의 설명에 의해서라기 보다는 첨구된 청구항들에 의해 명시되며, 청구항과 동등 의미 및 범위 내에 있는 모든 변화는 본원에 포함되는 것으로 의도된다.

도면

도면1



도면2

일정한 테스모프레신 유량
10 mg/hr - 5 시

