

	(19) 대한민국특허청(KR) (12) 공개특허공보(A)	(11) 공개번호 10-2009-0115113 (43) 공개일자 2009년11월04일
<hr/>		
(51) Int. Cl. A61K 31/568 (2006.01) A61P 15/10 (2006.01)	(71) 출원인 이모셔널 브레인 비.브이. 네덜란드, 1311 알엘 알미에르, 루이스 암스트롱 베크 78	
(21) 출원번호 10-2009-7011485	(72) 발명자 투에텐, 얀 요한 아드리안 네덜란드 엔엘-1312 에스제이 알메르 런도스트라 트 45	
(22) 출원일자 2007년11월02일 심사청구일자 없음	브로에밀스, 요하네스 말티너스 마리아 네덜란드 엔엘-1339 씨제이 알메르 에크루스트라 트 36	
(85) 번역문제출일자 2009년06월03일	데 란제, 로버터스 페트루스 요하네스 네덜란드 엔엘-1214 엔디 힐베르섬 고우텐레겐란	
(86) 국제출원번호 PCT/NL2007/050534	(74) 대리인 김윤배, 강철중, 조영신	
(87) 국제공개번호 WO 2008/054214 국제공개일자 2008년05월08일		
(30) 우선권주장 06076976.7 2006년11월03일 유럽특허청(EPO)(EP)		

전체 청구항 수 : 총 10 항

(54) 성 기능장애의 치료에서, 임의적으로 PDE5 억제제와 조합된, 3-알파-안드로스탄디올의 용도

(57) 요약

본 발명은 남성 및/또는 여성 성 기능장애 분야에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 바람직하기는 타입 5 포스포디에스테라제 (PDE5) 억제제와 조합된, 3-알파-안드로스탄디올의 용도에 관한 것이다.

특허청구의 범위

청구항 1

성 기능장애의 치료를 위한 약물의 제조에서 3-알파-안드로스탄디올의 용도.

청구항 2

성 기능장애의 치료를 위한 약물의 제조에서 3-알파-안드로스탄디올 및 타입 5 포스포디에스테라제 (PDE5) 억제제의 용도.

청구항 3

제2항에 있어서, 상기 3-알파-안드로스탄디올 및 상기 PDE5 억제제가 본질적으로 동시에 방출되는 것인 용도.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 성 기능장애가 남성 성 기능장애인 것인 용도.

청구항 5

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 성 기능장애가 여성 성 기능장애인 것인 용도.

청구항 6

3-알파-안드로스탄디올을 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 7

3-알파-안드로스탄디올 및 PDE5 억제제를 포함하는 약제학적 조성물.

청구항 8

제7항에 있어서, 상기 조성물은 상기 3-알파-안드로스탄디올 및 상기 PDE5 억제제가 본질적으로 동시에 방출되도록 고안되는 것인 약제학적 조성물.

청구항 9

3-알파-안드로스탄디올을 포함하는 하나 이상의 약제학적 조성물 및 PDE5 억제제를 포함하는 하나 이상의 조성물을 포함하는 부품 키트로, 여기서 상기 키트는 상기 조성물의 투여에 관한 지시서를 추가로 포함하는 것인 부품 키트.

청구항 10

제7항에 따른 약제학적 조성물을 포함하는 부품 키트.

명세서

기술분야

<1> 본 발명은 남성 및/또는 여성 성 기능장애의 분야에 관한 것이다. 구체적으로, 본 발명은 바람직하기는 타입 5 포스포디에스테라제 (PDE5) 억제제와 조합된, 3-알파-안드로스탄디올의 요구에 따른 용도에 관한 것이다.

배경기술

<2> 남성 성 기능장애 (MSD)는 남성 성 기능의 다양한 장애 또는 손상을 말하며, 성욕장애 (ISD), 발기부전 (ED) 또는 발기불능 및 조루 (PE, 또한 신속한 사정, 조기 사정 또는 성급한 사정으로 알려짐) 및 이상성감증을 포함한다. ED는 실데나필 (sildenafil), 바데나필 (vardenafil) 및 타달라필 (tadalafil)과 같은 PDE5 억제제를 사용하여 성공적으로 치료된다. 현재, PE를 위한 성공적인 치료제는 음경의 감각을 감소시키는 마취 크림 (리도카인, 프릴로카인 및 조합 등) 및 파록세틴, 플루옥세틴 및 설프랄린과 같은 SSRI 항우울증제를 포함한다. ISD를 위한 성공적인 약물은 현재 알려진바 없다.

<3> 여성 성기능 장애 (FSD)는 성 기능의 다양한 장애 또는 손상을 말하며, 성행위에 대한 관심 부족, 성적 흥분에 도달하거나 또는 유지하는 것에 대한 반복된 실패, 충분한 흥분에 따르는 오르가즘에의 도달 불능을 포함한다. 최근의 연구는 미국내 43%의 여성이 성 기능장애로 고통받고 있다고 추정하고 있다 [1]. 낮은 성욕 (22%의 유병율) 및 성적 흥분 문제 (14%의 유병율)는 여성 성 기능장애의 가장 일반적인 범주에 속한다. 이러한 범주는 연구자들 및 치료학자들을 위한 업무 정의 및 허용된 어휘를 제공하기에 편리하다. 그러나, 이러한 장애가 서로 전적으로 독립적이라고 가정하는 것은 부정확할 수 있다. 개별 연구뿐 아니라 역학적 연구는 이들 장애가 중복될 수 있고 그리고 상호의존적일 수 있다는 것을 증명하였다. 몇몇 경우에, 다른 것들에 이르게 하는 1차 질환을 확인하는 것은 가능할 수 있지만, 대부분의 경우, 이것은 불가능할 수 있다.

<4> 3-알파-안드로스탄디올이 안드로겐 증만 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 보충에 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 시간 내에 방출되어야 하는 테스토스테론 및 타입 5 포스포디에스테라제 (PDE5) 억제제의 용도를 개시한다. 비록 이 치료가 유망한 결과를 제공하더라도, 사용되는 시간은 성 행위에 대한 기대 맥락내에서 바람직하지 않게 길어지게 될 것이라고 여겨진다. 더욱이, WO 2005/107810에 기술된 치료는 활성 성분의 제제에 의존하며, 상기 활성 성분이 특정 순서 및/또는 시간 내에 투여되어야 하기 때문에 다소 복잡하다. 정시에 적당한 활성 성분을 매우 정확하게 섭취하지 않는 사람의 경우, 성 기능장애 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 증가된 관심을 유발한다는 것을 개시한다. 이러한 3-알파-안드로스탄디올 투여 의존자는 동기가 증가되고, 관심은 이전의 생리학적 안드로겐 농도에 독립적이다; 3-알파-안드로스탄디올 투여는 정상 (즉, 생리학적) 또는 서브생리학적 안드로겐 수준을 갖는 남성 및 여성에서 성적 동기 및 성적 자극에 대한 관심을 동등하게 증가시킬 것이다.

<7> 본 발명은 활성 성분의 섭취와 성 행위 사이의 시간이 3-알파-안드로스탄디올 (설하 테스토스테론에 비해) 및 PDE5-억제제를 사용하여 감소될 수 있다는 것을 추가로 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 것과 유사하다. 이것은 3-알파-안드로스탄디올이 테스토스테론에 비해 더 약한 안드로겐이며, 또한 3-알파-안드로스탄디올이 다른 수용체, GABA_A 수용체 (다시, 테스토스테론과 비교할 때)에 영향을 미친다고 제안되었기 때문에 놀라운 것으로 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 성 기능장애의 치료를 위한 약물의 제조에서 3-알파-안드로스탄디올의 용도를 개시한다. 용어 성 기능장애는 남성 및/또는 여성 성 기능장애를 말한다.

<9> 3-알파-안드로스탄디올은 또한 5 α -안드로스탄 3 α , 17 β -디올로 알려져 있고, 테스토스테론의 대사산물 중 하나이다. 테스토스테론은 5 α -환원효소에 의해 5 α -디히드로테스토스테론 (DHT)으로 전환될 수 있다. 그 다음, DHT는 3 α -히드록시스테로이드 탈수소효소 (또한, 3-산화환원효소 및 3 α -히드록시스테로이드-산화환원효소로 알려짐, 이하, 3 α -HSD 환원효소라 함)에 의해 3-알파-안드로스탄디올로 추가 전환될 수 있다. 테스토스테론으로부터 DHT로의 전환은 단일방향성이다; 3-알파-안드로스탄디올로의 DHT의 전환은 이-방향성이다: 3 α -HSD 산화효소는 또한 3-알파-안드로스탄디올을 DHT로 전환시킬 수 있다. 3 α -HSD 환원효소/산화효소 평형은 테스토스테론, DHT 및 3-알파-안드로스탄디올과 같은 스테로이드 호르몬뿐 아니라 에스트로겐, 성장 호르몬 및 스트레스 관련 글루코코르티코이드의 순환에 의해 자동 조절된다 [3]. 3 α -HSD 환원효소의 세개의 인간 동종효소 (isoform)가 존재하고, 상기 중 두개는 또한 h3 α -HSD2 및 3, 또한 AKR 1C2 및 AKR 1C3으로 알려짐)에서 발견되었다.

<10> 본 발명에 따르면, 자유 3-알파-안드로스탄디올의 수준은 바람직하기는 통상적으로 3-알파-안드로스탄디올의 투

여 후 1 내지 60분 사이에 발생하는, 정상 혈청 수준 [4] (예를 들면, 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 환자의 혈액 순환에서 3-알파-안드로스탄디올을 가파르고 빠르게 증가시키는 제제로 제공된다. 따라서, 본 발명은 3-알파-안드로스탄디올이 담체와 같은 시클로텍스트린을 포함하는 설하 제제와 같은, 설하 제제 형태로 제공되는 용도를 제공한다. 적합한 투여 경로의 다른 예는 시클로텍스트린 제제 또는 다른 통상의 부형제, 희석제 등을 사용하여 수행될 수 있는 부코-점막 또는 비강이다. 제제의 통상적 예는 히드록시프로필-베타 시클로텍스트린으로 제공되지만, 다른 베타 시클로텍스트린 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 투여 시, 단기 간격 (예를 들면, 60-120초 내, 더 바람직하기는 60초 내)이내일 것이고, 약 1-60분 후에 3-알파-안드로스탄디올의 혈액 피크 수준까지 끌어올리며, 적용시부터 180분 이상 지속될 것이다.

<12> 순환시 3-알파-안드로스탄디올은 SHBG (스테로이드 호르몬 결합 글로불린) 및 알부민에 의해 결합된다. 본 발명에서 정의된 바와 같이 3-알파-안드로스탄디올의 피크 혈장 수준은 분획물이 알부민 및 SHBG에 의해 결합되지 않기 때문에, 유리(free) 3-알파-안드로스탄디올로 존재하고 계산된다는 것이 중요하다. 따라서, 주어진 3-알파-안드로스탄디올의 투여량은 알부민 및 SHBG를 포화시키기 위해 충분히 높아야 하며 (예를 들면, 3-알파-안드로스탄디올의 농도는 SHBG 또는 알부민에 의한 3-알파-안드로스탄디올의 완전한 결합을 극복하기에 충분하도록 높아야 한다), 또는 SHBG상의 3-알파-안드로스탄디올 결합부에 경쟁자를 사용하는 것과 같이, 알부민 또는 SHBG의 결합을 피하는 다른 방법이 고안되어야 한다.

<13> 3-알파-안드로스탄디올을 기초로 한 다른 성 기능장애 치료에 비해, 여기에 기술된 용도 (및 방법)는 치료된 환자에서의 3-알파-안드로스탄디올 수준의 일시적 증가를 목표로 한다. 다른 방법은 정상 환자에서 발견되는 바와 같이 3-알파-안드로스탄디올 수준 (또는, DHT와 같은 그의 대사산물의 수준)을 정상 (예를 들면, 생리학적) 수준으로 회복/대체/보충하는 것을 목표로 한다. 바람직한 구체예에서, 3-알파-안드로스탄디올은 투여될 환자의 혈액 순환에서 3-알파-안드로스탄디올의 짧게-지속되는 (몇 시간) 과생리적 (supraphysiological) 피크가 얻어지도록 적용된다. 그 이후에, 수준은 기초수준 (예를 들면, 투여 전 수준)으로 돌아온다.

<14> 제2 구체예에서, 본 발명은 성 기능장애의 치료를 위한 약물의 제조에서 3-알파-안드로스탄디올 및 타입 5 포스포디에스테라제 (PDE5) 억제제의 용도를 제공한다.

<15> 상기 기술된 바와 같이, 현재 치료와 관련된 문제 중 하나는 활성 성분의 흡수와 성 행위 사이의 오랜 시간 지연이다. 본 발명의 3-알파-안드로스탄디올 구체예의 경우, 시간 지연은 4 시간 에서 약 1 시간으로 단축된다. 이것은 약 3시간 감소를 초래한다.

<16> 다중 PDE5 억제제가 이용가능하다. PDE5 억제제의 예는 피페라진, 1-[[3-(1,4-디히드로-5-메틸-4-옥소-7-프로필이미다조[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 II철 및 적색 산화 제 II철을 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, 실데나필 시트레이트로 주어진다. 활성 성분, 실데나필 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 모노히드레이트, 스테아르산 마그네슘, 미세 결정질 셀룰로오스, 소듐 라우릴 술페이트, 탈크, 이산화티탄 및 트리아세틴.

<17> PDE5-억제제의 수는 여전히 발전하고 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 화합물.

- <18> 활성 성분은 그들의 피크 효과 (예를 들면, 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 억제제의 경우, 피크 효과는 자율 신경계의 NANC (비 아드레날린성 비 콜린성) 경로의 활성을 최대한 증가시킨다. 이 목표는 다른 전략을 사용하여 달성될 수 있다. 한 비-제한 예가 제공된다.
- <19> 바람직한 구체예에서, 상기 3-알파-안드로스탄디올 및 상기 PDE5 억제제는 본질적으로 동시에 방출된다. 용어 "본질적으로 동시에"는 바람직하기는 3-알파-안드로스탄디올 및 PDE5 억제제가 서로로부터 30분 이내, 바람직하게 25-30분, 더 바람직하게 20-25분, 더욱더 바람직하게는 15-20 또는 10-15분 내에 치료될 환자내에 그들의 피크 혈청 수준이 도달하고, 가장 바람직하게는 두 개의 화합물이 서로로부터 0 내지 10분 이내에 환자에게 방출되는 것을 의미하는 것으로 이해되어야 한다.
- <20> 상기 간추린 바와 같이, 3-알파-안드로스탄디올 및 PDE5 억제제의 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 경구 투여는 이것을 더욱더 넓힐 수 있다)의 시차가 존재하고, 3-알파-안드로스탄디올의 효과는 약 3 시간 동안 지속된다. 바테나필 및 실테나필과 같은 PDE5-억제제는 전형적으로 투여 후 약 1시간 뒤에 그들의 피크 혈장 농도 (적어도 35 ng/ml의 실테나필, 2 µg/l의 바테나필 및 40 µg/l의 타달라필이 존재해야 함)에 도달한다. 그들의 효과가 존재한다. 본질적으로 동시에 3-알파-안드로스탄디올 및 PDE5 억제제를 방출하는 것에 의해, 그들의 효과는 적으로 부분적으로 일치한다. 3-알파-안드로스탄디올 및 PDE5 억제제는 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.
- <21> 여기서 성 기능장애에 대한 언급은 남성 및/또는 여성 성 기능장애를 포함한다. 남성 성 기능장애에 대한 언급은 성욕장애 (ISD), 발기부전 (ED) 및 조루 (PE)를 포함한다. 여성 성 기능장애에 대한 언급은 성욕 감퇴 장애 (HSDD), 여성 성적 흥분 장애 (FSAD) 및 여성 절정감 장애 (FOD)를 포함한다.
- <22> 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.
- <23> 여기서 기술된 바와 같이 용도는 선택적으로 성 기능장애의 치료 방법에서 사용하기 위한 3-알파-안드로스탄디올 및 PDE5-억제제로서 제제화될 수 있다.
- <24> 바람직한 구체예에서, 본 발명은 여성 성 기능장애의 치료를 위한 약물의 제조시 3-알파-안드로스탄디올 및 타입 5 포스포디에스테라제 (PDE5) 억제제의 용도를 제공한다. 다른 바람직한 구체예에서, 상기 여성 성 기능장애는 여성 성적 흥분 장애 (FSAD) 및/또는 성욕 감퇴 장애 (HSDD) 및/또는 여성 절정감 장애 (FOD)이다.
- <25> 다른 바람직한 구체예에서, 상기 성 기능장애는 남성 성 기능장애이다.
- <26> 본 발명은 또한 3-알파-안드로스탄디올을 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다.
- <27> 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, 더욱더 바람직한 상기 조성물은 히드록시프로필-베타시클로텍스트린과 같은 시클로텍스트린을 포함한다. 제조된 3-알파-안드로스탄디올 샘플 (0.1-0.5 mg의 3-알파-안드로스탄디올을 위함)의 전형적 무/제한 예는 0.1-0.5 mg 3-알파-안드로스탄디올, 5 mg 히드록시프로필-베타시클로텍스트린 (담체), 5 mg 에탄올 및 5 ml 물로 이루어지지만, 상기 성분들의 각 양은 더 많거나 더 적을 수 있다.
- <28> 다른 구체예에서, 본 발명은 3-알파-안드로스탄디올 및 PDE5 억제제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공한다. PDE5-억제제를 포함하는 약제학적 조성물은 바람직하기는 적어도 25 mg 실테나필 (또는, 5 mg 바테나필 또는 5 mg 타달라필) 및 최대 100 mg 실테나필 (또는, 20 mg 바테나필 또는 20 mg 타달라필), 또는 동일 투여량의 다른 PDE5-억제제를 포함한다. 상기 투여량은 환자의 몸무게에 따라 변할 수 있고, 바람직하기는 내과의사에 의해 결정된다.
- <29> 바람직한 구체예에서, 본 발명은 3-알파-안드로스탄디올 및 PDE5 억제제를 포함하는 약제학적 조성물을 제공하

고, 여기서 상기 조성물은 상기 3-알파-안드로스탄디올 및 상기 PDE5 억제제가 본질적으로 동시에 방출되도록 고안된다. 약제학적 조성물은 3-알파-안드로스탄디올 및 PDE5 억제제가 투여시 (바로) 방출되도록, 또는 3-알파-안드로스탄디올 및 PDE5 억제제가 일정 시간 (예를 들면, 2시간)이 지난 후에 방출되도록 고안될 수 있다. 이는 사용된 두 성분의 제제에 의존한다.

- <30> 활성 성분 (예를 들면, 3-알파-안드로스탄디올 및 PDE5 억제제)은 정제, 캡슐, 다중미립자, 젤, 필름, 용액 또는 현탁액 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.
- <31> 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 조성물 및 PDE5 억제제를 포함하는 하나 이상의 조성물을 포함하는 부품 키트 (kit of parts)를 제공하고, 여기서 상기 키트는 추가적으로 상기 조성물의 투여와 관련된 지시서를 포함한다.
- <32> 본 발명은 또한 여기서 기술된 바와 같은 약제학적 조성물, 예를 들면, 3-알파-안드로스탄디올 및 PDE5 억제제를 포함하는 약제학적 조성물을 포함하는 부품 키트를 제공한다.
- <33> 추가로 본 발명의 부품 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 즉, 의식되지 않게 나타나는 것이 바람직하다.
- <34> 여기서 기술된 활성 성분의 조합은 다른 적합한 활성 성분에 의해 추가로 수반될 수 있다.
- <35> 본 발명은 추가로 유효량의 3-알파-안드로스탄디올 및 PDE5 억제제의 조합을 상기 남성 또는 여성에 제공하는 것에 의해 성 기능장애로부터 고생하는 남성 또는 여성을 치료하는 방법을 제공한다.
- <36> 본 발명은 하기의 비-제한 예로 더 자세하게 설명될 것이다.

실시예

<37> 시험 부분

<38> 시험 1: FSD에서의 3-알파-안드로스탄디올 및 실테나필

- <39> FSD를 갖는 여성에서 에로 영화 발취부분에 대하여 반응하는 VPA상의 3-알파-안드로스탄디올 및 PDE5 억제제-실테나필의 조합된 투여의 효능
- <40> 이중-맹검, 랜덤하게 할당된 플라세보 (placebo) 조절된 크로스-오버 고안에서, 여성 성 기능장애 (FSD)를 가진 16명의 여성으로된 그룹에게 3일 분리된 시험일 동안:
 - <41> 1. 3-알파-안드로스탄디올 (0.1 mg) 및 실테나필 (10 mg)
 - <42> 2. 3-알파-안드로스탄디올 (0.1 mg) 단독
 - <43> 3. 플라세보를 제공하였다.
- <44> 질의 펄스 진폭을 약물 투여 직후, 그리고 약물 투여 1 시간 후에, 중립적인 그리고 에로적인 영화 발취부분에 대한 반응으로 측정하였다. 3일의 시험일을 (적어도) 3일 기간으로 분리하였다. 모든 약물 투여에서, 환자에게 실테나필 또는 플라세보로 이루어진 하나의 캡슐 및 실테나필 또는 플라세보를 갖는 한 액체 제제를 제공하였다. 캡슐뿐 아니라 액체 제제를 시험 한 시간 전에 동시에 제공하였다. 설하의 3-알파-안드로스탄디올의 효과는 그들의 유사한 시차 (0-1 시간)로 인해 높은 실테나필 혈청 농도 (실테나필 30-120 분의 Tmax; T1/2 = 3.5 시간)와 중복되었다.
- <45> 시험기간 동안, VPA를 측정하기 위하여, 환자는 탐폰-모양의 질 프로브 (광혈류측정기)를 삽입해야만 했다. 그 다음 환자들은 10분의 중립적인 영화 일부분과 이어지는 5분의 에로영화 일부분을 관람하였다. 이러한 기본적인 측정 후, 환자들에게 상기 기술된 바와 같이 네 개의 약물 조합 중 하나를 제공하였다. 하기에 중립적 (5분) 및 에로 (5분) 영화 일부분의 다른 세트를 나타내었다. 그 다음, 질의 프로브를 제거하였다. 4 시간 후 중립적 (5분) 및 에로적 (5분) 영화 일부분에 대한 반응으로 다른 VPA 측정을 수행하였다. 혈압 (반듯이 드러눕고 선),

심박수, 호흡수 및 체온을 전체 실험일 동안 관찰하였다.

<46> 실험은 선별 방문에 의해 선행되었다. 선별 방문에서, Almere의 Flevo Hospital의 부인과 레지던트에 의해 환자를 인터뷰하고, 조사하여, FSD를 진단하고 참여를 연구하기 위한 적격성을 결정하였다. 환자들에게 질문지; 여성 성기능 인덱스 (FSFI)를 채우도록 요청하였다. 임신 또는 모유수유, 질내 감염, 질 및/또는 음문에 주요 수술, 발견되지 않은 주요 부인과 질병 또는 불명확한 부인과 합병증을 배제하기 위하여 환자들을 선별하였다. 몸무게, 키, 혈압 (반듯이 드러눕고 선)을 측정하였다. 심혈관 상태를 검사하였고, 중요한 이상을 위해 ECG를 검사하였다. 내분비학, 신경학 또는 심리적 질환 및/또는 치료의 병력을 갖는 환자들. 표준 혈액 화학적 및 혈액학적 분석을 수행하였다. 참여자들에게 실험 날과 전날 저녁 알코올 또는 정신 활성 약물을 사용하지 않도록 요청하였다. 월경 기간 동안, 환자들을 시험하지 않았다.

<47> 시험 2: MSD에서의 3-알파-안드로스탄디올 및 실테나필

<48> MSD를 갖는 남성에서 에로 영화 발취부분에 대하여 반응하는 남성 성 기능상의 3-알파-안드로스탄디올 및 PDE5 억제제-실테나필의 조합된 투여의 효능

<49> 이중-맹검, 랜덤하게 할당된 플라세보 조절된 크로스-오버 고안에서, 남성 성 기능장애 (MSD)를 가진 16명의 남성으로된 그룹에게 3일 분리된 시험일 동안:

<50> 1. 3-알파-안드로스탄디올 (0.1 mg) 및 실테나필 (10 mg)

<51> 2. 3-알파-안드로스탄디올 (0.1 mg) 단독

<52> 3. 플라세보를 제공하였다.

<53> 음경 발기 및 단단함을 약물 투여 직후, 그리고 약물 투여 1 시간 후에, 중립적인 그리고 에로적인 영화 시청각 자극 (VSTR)에 대한 반응으로 측정된 다음, 진동촉각 자극 사정 지연 시간 (VTS-ELT) 및 사정후 발기 불응 시간을 측정하였다. 3일의 실험일을 (적어도) 3일 기간으로 분리하였다. 모든 약물 투여에서, 환자에게 시테나필 또는 플라세보로 이루어진 하나의 캡슐 및 3-알파-안드로스탄디올 또는 플라세보를 갖는 한 액체 제제를 제공하였다. 캡슐만 아니라 액체 제제를 시험 한 시간 전에 동시에 제공하였다. 설하의 3-알파-안드로스탄디올의 효과는 그들의 유사한 시차(0-1 시간)로 인해 높은 시테나필 혈청 농도 (실테나필 30-120 분의 Tmax; T1/2 = 3.5 시간)와 중복되었다.

<54> 실험은 선별 방문에 의해 선행되었다. 선별 방문에서, Almere의 Flevo Hospital의 부인과 레지던트에 의해 환자를 인터뷰하고, 조사하여, MSD를 진단하고 참여를 연구하기 위한 적격성을 결정하였다. 환자들에게 질문지; 국제적인 인덱스의 발기 기능 질문지 (IIEF)를 채우도록 요청하였다. 몸무게, 키, 혈압 (반듯이 드러눕고 선)을 측정하였다. 심혈관 상태를 검사하고, 중요한 이상을 위해 ECG를 검사하였다. 참여자들에게 실험 날과 전날 저녁 알코올 또는 정신 활성 약물을 사용하지 않도록 요청하였다.

<55> 시험 3: 동물 모델 FSD

<56> 여성 성 기능상의 3-알파-안드로스탄디올 및 PDE5 억제제의 조합된 투여의 효능

<57> 랫에서 여성 성 행동상의 3-알파-안드로스탄디올 및 실테나필 투여의 효능을 연구하였다. 구체적으로, 암컷 랫의 인지적 행동 (요청, 사회적 상호작용 시간, 흡입) 및 수용적 행동 (척추전만)을 주사 후 3시간 동안 싱글인 성적으로 활성화된 숫컷 랫과 함께 두고 계산하였다.

<58> 시험은 맹검, 랜덤하게 할당된 플라세보 조절된 크로스-오버 고안에서, 32 마리의 건강하고, 성적으로 활성화된 암컷 랫으로된 그룹으로 수행하였다. 암컷뿐 아니라 숫컷 랫을 시험 (첫째) 날부터 2주 동안 개별적으로 집에 두었다. 모든 약물 및 플라세보를 단일 복강 주사에 의해 투여하였다. 약물의 투여량은 문헌에 기초하여 결정하였다. 각각의 랫에게 1주씩 분리된 2개 이하의 치료만 받게하였다.

<59> 시험 4: 동물 모델 MSD

<60> 남성 성 기능상의 3-알파-안드로스탄디올 및 PDE5 억제제의 조합된 투여의 효능

<61> 랫의 남성 성 행동상의 3-알파-안드로스탄디올 및 실테나필 투여의 효능을 연구하였다. 구체적으로, 숫컷 랫의 교미 (mount) 잠재력, 교미 빈도, 삽입 잠재력, 삽입 빈도, 사정 잠재력 및 후-사정 간격을 주사 후 3시간 동안 싱글인 성적으로 활성화된 암컷 랫과 함께 두고 계산하였다.

<62> 시험은 맹검, 랜덤하게 할당된 플라세보 조절된 크로스-오버 고안에서, 32 마리의 건강하고, 성적으로 활성화된

성인 숫컷 랫으로된 그룹으로 수행하였다. 암컷뿐 아니라 숫컷 랫을 시험 (첫째) 날부터 2주 동안 개별적으로 집에 두었다. 모든 약물 및 플라세보를 단일 복강 주사에 의해 투여하였다. 약물의 투여량은 문헌에 기초하여 결정하였다. 각각의 랫에게 1주씩 분리된 2개 이하의 치료만 받게하였다.

참고 문헌

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. Reddy, D.S., et al., *A high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay of the androgenic neurosteroid 3alpha-androstanediol (5alpha-androstane-3alpha,17beta-diol) in plasma*. Steroids, 2005. **70**(13): p. 879-85.
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.
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.