



(19) 대한민국특허청(KR)  
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2023년02월06일  
(11) 등록번호 10-2496504  
(24) 등록일자 2023년02월01일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)  
A61K 9/50 (2006.01) A61K 31/4045 (2006.01)  
A61K 45/06 (2006.01) A61P 15/16 (2006.01)  
(52) CPC특허분류  
A61K 9/5078 (2013.01)  
A61K 31/4045 (2013.01)  
(21) 출원번호 10-2020-7029031  
(22) 출원일자(국제) 2019년03월22일  
심사청구일자 2022년03월15일  
(85) 번역문제출일자 2020년10월08일  
(65) 공개번호 10-2020-0135978  
(43) 공개일자 2020년12월04일  
(86) 국제출원번호 PCT/EP2019/057267  
(87) 국제공개번호 WO 2019/180217  
국제공개일자 2019년09월26일  
(30) 우선권주장  
18305328.9 2018년03월23일  
유럽특허청(EPO)(EP)  
62/763,129 2018년03월23일 미국(US)  
(56) 선행기술조사문헌  
KR1020090094811 A  
Amrican Soc. of Andrology and Eur. Acad. of  
Andrology, Vol. 5(4), pp 640-663(2017년)  
Urology, Vol. 80(2), pp 614~617(2012년)

(73) 특허권자  
라보라뚜아르 마조르  
프랑스, 75116 파리, 6 뒤편 코페닉  
(72) 발명자  
엘 글라우이 기욤  
프랑스, 75008 파리, 12 뒤편 드 베리, 씨/오 라보  
라뚜아르 마조르  
엘 글라우이 메디  
프랑스, 75008 파리, 12 뒤편 드 베리, 씨/오 라보  
라뚜아르 마조르  
(뒷면에 계속)  
(74) 대리인  
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 13 항

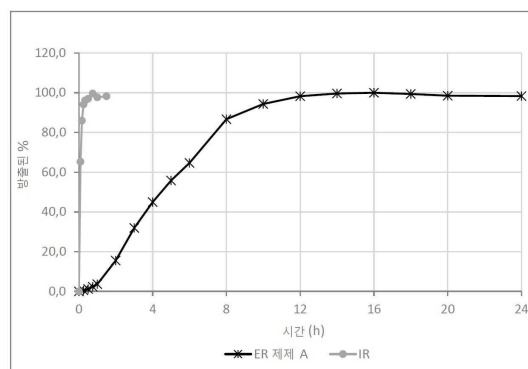
심사관 : 최원철

(54) 발명의 명칭 남성 피임을 위한 비호르몬 조성물 및 방법

(57) 요약

본 발명은 알파-1-아드레날린 수용체 길항제를 투여하는 것을 포함하는, 남성 대상체를 위한 비호르몬 피임 방법에서의 조성물의 용도에 관한 것으로, 여기서 피임 방법은 매일 거의 동일한 시간에 상기 조성물의 1일 1회 투여를 포함하고, 이는 남성 대상체에서 연속적인 가역성 무정액증, 무정자증, 또는 중증의 정자부족증을 유발하고, (뒷면에 계속)

대표도 - 도1



여기서 적어도 2일의 연속일의 초기 기간 이후, 피입은 후속적인 1일 1회 섭취의 지연에 의해 손상되지 않는다. 본 발명은 또한, 본 발명에 따라 구현될 조성물의 7, 14, 28, 56, 84, 또는 168 내지 365 단위 용량; 또는 10, 20, 30, 60, 90, 또는 180 내지 360 단일 용량을 포함하는 패키징에 관한 것이다.

(52) CPC특허분류

**A61K 45/06** (2013.01)

**A61P 15/16** (2018.01)

(72) 발명자

**페린 필립**

프랑스, 75015 파리, 10 뒤편 닥터 루

**드라우피 스테판**

프랑스, 30900 님, 68 루트 사우베

**아가톤-메리아우 베로니크**

프랑스, 92500 튀이유-말메종, 31 뒤편 레이몬드 크  
노

## 명세서

### 청구범위

#### 청구항 1

남성 대상체(male subject)를 위한 비호르몬(non-hormonal) 피임 방법에서의 용도를 위한 조성물로서, 상기 조성물은

- 알파-1-아드레날린 수용체 길항제(alpha-1-adrenoreceptor antagonist); 및
- 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체(carrier)

를 포함하는 연장 방출형 제제(extended release formulation)이고;

여기서 피임 방법은 매일 거의 동일한 시간에 상기 조성물을 1일 1회 투여함을 포함하고, 이는 남성 대상체에서 지속적인 가역성 무정액증(aspermia), 무정자증(azoospermia), 또는 중증의 정자부족증(oligozoospermia)을 유발하며,

여기서 적어도 2일의 연속일(consecutive day)의 초기 기간 이후, 피임이 후속적인 1일 1회 섭취의 지연에 의해 손상되지 않으며,

여기서 상기 알파-1-아드레날린 수용체 길항제가 (R)-실로도신(sildenafil)인, 용도를 위한 조성물.

#### 청구항 2

제1항에 있어서, 상기 조성물이 경구 투여되는 것인, 용도를 위한 조성물.

#### 청구항 3

제1항에 있어서, 연속일의 초기 기간 이후, 다음 용량의 섭취가 마지막 정규 일일 용량 시간 후 6 내지 18시간 지연될 수 있고, 남성 대상체에서 무정액증, 무정자증 또는 중증의 정자부족증의 용태(condition)가 유지되는 것인, 용도를 위한 조성물.

#### 청구항 4

제1항에 있어서, 연속일의 초기 기간 이후, 한 번의 일일 용량의 섭취 실패가 무정액증, 무정자증 또는 중증의 정자부족증의 지속적인 상태에 영향을 주지 않으면서 마지막 섭취 시간을 기점으로 36 내지 48 시간 동안 피임 방법을 지원하는 것인, 용도를 위한 조성물.

#### 청구항 5

제1항에 있어서, 피임 방법이 적어도 8일 동안 수행되는 것인, 용도를 위한 조성물.

#### 청구항 6

제1항에 있어서, (R)-실로도신이 0.1 내지 30 mg 범위의 또는 0.2 내지 20 mg 범위의 양인 것인, 용도를 위한 조성물.

#### 청구항 7

제1항에 있어서, (R)-실로도신이 다형성(polymorphic) 또는 무정형(amorphous) 형태인 것인, 용도를 위한 조성물.

#### 청구항 8

제1항에 있어서, 상기 조성물이 적어도 하나의 입자 또는 코팅된 입자를 포함하거나 이로 구성되고, 평균 입자 직경이 0.01 내지 5 mm의 범위인 또는 0.1 내지 2 mm의 범위인 것인, 용도를 위한 조성물.

**청구항 9**

제8항에 있어서, 상기 입자가 캡슐(capsule) 내로 포함되고, 각각의 캡슐은 일일 용량에 도달할 만큼 충분한 수의 입자로 충전되는 것인, 용도를 위한 조성물.

**청구항 10**

제1항에 있어서, 피임이 남성 대상체에 의한 음식 소비로부터 독립적으로 달성되는 것인, 용도를 위한 조성물.

**청구항 11**

제1항에 있어서, 일일 투여 피임 방법이 발기 부전(erectile dysfunction)을 치료하는 데 적합한 추가의 조성물 또는 포스포디에스테라제-5 억제제를 포함하는 추가의 조성물의 동시 또는 순차적 투여를 추가로 포함하는 것인, 용도를 위한 조성물.

**청구항 12**

적어도 7, 14, 28, 56, 84, 또는 168 내지 365 단위 용량(unitary dose); 또는 10, 20, 30, 60, 90, 또는 180 내지 360 단위 용량의 제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 기술된 용도를 위한 조성물을 포함하는 패키징(packaging)으로서, 각각의 단위 용량이 일일 용량인, 패키징.

**청구항 13**

제12항에 있어서, 상기 조성물이 (R)-실로도신을 0.1 내지 30 mg 범위의 또는 0.2 내지 20 mg 범위의 또는 8 내지 12 mg 범위의 양으로 포함하는 것인, 패키징.

**청구항 14**

삭제

**청구항 15**

삭제

**발명의 설명**

**기술 분야**

[0001] 본 발명은 남성(male) 피임을 위한 비호르몬(non-hormonal) 조성물 및 방법에 관한 것이다. 더욱 구체적으로, 본 발명은 지속적인 피임 효과에 충분한, 남성 대상체에서 무정액증(aspermia), 무정자증(azoospermia), 또는 중증의 정자부족증(severe oligozoospermia)의 가역적인 상태를 유도하는 방법에 관한 것이다.

**배경 기술**

[0002] 여성 피임을 위한 약제학적 조성물 및 방법이 수십년 동안 당해 분야에 공지되어 왔지만, 남성 피임에 대해서도 동일하다고 말할 수는 없다. 그러한 제품에 대한 높은 수요는 각 남성 대상체의 개인적인 필요성을 기반으로 하며, 예를 들어 임의의 여성 파트너에 대한 경구 호르몬 피임(oral hormonal contraception)의 부담을 줄이거나, 여성 피임에 관한 실패 가능성을 최소화하기 위한 바람 또는 필요성을 포함할 수 있다. 이러한 수요에도 불구하고, 남자를 위한 피임 약제학적 조성물 및 방법의 개발은 주요한 의학적 과제가 되는 것으로 입증되었다.

[0003] 현재, 이용가능한 피임 방법의 대부분은 여성 피임약(contraceptive)이다. 피임(birth control) 책임을 맡기 원하는 남성들 위한 옵션이 거의 없으며, 이는 콘돔과 같은, 예방법의 사용에 주로 의존한다. 콘돔의 수많은 단점은 당해 분야에 잘 공지되어 있고, 실패 가능성(즉, 파손 또는 부적절한 사용) 및 성적 감각의 감소 둘 모두를 포함한다. 남자에게 이용가능한 다른 피임 옵션은 남성 정관(vas deferens)을 절단한 후 정자가 요도로 들어가는 것을 방지하는 방식으로 묶거나 봉합하는 과정인, 정관 수술(vasectomy)을 받는 수술 옵션이다. 정관 수술은 전형적으로 불임(sterilization)의 영구적인 방법으로 간주되며, 쉽게 되돌릴 수 없으므로, 미래의 임의의 시점에서 아이를 갖기 원하는 임의의 남성 대상체에게 실행 가능한 옵션은 아니다.

[0004] 이러한 관점에서, 남성을 위한 안전하고, 효과적이고, 호르몬 기반의, 또는 화학 기반의 가역적인 피임을 발견

하기 위한 노력이 이루어졌다. 역사적으로, 대부분의 치료 표적이 호르몬이었기 때문에 성적 욕구 상실, 정력 상실(예를 들어, 발기 부전(erectile dysfunction), 유방 압통(breast tenderness) 및 유방 조직의 성장, 고환 및 음경의 수축 또는 근육량 손실), 우울증, 자살 충동 가능성, 정신적 선명도 감소, 체중 증가, 피로 또는 열감과 같은 관용할 수 없는 성적, 행동적, 생리적 및 심리적 부작용이 있을 가능성이 있었다.

- [0005] 호르몬 피임 방법은 예를 들어, 고 투여량의 요구(문헌[Guerin et al, INTERNATIONAL JOURNAL OF ANDROLOGY, 1988, 11 (3), 187-199]) 또는 빈번한 주입 스케줄(문헌[World Health Organization Task Force on Methods for the Regulation of Male Fertility, FERTIL. STERIL., 1996, 65(4), 821-829])을 포함하는, 다른 단점을 또한 갖는다.
- [0006] 남성 비뇨기 평활근은 고밀도의 알파-1-아드레날린 수용체(alpha-1-adrenoceptor)를 함유하며 몇몇 알파-1-아드레날린 수용체 아형(subtype), 즉 알파-1a, 알파-1b 및 알파-1d-아드레날린 수용체 아형이 확인되었다. 알파-1a-아드레날린 수용체 아형은 인간 전립선에서 두드러진 것으로 기술되어 있으며 남성 생식기관 조직(고환, 부고환, 정낭 및 전립선)에 존재한다(문헌[Patrao et al, MHR-BASIC SCIENCE OF REPRODUCTIVE MEDECINE, 2008, 14 (2), 85-96]).
- [0007] 알파-1-아드레날린 수용체 길항제(알파-1 차단제 또는 알파-1-아드레날린 차단제로서도 공지됨)는 동맥, 평활근 및 중추 신경계 조직에서 알파-1-아드레날린 수용체를 차단하는 부류의 약물을 구성한다. 인간에게 투여하는 경우, 이는 노르에피네프린 호르몬이 더 작은 동맥 및 정맥 벽의 근육을 수축시키는 것을 방지하여, 혈관이 열려 있고 이완되어있도록 유발한다. 이것은 혈류를 개선하고 혈압을 낮춘다. 알파 차단제는 또한 신체 전체의 다른 근육을 이완시키기 때문에, 이러한 약물은 양성 전립선 비대증(Benign Prostatic Hyperplasia)("BPH")과 같은 전립선 문제가 있는 노인의 소변 흐름을 개선하는 데 도움이 될 수 있다.
- [0008] 그러나, 알파-1 아드레날린 수용체 길항제의 투여는 저혈압, 안검하수(blepharoptosis), 비루(rhinorrhea), 피로, 두통 또는 설사와 같은 부정적인 부작용을 유도할 수 있다.
- [0009] 알파-1-아드레날린 수용체 길항제 탐솔로신(tamsulosin)은 BPH의 치료를 위해 탐솔로신 염산염, ((-)-(R)-5-[2-[2-(o-에톡시페녹시)에틸]아미노]프로필]-2-메톡시-벤젠설폰아미드, 일염산염)으로 예를 들어, Flomax®라는 상표명 하에 상업적으로 판매된다. 왕(Wang) 등은 탐솔로신 0.4 또는 0.8 mg의 단일 투여 후 정액 용적의 용량 의존적 감소를 보고하였다(문헌[Wang J et al., Assessment of Tamsulosin as a Potential Male Contraceptive in Healthy Volunteers. UROLOGY (2012) 80: 614-617]). 정액의 용적은 투여 후 4 내지 6 시간 후에 평가되었다. 0.8 mg 용량으로 완전 사정불능증(anejaculation)에 도달했으며, 저자는 0.4mg 용량으로 "기능적 정자 수가 현저하게 감소했다"고 보고했다. 리비도(libido) 및 오르가즘은 모든 지원자에게서 정상이었다. 사정 시 불편함을 포함한 부작용뿐만 아니라 안검하수, 피로 및 비루와 같은 알파-1-아드레날린 수용체 길항제 부작용이 일부 대상체에 의해 보고되었다.
- [0010] (-)-(R)-1-(3-하이드록시프로필)-5-[2-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페녹시)에틸]아미노]프로필]인돌린-7-카복사마이드로도 알려진, 실로도신(Silodosin)은, 현재 공지되어 있고 BPH 치료에 사용되는 고도로 선택적인 알파-1-아드레날린 수용체 길항제이다. 현재, 브랜드명 Urorec® 또는 Rapaflo® 하에 BPH 치료제로서 광고 및 판매되고 있다. 인간에서 시험관 내 연구는 전립선 평활근의 수축을 감소시키는 약물인 실로도신의 비효선택성(uroselectivity)(문헌[Moriyama N, Akiyama K, Murata S, et al., KMD-3213, a novel alpha1A-adrenoceptor antagonist, potently inhibits the functional alpha1-adrenoceptor in human prostate. EUR J PHARMACOL. 1997;331(1):39-42]) (문헌[Akiyama K, Tatemichi S, Katayama S, et al. Relationship between prostatic alpha(1)-adrenoceptor binding and reduction in intraurethral pressure following continuous infusion of KMD-3213 in rats. PHARMACOLOGY. 2002;64(3):140-147])이, 탐솔로신 및 나프토포딜(naftopidil)과 같은 다른 알파-1 차단제보다 더 크다는 것을 입증하였다(문헌[Tatemichi S, Tomiyama Y, Maruyama I, et al. Uroselectivity in male dogs of silodosin (KMD-3213), a novel drug for the obstructive component of benign prostatic hyperplasia. NEUROUROL URODYN. 2006;25(7):792- 799. discussion 800-801]).
- [0011] 실로도신의 한 가지 부작용은, BPH를 치료하기 위한 양으로 투여되는 경우, 사정 중 정액의 감소 또는 부재로도 알려진, 역행성 사정 (retrograde ejaculation; RE) 이다. 예를 들어, 사카타(Sakata) K. 등은 실로도신을 1일 2회 4 mg으로 투여하면 높은 발병률로 사정 장애를 유도하였다는 것을 입증하였다(문헌[K. Sakata et al., BMC Urology 2012, 12:29]). 고바야시(Kobayashi) 등은 1일 2회로 3일 동안 제공된 4 mg의 실로도신이, 건강한 지원자에게 정액 방출의 완전 부족을 유도하였다는 것을 보고하였다(문헌[Kobayashi et al., International Journal of Impotence Research 2009, 21, 306-310]). 고바야시 등은 또한 실로도신으로 처리된 남성 대상체에

대해 사정 시 100% 비율의 불편함을 보여주는 반면(문헌[Kobayashi K, et al. Inhibition of seminal emission is the main cause of anejaculation induced by a new highly selective  $\alpha 1A$ -blocker in normal volunteers. J. SEX MED (2008) 5:2185-2190]), 쉬미주(Shimizu) 등은 오르가즘의 질 감소를 보고한다(문헌 [Shimizu F, et al. Impact of dry ejaculation caused by highly selective  $\alpha 1A$ -blocker: randomized, double-blind, placebo-controlled crossover pilot study in healthy volunteer men. J. SEX MED. (2010) 7(3):1277-83]). 다른 연구는 여전히 발기 기능의 감소를 나타낸다(문헌[Bozkurt O, et al. Silodosin causes impaired ejaculation and enlargement of seminal vesicles in sexually active men treated for lower urinary tract symptoms suggestive of benign prostatic hyperplasia. UROLOGY (2015) 85(5):1085-9]) 및 성적 욕구(문헌[Capogrosso P, et al. Effects of silodosin on sexual function - realistic picture from the everyday clinical practice. ANDROLOGY (2015) 3:1076-1081]).

[0012] 추가적으로, 사정 기능에 대한 알파-1, 특히 알파-1a 차단제의 효과 및 이의 부작용은 용량 의존적인 것으로 공지되어 있다(예를 들어, 문헌[Hisasue SI, et al. Ejaculatory disorder caused by  $\alpha 1$  adrenoceptor antagonists is not retrograde ejaculation but a loss of seminal emission. INTERNATIONAL JOURNAL OF UROLOGY (2006) 13:1311-1316] 참조).

[0013] 선행 기술에서, 밧(Bhat) 등(문헌[INDIAN JOURNAL OF UROLOGY (2018) 34(5): S7])은 맞춤형(on-demand), 가역적인, 남성 경구 피임약으로서 8 mg 실로도신의 효능을 평가하는 것을 목표로 하는 연구를 보고하였다. 연구는 여러 부분으로 수행되었다. 첫 번째 부분에서, 참여자는 실로도신 8 mg을 7일 동안 제공받았고 섭취 2시간 후 평가되었다(결과: 정액 및 분석 후 소변에 정자가 없음). 두 번째 부분에서, 8 내지 15일에, 참여자는 위약을 제공받았다(결과: 처음 2일에는 정보가 없음, 위약의 2일째부터 정상 정액 분석). 세 번째 부분에서, 6개월 동안, 참여자는 성교 전 산발적으로, 맞춤형 실로도신 8 mg을 받았다. 그 시점에, 참여자는 평가되지 않았고 연구에 따르면 의도치 않은 임신이 보고되지 않았다.

[0014] 밧 등은 맞춤형 남성 피임을 보고한다.

[0015] 그러나, 밧 등은 생식력 위험(fertility risk)에 노출되지 않는다는 확신이 있는, 지속적인 피임 효과를 보장하는 안전한 피임 방법을 요구하는 대상체의 필요를 충족시키지 않는다.

## 발명의 내용

### 해결하려는 과제

[0016] 본 발명은 이러한 대상체에게 해결책을 제시하는 것을 목표로 한다. 특히, 본 발명은 남성 대상체의 발기 기능, 성적 욕구, 사정, 및 오르가즘의 질에 영향을 주지 않고 남성 대상체의 이의 사용을 저해하는 목적하지 않은 부작용을 유도하지 않는 조성물 및 방법을 제공하는 것을 목표로 한다.

### 과제의 해결 수단

[0017] 요약

[0018] 본 발명은 부작용이 매우 제한적이고, 투여가 간단하고, 효과가 가역적이며, 여성 피임과 마찬가지로, 권장 투여 계획과 비교하여 지연이 발생하는 경우, 그러한 지연이 효과를 손상시키지 않는 남성 피임 방법을 제공하는 것을 목표로 한다. 남성 대상체에서 친숙함과 순응도(compliance)를 확립하기 위해, 이러한 치료 방법은 여성 호르몬 피임 방법과 유사해야 하고, 여기서 1일 1회 환제(pill)는 매일 동일한 시간에 투여되어야 하고 24시간 만큼 긴 시간 동안 하나의 환제 복용에 있어서 대상체의 지연은 피임 효과에 영향을 주지 않는다.

[0019] 일부 선행 기술이 약리학적 효과, 즉, 알파-아드레날린 길항제를 투여한 경우의 무정액증을 보고하였음에도 불구하고, 출원인이 알고 있는 한, 전적으로, 어떠한 선행 기술 문헌도 알파-1 아드레날린 수용체 길항제, 특히 알파-1a 아드레날린 길항제가 많은 제한 없이 많은 개체군(population)에게 적합한 지속적인 남성 피임 방법의 모든 요건 및 기준을 충족할 수 있다는 것을 기술하거나 제안하지 않았다.

[0020] 본 발명에 이르기 까지, 1일 1회 투여를 포함하고 활성의 정기적인 작용 기간을 갖는 남성 피임용 투여 프로그래밍은 제안된 적이 없었다. 놀랍게도, 본 출원인은 남성 피임 방법을 예상(envisage)할 수 있으며, 매일의 알파-1 아드레날린 수용체 길항제 투여가 특정 조건 하에서 상기 제시된 모든 기준을 충족할 수 있음을 발견하였다. 본 발명에 따른 조성물의 용도는 편의성 및 가역성을 추가로 보장한다.

- [0021] 추가로, 본 출원인은 놀랍게도, 이러한 남성 피임 방법의 약동학적 프로파일이 수반되는 음식 섭취에 의해 임상적으로 의미있는 방식으로 영향을 받지 않을 수 있다는 것을 발견하였고, 이는 본 발명의 이익 대 위험 평가 및 치료에 대한 대상체 순응도 측면에서 유의미한 개선이다.
- [0022] 또한 놀랍게도, 본 출원인은, 본 발명의 방법을 구현하는 대상체에서, 오르가즘의 주관적 질에 대한 변하지 않은 수치 평가 척도(numerical rating scale; NRS) 점수 및 변하지 않은 국제 발기 기능 지수(international index of erectile function; IIEF)(발기 부전의 평가에 대한 다차원 척도)에 의해 나타난 바와 같이, 오르가즘의 질 및 발기 기능이 보존된다는 것을 나타낸다.
- [0023] 본 발명은 남성 대상체를 위한 비호르몬 피임 방법에서의 조성물의 용도로서, 상기 조성물은
- [0024] - 알파-1 아드레날린 수용체 길항제; 및
- [0025] - 적어도 하나의 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 연장 방출형 제제(extended release formulation) 이고;
- [0026] 여기서 피임 방법은 매일 거의 동일한 시간에 상기 조성물을 1일 1회 투여함을 포함하고, 이는 남성 대상체에서 지속적인 가역성 무정액증, 무정자증 또는 중증의 정자부족증을 유발하며,
- [0027] 여기서 적어도 2일의 연속일의 초기 기간 이후, 피임은 후속적인 1일 1회 섭취의 지연에 의해 손상되지 않는 것인, 조성물의 용도에 관한 것이다.
- [0028] 하나의 실시양태에 따라, 조성물은 경구 투여된다. 다른 실시양태에 따라, 연속일의 초기 기간 이후, 다음 용량의 섭취는 마지막 정규 일일 용량 시간 후 6 내지 18 시간 지연될 수 있고, 남성 대상체에서 무정액증, 무정자증 또는 중증의 정자부족증의 상태가 유지된다.
- [0029] 하나의 실시양태에 따라, 연속일의 초기 기간 이후, 한 번의 일일 용량 섭취의 실패는 무정액증, 무정자증 또는 중증의 정자부족증의 지속적인 상태에 영향을 주지 않으며, 마지막 섭취 시간을 기점으로 36 내지 48 시간 동안 피임 방법을 지원한다.
- [0030] 다른 실시양태에 따라, 피임 방법은 적어도 8일 동안 수행된다. 다른 실시양태에 따라, 알파-1-아드레날린수용체 길항제는 약 0.1 내지 약 30 mg, 바람직하게는 약 0.2 내지 약 20 mg 범위의 양이다. 다른 실시양태에 따라, 알파-1-아드레날린 수용체 길항제는 (R)-실로도신이다. 다른 실시양태에 따라, (R)-실로도신은 다형성(polymorphic) 또는 무정형(amorphous) 형태이다. 다른 실시양태에 따라, 조성물은 연장 방출형 제제로 제제화된다. 다른 실시양태에 따라, 조성물은 적어도 하나의 입자, 바람직하게는 적어도 하나의 코팅된 입자를 포함하거나 이로 구성되고, 평균 입자 직경은 0.01 내지 5 mm, 바람직하게는 0.1 내지 2 mm 범위이다. 다른 실시양태에 따라, 입자는 캡슐 내로 포함되고, 각각의 캡슐은 일일 용량에 도달하기에 충분한 수의 입자로 충전된다. 다른 실시양태에 따라, 피임은 남성 대상체에 의한 음식 섭취와 독립적으로 달성된다. 다른 실시양태에 따라, 일일 용량 투여 피임 방법은 발기 부전을 치료하는데 적합한 추가 조성물의 동시 또는 순차적 투여를 추가로 포함하고; 바람직하게는 추가 조성물은 포스포디에스테라제-5 억제제를 포함한다.
- [0031] 본 발명은 또한 적어도 7, 14, 28, 56, 84, 또는 168 내지 365 단일 용량(unitary dose); 또는 10, 20, 30, 60, 90, 또는 180 내지 360 단일 용량의 본 발명의 조성물을 포함하는 패키징(packaging)에 관한 것으로서, 각 단일 용량은 일일 용량이다. 하나의 실시양태에 따라, 조성물은 약 0.1 내지 약 30 mg, 바람직하게는 약 0.2 내지 약 20 mg 범위의 양의 알파-1-아드레날린 수용체 길항제를 포함하고, 바람직하게는 알파-1-아드레날린 수용체 길항제는 8 내지 12mg 양의 (R)-실로도신이다.
- [0032] 본 발명은 또한 남성 대상체에서 피임 효과에 충분한 무정액증, 무정자증 또는 중증의 정자부족증의 가역적인 상태를 유도하는 방법으로서, 다음을 포함하는 조성물의 1일 1회 용량을 투여하는 것을 포함하는 방법에 관한 것이고:
- [0033] - 1일 1회 투여 요법(regimen)으로 투여되는 경우, 남성 대상체에서 피임 효과에 충분한 무정액증, 무정자증 또는 중증의 정자부족증의 가역적인 상태를 유도하기에 효과적인 양의 알파-1-아드레날린 수용체 길항제의 연장 방출형 제제; 및
- [0034] - 약제학적으로 허용되는 담체;
- [0035] 여기서, 2일의 연속일의 초기 기간 이후, 한 번의 일일 용량의 투여 실패가 남성 대상체에서 피임 효과에 충분

한 무정액증, 무정자증 또는 중증의 정자부족증의 지속적인 상태에 영향을 주지 않는다.

- [0036] 하나의 실시양태에 따라, 연속일의 초기 기간은 매일 거의 동일한 시간에 투여한, 적어도 연속 2일 이다. 하나의 실시양태에 따라, 연속일의 초기 기간은 적어도 5일이다. 하나의 실시양태에 따라, 방법은 적어도 8일의 단기 내지 장기 치료에 적합하다. 하나의 실시양태에 따라, 연속 일일 용량은 누락되거나 생략되어 약 48 시간 이상 동안 용량이 투여되지 않을 수 있다.
- [0037] 하나의 실시양태에 따라, 두 번의 연속 일일 용량은 남성 대상체에서 피임 효과에 영향을 주지 않고 누락되거나 생략될 수 있다.
- [0038] 하나의 실시양태에 따라, 1일 1회 투여된 조성물 중 알파-1-아드레날린 수용체 길항제의 양은 약 4 내지 약 12 mg이다. 하나의 실시양태에 따라, 알파-1-아드레날린 수용체 길항제는 (R)-실로도신이다. 하나의 실시양태에 따라, 1일 1회 투여된 조성물 중 (R)-실로도신의 양은 약 4 내지 약 12 mg이다. 하나의 실시양태에 따라, 1일 1회 투여된 조성물 중 (R)-실로도신의 양은 약 8 mg이다.
- [0039] 하나의 실시양태에 따라, 조성물은 경구 투여된다. 하나의 실시양태에 따라, 조성물은 발기 부전을 치료하는데 적합한 조성물과 함께 동시에 또는 순차적으로 공동 투여되고; 바람직하게는 추가 조성물은 포스포디에스테라제-5(PDE5) 억제제를 포함한다. 하나의 실시양태에 따라, 남성 대상체는 양성 전립선 비대증(BPH)을 앓고 있다. 하나의 실시양태에 따라, 남성 대상체는 BPH 및 발기 부전을 앓고 있다. 하나의 실시양태에 따라, 조성물은 음식과 함께 투여된다. 하나의 실시양태에 따라, 조성물은 음식 없이 투여된다.
- [0040] 하나의 실시양태에 따라, 연장 방출형 제제는 미세과립(microgranule) 형태를 포함한다. 하나의 실시양태에 따라, 미세과립은 직경이 2 밀리미터(millimeter)미만이다. 하나의 실시양태에 따라, 미세과립은 약 1 이상의 밀도를 갖는다.
- [0041] 본 발명은 또한 남성 대상체에서 지속적인 가역성 비호르몬 피임을 위한 방법에 관한 것으로, 방법은 다음을 포함하는 조성물의 1일 1회 용량을 투여하는 것을 포함하고:
- [0042] - 1일 1회 투여 요법으로 투여되는 경우, 남성 대상체에서 피임 효과에 충분한 무정액증, 무정자증 또는 중증의 정자부족증의 가역적인 상태를 유도하기에 효과적인 양의 알파-1-아드레날린 수용체 길항제의 연장 방출형 제제; 및
- [0043] - 약제학적으로 허용되는 담체;
- [0044] 여기서, 2일의 연속일의 초기 기간 이후, 한 번의 일일 용량의 투여 실패가 남성 대상체에서 피임 효과에 충분한 무정액증, 무정자증 또는 중증의 정자부족증의 지속적인 상태에 영향을 주지 않는다.
- [0045] 본 발명은 또한 피임(birth control)을 위한 방법에 관한 것으로, 방법은 다음을 포함하는 조성물의 1일 1회 용량을 남성 대상체에게 투여하는 것을 포함하고:
- [0046] - 1일 1회 투여 요법으로 투여되는 경우, 남성 대상체에서 피임 효과에 충분한 무정액증, 무정자증 또는 중증의 정자부족증의 가역적인 상태를 유도하기에 효과적인 양의 알파-1-아드레날린 수용체 길항제의 연장 방출형 제제; 및
- [0047] - 약제학적으로 허용되는 담체;
- [0048] 여기서, 2일의 연속일의 초기 기간 이후, 한 번의 일일 용량의 투여 실패가 남성 대상체에서 피임 효과에 충분한 무정액증, 무정자증 또는 중증의 정자부족증의 지속적인 상태에 영향을 주지 않는다.
- [0049] **상세한 설명**
- [0050] *알파-1-아드레날린 수용체 길항제를 포함하는 조성물의 용도*
- [0051] 본 발명은 남성 대상체를 위한 비호르몬 피임 방법에서의 조성물의 용도에 관한 것으로, 조성물은 알파-1-아드레날린 수용체 길항제, 바람직하게는 알파-1a-아드레날린 수용체 길항제, 더욱 바람직하게는 실로도신; 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함한다. 비호르몬 피임 방법은 본 발명에 따른 조성물의 1일 1회 투여를 포함한다. 남성 대상체에 대한 효과적인 노출을 유지하기 위해, 피임 방법은 적어도 2일 동안 수행된다.
- [0052] 이러한 1일 1회 투여는 적어도 24시간 동안 남성 대상체에서 무정액증, 무정자증, 또는 중증의 정자부족증을 유발하는 피임 효과를 유도한다.

- [0053] 유리하게는, 본 발명의 조성물의 1일 1회 투여에 의해 수득된 피임 효과는 연속 1일 1회 투여의 지연에 의해 영향을 받지 않으며, 이전 투여 후 24 시간 발생하는 것으로 추정되고, 상기 지연은 첫 번째 투여 후 6시간을 초과하지 않으며, 상기 지연은 추가 투여 후 24시간을 초과하지 않는다. 따라서, 본 발명의 조성물의 1일 1회 투여에 의해 수득된 피임 효과는 연속 1일 1회 투여의 지연에 의해 역전되지 않고, 상기 지연은 첫 번째 투여 후 6시간을 초과하지 않으며, 상기 지연은 추가 투여 후 24시간을 초과하지 않는다.
- [0054] 특정 실시양태에서, 알파-1-아드레날린 수용체 길항제의 일일 투여는 매일 거의 동일한 시간에 수행된다. 이러한 특정 실시양태에서, 거의는 동일한 시간 전 또는 후 2시간을 의미한다.
- [0055] 투여의 정규 시간표는 환자가 1일 투여 스케줄을 순응하도록 돕는 이점이 있다. 추가로, 하기에서 더욱 상세하게 설명되는 바와 같이, 피임 제품의 경우, 일반적으로 모든 투여 간격 내내 약물에 대한 환자의 효과적인 노출을 유지하기 위해 약물을 매일 대략 동일한 시간에 복용하는 것이 권장된다. 하나의 실시양태에 따라, 일일 투여 피임 방법은 단일 일일 투여 피임 방법이다.
- [0056] 용량
- [0057] 하나의 실시양태에서, 앞서 기술된 바와 같은, 조성물의 용도는 생물학적 유효량의 알파-1-아드레날린 수용체 길항제를 포함한다. 생물학적 유효량의 알파-1 아드레날린 수용체 길항제는 당해 분야의 기술자에 의해 그의 일반 지식, 알파-1 아드레날린 수용체 길항제의 약동학적 매개변수, 대상체의 나이, 건강 상태 등을 기반으로 하여 결정될 수 있다.
- [0058] 하나의 실시양태에서, 알파-1-아드레날린 수용체 길항제는 약 0.1 내지 약 30 mg의 양으로 조성물에 포함된다. 하나의 특정 실시양태에서, 알파-1-아드레날린 수용체 길항제는 약 0.2 내지 약 30 mg, 바람직하게는 약 4 내지 약 20 mg의 양으로 포함된다.
- [0059] 하나의 실시양태에서, 본원에 기술되거나 언급된 임의의 용량 형태에서 사용된 알파-1-아드레날린 수용체 길항제(알파 차단제)의 치료 용량은 단지 예시의 방식으로, 약 0.1 mg, 약 0.2 mg, 약 0.4 mg, 약 0.8 mg, 약 1 mg, 약 2 mg, 약 4 mg, 약 6 mg, 약 8 mg, 약 10 mg, 약 12 mg, 약 16 mg, 약 20 mg, 약 24 mg, 약 26 mg, 또는 약 30 mg 일 수 있거나 이를 포함한다.
- [0060] 경구 제제(*Formulations per os*)
- [0061] 본 발명의 용도에서 투여된 조성물의 제제의 실시양태는 당해 분야에 공지된 다양한 투여 형태일 수 있거나, 이를 포함할 수 있거나, 또는 이와 유사할 수 있다. 예를 들어, 이는 캡슐, 정제(tablet), 캐플릿(caplet), 연질 껍질 캡슐(soft shell capsule), 젤 캐플릿(젤-캡), 액체 조성물, 분말, 농축 분말, 액체와 혼합된 농축 분말, 씹을 수 있는(chewable) 형태, 수용성 필름(film), 과립화된 형태, 펠렛(pellet) 형태, 및 경구 액체 현탁액을 포함할 수 있다.
- [0062] 조성물은 연질-젤, 캐플릿, 환제(pill), 정제, 미세정제(microtablet), 캡슐, 하이드로매트릭스(hydromatrix) 정제, 및 삼투압 정제로 이루어진 그룹으로부터 선택된 단일의 일일 경구 투여 형태로 될 수 있다.
- [0063] 본원에 기술된 모든 약제학적 제제(preparation)는 당해 분야의 기술자에게 잘 공지되어 있으며, 임의의 특정 예에서 경구 용해성 조성물을 제조하기 위한 실행가능한 방법의 결정은 일반적으로 당해 분야의 기술자의 능력 내에 있을 것이다.
- [0064] 임의의 부형제와 관련한 세부사항은 문헌[WADE & WELLER, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS (2nd ed. 1994)]에서 찾을 수 있을 것이다. 모든 활성 성분(active ingredient), 충전제 및 부형제는 Aldrich Chemical Co., FMC Corp, Bayer, BASF, Alexi Fres, Witco, Mallinckrodt, Rhodia, ISP 등과 같은 회사로부터 상업적으로 이용가능하다. 경구 용해성 조성물에서 사용되는 부형제는 다수의 작용적 범위 내에 있으며 예를 들어, 가소제, 유화제, 맛 증진제(taste enhancer), 감미료(sweetener), 및 향미제(flavoring agent)를 포함할 수 있다. 추가적으로, 또는 대안적으로, 부형제는 기타 FDA-승인된 경구 피임 제품에서 사용되는 유형의 것일 수 있다.
- [0065] 하나의 실시양태에서, 비호르몬 피임 조성물은 하나 이상의 불활성 성분을 포함한다. 불활성 성분은 다음 중 하나 이상을 포함할 수 있다: 당, 옥수수 전분, 물, 젤라틴, 구연산, 젖산, 하나 이상의 광택제(glazing agent) (예를 들어, 식물성 오일, 비즈왁스(beeswax), 카르나우바(carnauba) 왁스), 하나 이상의 천연 향료(예를 들어, 자두, 사과, 혼합 베리(mixed berry), 체리), 하나 이상의 천연 색소(예를 들어, 검은 당근(black carrot)), 및 하나 이상의 마스킹 향료(masking flavor)(예를 들어, 타르타르산, 멘톨). 일부 실시양태에서, 비호르몬 피임 조성물은 다음을 포함하나, 이에 제한되지 않는 하나 이상의 불활성 성분을 포함할 수 있다: 물, 완충제(예

로서 및 제한 없이, 인산염 완충제, 구연산염 완충제, 젖산, 및 당해 분야의 기술자에게 공지된 기타 포함), 안정화제(예로서 및 제한 없이, 항산화제(아스코르브산, 프로피온산, 아황산 수소나트륨, 아황산나트륨 등), 킬레이트제(예를 들어, 푸마르산, 나트륨 에테데이트(edetate) 등), 및 당해 분야의 기술자에게 공지된 기타 포함), 계면활성제 (예로서 및 제한없이, 습윤제 (예를 들어, 소르비탄 모노라우레이트(sorbitan monolaurate) 등), 소포제(antifoaming agent) (예를 들어, 소르비탄 트리올레이트(sorbitan trioleate) 등), 세제 (예를 들어, 수크로스 스테아레이트(sucrose stearate) 등), 가용화제 (예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜 400 모노스테아레이트 등) 및 당해 분야의 기술자에게 공지된 기타 포함), 가공 보조제(processing aid)(예를 들어, 예로서 및 제한없이, 윤활제, 항산화제 및 당해 분야의 기술자에게 공지된 기타를 포함하는, 가공을 보조하는데 사용되는 물질), 윤활제 (예로서 및 제한 없이, 스테아르산, 칼슘 스테아레이트, 마그네슘 스테아레이트, 아연 스테아레이트, 활석, 미네랄 및 식물성 오일, 벤조산, 폴리(에틸렌 글리콜), 글리세릴 베헤네이트(glyceryl behenate), 스테아릴 푸마레이트, 및 당해 분야의 기술자에게 공지된 기타 포함), 유화제(예로서 제한 없이, 합성 (예를 들어, 나트륨 라우릴 설페이트, 칼륨 라우레이트 등), 천연(예를 들어, 젤라틴, 레시틴 등), 및 미분 고체 유화제 (finely divided solid emulsifier)(예를 들어, 벤토나이트(bentonite), 수산화 마그네슘 등), 및 당해 분야의 기술자에게 공지된 기타 포함), 현탁제 (예로서 및 제한없이, 셀룰로스 유도체(예를 들어, 카복시메틸셀룰로스, 메틸셀룰로스, 에틸셀룰로스 등), 천연 중합체(예를 들어, 알기네이트, 크산탄 검, 구아 검 등), 합성 중합체 (예를 들어, 카보머, 폴리비닐 피롤리돈 등), 점토(clay)(예를 들어, 마그네슘 알루미늄 실리케이트, 헥토라이트(hectorite) 등), 및 당해 분야의 기술자에게 공지된 기타 포함), 방부제 (예로서 제한없이, 벤잘코늄 클로라이드, 벤제토늄 클로라이드, 벤질 알코올, 세트리미드(cetrimide), 글리세린, 프로필렌 글리콜, 벤조산 및 나트륨 벤조에이트, 포타슘 소르베이트 및 소르브산, 및 당해 분야의 기술자에게 공지된 기타 포함), 불투명화제 (opaquing agent) (예로서 및 제한없이, 이산화 티타늄 및 당해 분야의 기술자에게 공지된 기타 포함), 활택제 (glidant) (예로서 및 제한없이, 이산화 규소, 콜로이드성 또는 흡드(fumed) 실리카, 마그네슘 스테아레이트, 칼슘 스테아레이트, 스테아르산, 옥수수 전분, 활석 및 당해 분야의 기술자에게 공지된 기타 포함), 희석제 (예로서 및 제한없이, 옥수수 시럽, 락토스, 염화나트륨, 수크로스(설탕), 및 당해 분야의 기술자에게 공지된 기타 포함), 색소(colorant) 또는 착색제(coloring agent) (예로서 및 제한없이, FD&C Red No. 3, FD&C Red No. 20, FD&C Yellow No. 6, FD&C Blue No. 2, D&C Green No. 5, FD&C Orange No. 5, D&C Red No. 8, 캐러멜(caramel), 산화제2철 레드(ferric oxide red), 안료(pigment), 염료(dye), 틴트(tint), 이산화 티타늄, 포도 껍질 추출물, 붉은 비트(red beet) 분말, 베타 카로틴, 안나토, 카민, 강황, 파프리카, 검은 당근 주스 및, 당해 분야의 기술자에게 공지된 기타와 같은 천연 착색제), 감미료 또는 감미제 (예로서 및 제한없이, 수크로스, 과당, 고과당 옥수수 시럽, 덱스트로스(dextrose), 사카린 나트륨, 말토 덱스트린, 아스파탐, 칼륨 아세설팜, 네오헤스페리딘 디하이드로칼콘, 수크랄로스, 모노암모늄 글리시리리지네이트(glycyrrhizinate), 및 당해 분야의 기술자에게 공지된 기타 포함), 방향제(perfuming agent) (예로서 및 제한없이, 천연 향료 오일, 천연 바닐라 추출물, 합성 향료 오일, 및 당해 분야의 기술자에게 공지된 기타 포함), 광택제 (예로서 및 제한없이 식물성 오일, 비즈왁스, 카르나우바 왁스, 및 당해 분야의 기술자에게 공지된 기타 포함), 향미제(flavoring agent) 또는 향미료(flavorant) (예로서 및 제한없이, 천연 향료 오일, 합성 향료 오일 및, 당해 분야의 기술자에게 공지된 기타 마스킹 향료 포함), 및 냉각제 (예로서 및 제한 없이, N-에틸 p-멘탄-3-카복사마이드("WS-3")(Millennium Specialty Chemicals, Jacksonville, FL)와 같은, N-치환된 p-멘탄-3-카복사마이드. 기타 비활성 성분의 추가적인 예는 당해 분야에 잘 공지되어 있다. 예를 들어, 문헌[REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (21st ed. 2005)] 참조.

[0066] 양성 전립선 비대증(BPH)의 치료를 위한 알파-1-아드레날린 수용체 길항제의 현재의 제제, 예컨대 상업용 제품 Rapaflo® 또는 Urorec®은, 삼킨 즉시 활성 성분을 방출하므로, "속방형(immediate release)"(또는 "IR") 제제이다. 그러나 피임 제품의 경우, 치료 효과가 섭취의 지연을 견딜 수 있는, 비호르몬 피임 조성물의 제제를 포함하는 본 발명의 실시양태가 특히 바람직할 수 있다. 이러한 제제는 "연장 방출형"(또는 "ER")으로 지칭할 수 있다. 이러한 실시양태에서, 남성 대상체의 하나(이상)의 용량(들)의 섭취 지연, 또는 섭취 실패는 치료 요법의 피임 효과를 무효화시키지 않을 것이며, 또한 더 편리한 섭취 시간으로 매일 매일의 조절을 가능하게 한다.

[0067] 제1 실시양태에 따라, 알파-1-아드레날린 수용체 길항제의 일일 투여는 남성 대상체에 대한 피임 효과에 영향을 주지 않고 연속 2일 일일 섭취의 세 번째 날을 기점으로 지연될 수 있고, 그러한 지연은 흡수(uptake) 시간 전 날로부터 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 또는 24 시간을 초과하지 않고, 바람직하게는 흡수 시간 전 날로부터 2, 4, 6 시간을 초과하지 않는다.

[0068] 제2 실시양태에 따라, 알파-1-아드레날린 수용체 길항제의 일일 투여는 남성 대상체에 대한 피임 효과에 영향을

주지 않고 연속 3일 일일 섭취의 네 번째 날을 기점으로 지연될 수 있고, 그러한 지연은 섭취 시간 전날로부터 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 또는 24 시간을 초과하지 않는다.

[0069] 제3 실시양태에 따라, 알파-1-아드레날린 수용체 길항제의 일일 투여는 남성 대상체에 대한 피임 효과에 영향을 주지 않고 연속 4일 일일 섭취의 다섯 번째 날을 기점으로 지연될 수 있고, 그러한 지연은 흡수 시간 전날로부터 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 또는 24 시간을 초과하지 않는다.

[0070] 제4 실시양태에 따라, 알파-1-아드레날린 수용체 길항제의 일일 투여는 남성 대상체에 대한 피임 효과에 영향을 주지 않고 연속 5일 일일 섭취의 여섯 번째 날을 기점으로 지연될 수 있고, 그러한 지연은 흡수 시간 전날로부터 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 또는 24 시간을 초과하지 않는다.

[0071] 제5 실시양태에 따라, 알파-1-아드레날린 수용체 길항제의 일일 투여는 남성 대상체에 대한 피임 효과에 영향을 주지 않고 연속 6일 일일 섭취의 일곱 번째 날을 기점으로 지연될 수 있고, 그러한 지연은 흡수 시간 전날로부터 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 또는 24 시간을 초과하지 않는다.

[0072] 하나의 실시양태에서, 1일 1회 투여 피임 방법은 적어도 2일 동안 수행된다. 하나의 실시양태에서, 1일 1회 투여 피임 방법은 적어도 3일 동안 수행된다. 하나의 실시양태에서, 1일 1회 투여 피임 방법은 적어도 4일 동안 수행된다. 하나의 실시양태에서, 1일 1회 투여 피임 방법은 적어도 5일 동안 수행된다. 하나의 실시양태에서, 1일 1회 투여 피임 방법은 적어도 6일 동안 수행된다.

[0073] 상기 언급된 실시양태에 따라 후속 일일 투여의 지연은 흡수 시간 전날로부터 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 또는 24 시간을 초과하지 않는다. 하나의 실시양태에서, 지연은 흡수 시간 전날로부터 2, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 20 또는 24 시간을 초과하지 않는다. 하나의 실시양태에서, 지연은 흡수 시간 전날로부터 2시간을 초과하지 않는다. 하나의 실시양태에서, 지연은 흡수 시간 전날로부터 4시간을 초과하지 않는다. 하나의 실시양태에서, 지연은 흡수 시간 전날로부터 6시간을 초과하지 않는다. 하나의 실시양태에서, 지연은 흡수 시간 전날로부터 8시간을 초과하지 않는다. 하나의 실시양태에서, 지연은 흡수 시간 전날로부터 10시간을 초과하지 않는다. 하나의 실시양태에서, 지연은 흡수 시간 전날로부터 12시간을 초과하지 않는다. 하나의 실시양태에서, 지연은 흡수 시간 전날로부터 16시간을 초과하지 않는다. 하나의 실시양태에서, 지연은 흡수 시간 전날로부터 20시간을 초과하지 않는다. 하나의 실시양태에서, 지연은 흡수 시간 전날로부터 24시간을 초과하지 않는다.

[0074] 단지 예시로서, 피임 효과는 6 시간의 지연된 섭취를 견디도록 설계될 수 있다(예를 들어, 피임 효과는 최대 24 시간, 및 추가적인 6시간-지연으로, 투여 후 총 30 시간 동안 유지된다.)

[0075] 본 발명의 실시양태에서, 작용의 이러한 지속 기간은 더 길고, 알파-1-아드레날린 수용체 길항제의 일일 투여는 첫 번째, 두 번째, 세 번째, 네 번째, 다섯 번째, 또는 여섯 번째 일일 투여를 기점으로 지연될 수 있다.

[0076] 작용의 지속 기간 연장을 달성하는 전형적인 또는 관용적인 수단 -치료 용량의 증가- 은 알파-1-아드레날린 수용체 길항제의 경우 실행 가능한 옵션이 아닌데, 이는 기립성 저혈압(orthostatic hypotension) 위험성의 증가를 환자에게 노출시킬 수 있기 때문임을 주목해야 한다.

[0077] 하나의 실시양태에서, 투여 형태는 자가 투여된다.

[0078] 투여 형태는 장내, 특히 경구, 협측(buccal) 또는 설하(sublingual)일 수 있다. 경구, 협측, 설하 또는 경피 투여는 외부 장치의 필요 없이 개별적으로 수행될 수 있다. 본 발명의 특정 실시양태에서, 투여 형태는 표적화된 기간 동안 피임을 보장하기 위한 생물학적 유효량의 알파-1-아드레날린 수용체 길항제를 함유하는 경질 캡슐에 과립을 포함할 수 있다. 이러한 실시양태에서, 과립은 (i) 불활성 코어(inert core), (ii) 알파-1-아드레날린 수용체 길항제 및 결합제(binder)를 포함하는, 불활성 코어에 적용된 약물 층, 및 (iii) 약물 층을 둘러싸는 제어 방출 코팅을 포함할 수 있다. 본 발명의 추가 실시양태는 또한 항목 (ii)와 조합된 계면활성제를 임의로 포함할 수 있다.

[0079] 추가적으로 또는 대안적으로, 과립은 제어 방출 코팅에 의해 둘러싸이고 예를 들어, 경질 캡슐과 같은 캡슐 내 충전된 알파-1-아드레날린 수용체 길항제의 매트릭스 과립일 수 있다. 대안적으로, 과립은 정제로 압축될 수 있다. 본 문단에서 기술된 조성물은 이를 제조하는 방법을 포함하여, 약제학적 분야에 잘 공지되어 있다. 문헌 [WADE & WELLER, HANDBOOK OF PHARMACEUTICAL EXCIPIENTS (2nd ed. 1994); REMINGTON: THE SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (21st ed. 2005)].

[0080] 이러한 실시양태에서, 본 발명의 방법에서 사용될 제제는 표적화된 기간 동안 피임을 보장하기 위한 생물학적 유효량의 알파-1-아드레날린 수용체 길항제를 함유하는 경질 캡슐 내 정제 또는 미세정제, 코팅된 정제, 하이드

로매트릭스 정제, 또는 삼투압 정제를 추가로 포함할 수 있거나 이와 유사할 수 있다. 따라서 본 발명의 실시양태는 제어 방출 코팅에 의해 둘러싸이고, 경질 캡슐 내에 충전된 알파-1-아드레날린 수용체 길항제의 정제, 구체적으로는, 매트릭스 정제를 포함한다. 정제는 정제로 제제화되기 전에 임의로 제어 방출 코팅으로 코팅될 수 있다. 수득된 정제는 제어 방출 코팅으로 추가로 코팅될 수 있다. 코팅된 정제는 제어 방출 코팅으로 둘러싸인 알파-1-아드레날린 수용체 길항제의 매트릭스 정제일 수 있거나 이를 포함할 수 있다.

- [0081] 이러한 실시양태에서, 본 발명에 따른 용도로 투여된 조성물은 과립 또는 정제를 포함하는 형태로 제제화된다. 과립 또는 정제는 제어 방출 코팅에 의해 임의로 코팅될 수 있다.
- [0082] 앞서 기술된 바와 같이, 과립 또는 정제는 제어 방출 코팅을 임의로 포함하는 캡슐로 추가로 충전될 수 있다.
- [0083] 하나의 실시양태에서, 조성물은 다중 미립자(multiparticulate) 형태이다. 이러한 실시양태에서, 캡슐은 이후 앞서 기술된 입자 또는 과립으로 충전될 수 있다. 캡슐 내 이러한 입자 또는 과립의 충분한 수는 알파-1-아드레날린 수용체 길항제의 일일 용량에 도달하는 관점에서 당해 분야의 기술자에 의해 결정된다.
- [0084] 하나의 실시양태에서, 남성 대상체에서 무정액증, 무정자증, 또는 중증의 정자부족증의 유발로부터 초래된 피임 효과 및 목적하지 않은 부작용의 부재는 남성대상체에 의한 음식 섭취와 독립적으로 달성된다.
- [0085] 하나의 실시양태에서, 남성 대상체에서 무정액증, 무정자증, 또는 중증의 정자부족증의 유발로부터 초래된 피임 효과는 남성대상체에 의한 음식 섭취와 독립적으로 동일한 효능 및/또는 안전 프로파일을 갖는다.
- [0086] 하나의 실시양태에서, 알파-1-아드레날린 수용체 길항제를 포함하는 조성물은 적어도 하나의 입자, 바람직하게는 적어도 하나의 코팅된 입자를 포함하거나 이로 구성되고, 평균 입자 직경은 0.01 내지 5 mm, 바람직하게는 0.1 내지 2 mm의 범위이다.
- [0087] 상기 기술된 바와 같이, 본 발명의 실시양태는 위에서 방출된 캡슐 내 과립 또는 정제와 같은 단일 투여 형태를 포함할 수 있다. 소화액의 흐름에서 장으로 진행하기에 충분히 작은 크기(예컨대, 예를 들어, 직경 ≤ 5 mm, 바람직하게는 ≤ 2 mm)로, 과립 또는 정제는 음식과 함께 위에 남아있지 않는다. 따라서, 실로도신의 경우 나타나는 일반적인 음식 효과 -음식이 존재할 때 위의 지연된 배뇨(voiding)에 의존하는- 는 이러한 제제에 영향을 주지 않는다. 이러한 실시양태에서, 입자의 평균 직경은 0.01 내지 5 mm, 바람직하게는 0.1 내지 2 mm 범위이다.
- [0088] 하나의 실시양태에서, 앞서 기술한 바와 같이 입자는 캡슐에 포함되고, 각 캡슐은 일일 용량에 도달하기에 충분한 수의 입자로 충전된다.
- [0089] 본 발명의 실시양태에서, 과립 또는 정제는 또한 음식 효과를 피하도록 특정 밀도로 설계될 수 있다. 과립 또는 정제의 밀도가 너무 낮은 경우, 이들은 단식(fasting) 상태 동안 위에 함유된 위액의 상단에 부유하며, 장으로의 이동을 지연시킬 것이다. 따라서, 본 발명의 실시양태에서, 과립 또는 정제의 표적 밀도(target density)는 부유 현상을 피하도록 설계될 수 있다. 본 발명의 실시양태에서, 약 1 내지 약 1.6 범위의 밀도가 바람직할 수 있다. 그러나, 당해 분야의 기술자는 다른 밀도가 적절하거나 이상적일 수 있음을 이해할 것이다.
- [0090] 본 발명의 실시양태에서, 하이드로매트릭스 정제가 또한 투여 형태, 특히, 예를 들어, 알파-1-아드레날린 수용체 길항제 및 친수성 부형제를 포함하는 단일 또는 다중 층 정제로 사용될 수 있다. 본 단락에서 기술된 조성물은, 이를 제조하는 방법을 포함하여, 약제학적 분야에 잘 공지되어 있다. 문헌[Peter Timmins, Samuel R. Pygall, Colin D. Melia. Hydrophilic Matrix Tablets for Oral Controlled Release (2014), Rumondor ACF et al. Minitablets: Manufacturing, Characterization Methods, and Future Opportunities. July 30, 2016. Nokhodchi A. The Role of Oral Controlled Release Matrix Tablets in Drug Delivery Systems. BioImpacts (2012) 2(4):175-187].
- [0091] 알파-1-아드레날린 수용체 길항제
- [0092] 본 발명은 임의의 알파-1-아드레날린 수용체 길항제로 구현될 수 있다. 당해 분야의 기술자는 상기 알파-1-아드레날린 수용체 길항제의 약력학 및 약동학적 특성에 대한 일반 지식을 사용하여 조성물을 조정할 수 있다. 하나의 실시양태에서, 알파-1-아드레날린 수용체 길항제는 실로도신, 테라조신(terazosin), 독사조신(doxazosin), 탐술로신(tamsulosin) 및 피덱소신(fiduxosin)을 포함하는 그룹으로부터 선택된다.
- [0093] 바람직한 실시양태에서, 본 발명에서 구현된 조성물은 알파-1-아드레날린 수용체 길항제로서 실로도신을 포함한다. 다른 실시양태에서, 조성물은 알파-1-아드레날린 수용체 길항제로서 탐술로신을 포함한다.
- [0094] 바람직한 실시양태에서, 알파-1-아드레날린 수용체 길항제는 (R)-실로도신이다. 하나의 실시양태에서, 알파-

1-아드레날린 수용체 길항제는 다형성 또는 무정형 형태의 (R)-실로도신이다.

- [0095] (R)-실로도신이 특히 바람직할 수 있는데, 이는 알파-1-아드레날린 수용체의 공지된 길항제이며, 특히, 인간 알파-1-아드레날린 수용체에 대해 높은 친화성 및 선택성을 갖기 때문이다( $pK_i = 10.4 \pm 0.07$ ) (CDER, NDA 22-206, PHARMACOLOGY REVIEWS. Sep 2008).
- [0096] 본원에 기술된 제제의 실시양태에서, 비호르몬 조성물은 또한 음식과 함께 또는 음식 없이 섭취를 허용할 수 있다. 전형적으로, 본원에 논의된 바와 같이, 알파-1 차단제는 이의 혈장 농도의 피크를 감소시키고 결과적으로 심혈관 부작용의 발생을 제한하기 위해 음식과 함께 투여될 수 있다. 소위 "음식 효과"는 (R)-실로도신의 전형적 제제의 약동학적 프로파일에 영향을 주어, 지연된  $T_{max}$  및 더 낮은  $C_{max}$ 를 유도하는 것으로 공지되어 있다(문헌 [EMA/793234/2009. CHMP assessment report for Urorec. Procedure No. EMEA/H/C/001092. 10 Jan 2010]). 이러한 효과는 음식이 존재하는 경우 위의 지연된 배뇨에 기인한 것으로 추정된다. 결과적으로, 본 발명에 따른 조성물의 용도는 매우 특히 흥미로운데, 이는 일반 대중이 사용할 수 있으며, 투여 시점 전 후, 식사 또는 음식 섭취에 대해 특별한 경고가 필요하지 않기 때문이다.
- [0097] 본 발명의 실시양태에서, 조성물의 용도는 약 30시간 동안의 효과적인 노출을 제공하며, 이는 피임 효과의 유지를 가능하게 한다.
- [0098] 특정 실시양태에서, 단일 일일 경구 투여 형태는 약 12 mg의 알파-1-아드레날린 수용체 길항제를 포함하고; 상기 조성물은
- [0099] i) 약 3 시간 내지 약 8 시간 범위의  $T_{max}$ ; 및
- [0100] ii) 약 70 ng/mL 미만인 평균  $C_{max}$
- [0101] 를 갖는 알파-1-아드레날린 수용체 길항제의 약동학적 프로파일을 제공한다.
- [0102] 본 발명의 다른 특정 실시양태에서, 단일 일일 경구 투여 형태는 약 8 mg의 알파-1-아드레날린 수용체를 포함하고; 상기 조성물은
- [0103] i) 약 3 시간 내지 약 8 시간 범위의  $T_{max}$ ; 및
- [0104] ii) 약 50 ng/mL 미만인 평균  $C_{max}$
- [0105] 를 갖는 알파-1-아드레날린 수용체 길항제의 약동학적 프로파일을 제공한다.
- [0106] 본 발명의 실시양태에서, 연속일 투여의 용량은 조성물의 피임 효과에 영향을 주지 않거나 변화시키지 않고 24 시간 내(단지 예로서, 약 1, 약 2, 약 3, 약 4, 약 6, 약 8, 약 10, 약 12, 약 15, 약 18, 또는 약 21 시간 동안) 지연될 수 있다. 본 발명의 실시양태에서, 용량은 약 24시간 이상 동안(단지 예로서, 약 24, 약 36, 약 48, 약 60, 약 72, 약 84, 약 96 시간 동안) 용량이 투여되지 않도록 누락되거나 생략될 수 있다.
- [0107] 따라서 본 발명의 실시양태는 남성 대상체의 오르가즘의 질(오르가즘의 질의 경우, 종종 수치 평가 척도(NRS)에 의해 측정됨)을 손상시키지 않거나 유의하게 손상시키지 않는, 알파-1-아드레날린 수용체, 또는 더욱 특히 실로도신을 투여하는 방법 및 조성물을 포함한다. 청구된 발명이 피하거나 최소한으로 유지할 다른 잠재적인 부작용은, 사정 시 불편함, 성욕 감소, 정력 감소에 대한 느낌, 사정 고통(distress), 만족감 감소, 질내 사정 잠복 시간의 목적하지 않은 감소 또는 증가, 또는 조루를 포함한다.
- [0108] 본 발명의 실시양태에서, 알파-1-아드레날린 수용체 길항제 또는 특히 실로도신은, 단독으로, 또는 다른 활성제와 함께, 또는 다른 활성제와 조합하여 존재한다.
- [0109] 공동 투여(*Co-administration*)
- [0110] 본 발명의 실시양태에서, 앞서 기술된 바와 같은 알파-1-아드레날린 수용체 길항제는 방금 기술된 임의의 특정 형태의 비호르몬 피임 조성물에 포함되거나 사용될 수 있다. 또 다른 실시양태에서, 비호르몬 피임 조성물은 앞서 기술된 바와 같은 알파-1-아드레날린 수용체 길항제 또는 당해 분야에 일반적으로 공지된 바와 같은 범위 또는 양의 다른 구성성분(component)의 조합을 포함하거나 사용할 수 있다.
- [0111] 하나의 실시양태에서, 일일 투여 피임 방법에서 조성물의 용도는 추가 성분의 동시 또는 순차적 투여를 추가로 포함한다. 하나의 실시양태에서, 추가 성분은 남성 대상체의 성적 건강과 관련이 있거나 관련이 없다. 하나의

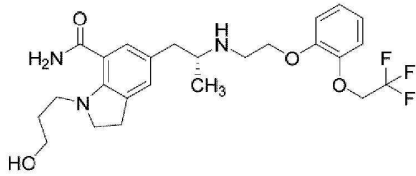
실시양태에서, 추가 조성물은 남성 대상체의 심혈관계에 영향을 주지 않는다. 하나의 실시양태에서, 추가 조성물은 남성 대상체의 심혈관계에 영향을 준다. 더욱 특히, 추가 조성물은 남성 대상체 동맥압의 저하를 유도할 수 있다.

- [0112] 유리하게는, 본 발명의 남성 피임 방법의 안전 프로파일은 저혈압 위기의 위험 없이, 환자의 동맥압을 낮출 수 있는 추가 조성물의 동시 또는 순차적 투여를 가능하게 한다.
- [0113] 예를 들어, 포스포디에스테라제 유형 5 (PDE5) 억제제는 대상체의 혈압을 낮추는 부작용을 갖는 발기 부전 치료에 사용되는 약물 부류이다. 본 발명의 실시양태는 발기 부전을 앓고 있고 남성 피임 방법을 따르기 원하는 남성 환자에서 PDE5 억제제 및 (R)-실로도신의 공동 투여를 포함할 수 있다.
- [0114] 하나의 실시양태에서, 일일 투여 피임 방법에서 조성물의 용도는 발기 부전을 치료하는데 적합한 추가 조성물의 동시 또는 순차적 투여를 추가로 포함하며; 바람직하게는 추가 조성물은 포스포디에스테라제-5 억제제를 포함한다.
- [0115] PDE5 억제제는 혈압의 작은 감소와 관련이 있는 가벼운 혈관 확장제(vasodilator)이다(문헌[Huang S; and Lie J. Phosphodiesterase-5 (PDE5) Inhibitors In the Management of Erectile Dysfunction. PT (2013) 38(7): 407, 414-419]. 알파-차단제는 또한 잘 공지된 혈관 활성 화합물이다. 따라서, PDE5 억제제와 알파-차단제의 공동 투여는, 일부 환경 하에, 특히 임상 실습에서 PDE5 억제제를 처방받을 가능성이 있는 환자 집단 내에서, 부가적인 혈관 확장 효과를 초래할 수 있다(문헌 [Schwartz B, Kloner R. Drug Interactions With Phosphodiesterase-5 Inhibitors Used for the Treatment of Erectile Dysfunction or Pulmonary Hypertension. CIRCULATION (2010) 122:88-95] [CDER, NDA 22-206, Medical Reviews, Sep 2008]). 그러나, 본원에 기술된 본 발명의 실시양태는 감소된 알파 차단제  $C_{max}$ 를 갖는 ER (R)-실로도신 제제를 포함한다. 알파 차단제의 심혈관 부작용은 이의  $C_{max}$ 와 관련이 있기 때문에, ER (R)-실로도신 제제는 PDE5 억제제와의 공동 투여 동안 부가적인 부작용에 대한 가능성을 최소화할 가능성이 있다.
- [0116] 알파 차단제와 PDE5 억제제의 공동 투여의 부작용의 위험을 제한하는 다른 전형적인 방식은 슈와르츠(Schwartz) 등에 의해 보고된 바와 같이, 각 약물의 섭취를 수 시간으로 분리하는 것이다. 4개의 현재 시판되는 PDE-5 억제제(실테나필(sildenafil), 발데나필(vardenafil), 타다라필(tadalafil), 아바나필(avanafil))의 평균  $T_{max}$ (혈장 농도의 피크가 도달하는 시간)는 0.5 내지 2 시간 범위이다(문헌 [Sharon A. Huang; and Janette D. Lie. Phosphodiesterase-5 (PDE5) Inhibitors In the Management of Erectile Dysfunction. P&T (2013) 38 (7):407-419]). (R)-실로도신 L의 평균  $T_{max}$ 는 약 2 시간이다(문헌[CDER, NDA 22-206, CLINICAL PHARMACOLOGY AND BIOPHARMACEUTICS REVIEWS. Jul 2008]). 알파 차단제 및 PDE-5 억제제가 수 시간 간격을 두고 복용되는 경우, 각 화합물의  $C_{max}$ 는 동일한 시간에 도달하지 않아 누적 효과가 더 낮다. 그러나, 본원에 기술된 바와 같이, 본 발명의 실시양태에서, (R)-실로도신의 ER 제제와 같이,  $C_{max}$ 는 (R)-실로도신의 전형적/IR 제제에서보다 더 낮고  $T_{max}$ 는 이의 관련 PDE5 억제제의  $T_{max}$ 와는 추가로 별도로 지연된다. 따라서, 환자 편의성 및 더 나은 순응을 위해 본원에 기재된 바와 같이 알파 차단제 조성물과 PDE-5 억제제를 동시에 공동 투여하는 것이 가능하다.
- [0117] 유리하게는, 알파-아드레날린 수용체 길항제 연장 방출형 제제는 저혈압 위기의 위험 없이, 환자의 동맥압을 낮출 수 있는 추가 조성물의 동시 또는 순차적 투여를 가능하게 한다. 하나의 실시양태에서, 알파-아드레날린 수용체 길항제는 알파-1-아드레날린 수용체 길항제, 바람직하게는 (R)-실로도신이다. 하나의 실시양태에서, 연장 방출형 제제는 당해 분야의 기술자의 일반 지식에 따라 조정된다. 하나의 실시양태에서, 연장 방출형 제제는 본 발명에 따른 연장 방출형 제제이다.
- [0118] 발기 부전 및 양성 전립성 비대증의 유병률이 노인 남성에서 증가하고 있기 때문에, 본 발명의 실시양태는 두 병리 모두를 앓고 있는 남성 환자의 치료를 위해 PDE5 억제제와 연장 방출형 제제의 (R)-실로도신의 공동 투여를 포함할 수 있다.
- [0119] *패키징(Packaging)*
- [0120] 구체적인 실시양태에서, 다양한 활성 성분이 키트(kit)로서 다중 조성물 내로 혼입될 수 있다. 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 비호르몬 피임 조성물은 당해 분야의 기술자에게 공지된 물질을 사용하는 키트로서 패키징될 수 있다.

- [0121] 본 발명의 패키징은 PDE5 억제제를 포함하나 이에 제한되지 않는, 조성물의 조합을 포함하거나 사용할 수 있다. 추가적으로 또는 대안적으로, 키트는 예시로서, 필요한 경우에 제공된 하나 이상의 피임 백업(back-up) 방법을 추가로 포함할 수 있다. 예를 들어, 본 발명의 실시양태는 남성 대상체에서 약 30 시간 동안 피임 효과를 유지하도록 제제화된 조성물을 포함할 수 있다.
- [0122] 본 발명의 실시양태에서, 패키징은 사워(sachet) 또는 팩키지에 패키징될 수 있다. 이러한 실시양태에서, 패키징은 한 개 이상의 개별 투여 형태를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 각각의 패키징은 두 개의 개별 투여 형태를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 각각의 패키징은 세 개의 개별 투여 형태를 포함할 수 있다.
- [0123] 추가적으로 또는 대안적으로, 본 발명의 실시양태에서 단위 투여 형태는 제한 없이, 종이 스트립(strip), 바람직하게는 블리스터(blister) 상에, 또는 임의의 크기의 바이알(vial)에, 다중 단위로서 개별적으로 포장되거나(wrapped) 패키징될 수 있다. 하나의 실시양태에서, 단일 용량은 본 발명에 따라 구현될 조성물을 포함하는 개별적으로 제거가능한 경구 투여 단위이다. 본 발명의 경구 용해성 조성물은 제한 없이, 단위 용량, 롤(roll), 대용량 병(bulk bottle), 및 이의 조합에 패키징될 수 있다.
- [0124] 따라서, 본 발명은 또한 본 발명의 조성물의 단일 용량의 패키징에 관한 것이다. 이전에 기재된 바와 같이, 조성물은 약 0.1 내지 약 30 mg, 바람직하게는 약 0.2 내지 약 20 mg 범위 양의 알파-1-아드레날린 수용체 길항제를 포함하고, 바람직하게는 알파-1-아드레날린 수용체 길항제는 8 내지 12 mg 양의 (R)-실로도신이다.
- [0125] 하나의 실시양태에서 남성 피임 패키징은 적어도 하나의 패키징 단위를 포함하고; 여기서 상기 패키징 단위는 본 발명에 기술된 바와 같은 조성물의 약 7 내지 약 30의 별도로 패키징된 단일 용량을 포함한다.
- [0126] 하나의 실시양태에서, 남성 피임 패키징은 약 7 내지 약 28 단일 용량을 포함한다. 남성 피임 패키징은 7, 14, 28, 56 또는 84 단일 용량을 포함할 수 있다. 남성 피임 패키징은 본 발명의 비호르몬 남성 피임 방법의 더 긴 기간에 적합할 수 있다. 이러한 실시양태에서, 남성 피임 패키징은 본 발명에 기술된 바와 같은 조성물의 7, 14, 28, 56, 84 또는 168 내지 365 단일 용량을 포함한다.
- [0127] 다른 실시양태에 따라 남성 피임 패키징은 약 10 내지 약 30 단일 용량을 포함한다. 남성 피임 패키징은 10, 20, 30, 60 또는 90 단일 용량을 포함할 수 있다. 남성 피임 패키징은 본 발명의 비호르몬 남성 피임 방법의 더 긴 기간 동안 적합할 수 있다. 이러한 실시양태에서, 남성 피임 패키징은 본 발명에 기술된 바와 같은 조성물의 10, 20, 30, 60, 90 또는 180 내지 360 단일 용량을 포함한다.
- [0128] 하나의 실시양태에서 단일 용량은 적어도 하나의 블리스터에 배치된다. 남성 피임 패키징은 적절히 표지화(labeling)되고 본 발명에 따른 남성 피임 방법을 위한 설명서를 추가로 포함할 수 있다.
- [0129] *비경구 제제*
- [0130] 그러나, 본 발명은 예를 들어, 캡슐, 정제 등의 경구 투여로 제한되지 않는다. 본 발명의 실시양태는 다른 투여 형태 또는 방법, 예컨대 주사, 경피 패치(transdermal patch), 또는 피하 임플란트(subdermal implant)일 수 있거나 이를 포함할 수 있다. 이는 또한 당해 분야에 잘 공지되어 있고 본 발명의 실시양태에서 상응하는 여성 피임 제품, 예컨대, 예를 들어, 각각 Depo-Provera® Ortho Evra® 및 Nexplanon®와 유사할 수 있다.
- [0131] *방법*
- [0132] 하나의 양태에서, 본 발명은 남성 피임을 위한 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 알파-1-아드레날린 수용체 길항제; 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물의 투여를 포함하고; 여기서 조성물은 남성 대상체를 가입할 수 없게 만드는 무정액증, 무정자증, 또는 중증의 정자부족증을 유도함으로써 피임 효과를 갖는다.
- [0133] 다른 양태에서, 본 발명은 남성 대상체에서 무정액증, 무정자증 또는 중증의 정자부족증의 지속적인 상태를 유도하는 방법에 관한 것이다. 이러한 방법은 알파-1-아드레날린 수용체 길항제; 및 약제학적으로 허용되는 담체를 포함하는 조성물의 투여를 포함한다. 이러한 양태에서, 알파-1-아드레날린 수용체 길항제, 이의 조성물 및 제제, 및 투여의 빈도는 앞서 기술된 바와 같을 수 있다.
- [0134] 본 발명의 다른 목적, 특징 및 이점이 하기 구체적인 실시예로부터 명백해질 것이다. 구체적인 실시예는, 본 발명의 구체적인 실시양태를 나타내지만, 단지 예시로서만 제공된다. 따라서, 본 발명은 또한 이러한 상세한 설명으로부터 당해 분야의 기술자에게 명백해질 수 있는 본 발명의 사상 및 범위 내의 다양한 변형 및 수정을 포함한다. 본 발명은 하기 비제한적인 실시예에 의해 추가로 예시될 것이다.

- [0135] 정의
- [0136] 본 발명에서, 하기 용어는 다음과 같은 의미를 갖는다:
- [0137] - "약"은 본원에서 대략, 거의, 즈음(around) 또는 그 영역 안을 의미하는 것으로 사용된다. 용어 "약"이 숫자 앞에 있는 경우 해당 숫자 값의 20% 이상 또는 이하를 의미한다. 용어 "약"이 가 수 범위와 함께 사용되는 경우, 이는 설정된 수 값의 위와 아래 경계를 20%로 확장하여 해당 범위를 수정한다.
- [0138] -"무정액증"은 정액 생산의 실패를 지칭한다.
- [0139] -"무정자증"은 정액 내 정자의 부재를 지칭한다.
- [0140] -"피임 방법"은 투여 계획과 망각의 규칙(다운 효과(down effect) 없이, 흡수의 지연을 받아드릴 가능성)에 의해 정의된 방법을 의미하며, 이는 약물의 피임 효과를 지속시키고 이것이 효율적이고 일반 대중이 정기적으로 널리 사용하기에 적합하게 만든다. 즉, 본 발명의 의미의 피임 방법에서, 남성 대상체에게 일일 투여 요법 동안 한 번의 일일 용량 투여의 실패가, 특히 실패가 전날 적어도 2일, 바람직하게는 적어도 5일의 지속적인 투여 후 발생하는 경우, 무정액증, 무정자증 또는 중증의 정자부족증의 지속적인 상태에 영향을 주지 않을 수 있다.
- [0141] - "투여 형태"는 용량이 대상체 또는 환자에게 투여되는 형태일 수 있다. 약물 또는 보충제는 일반적으로 비의학적 체제를 포함하는 체제의 일부로 투여된다. 투여 형태는 고유한 물리적 및 약제학적 특성을 갖는다. 예를 들어, 투약 형태는 고체, 액체 또는 기체일 수 있다. "투여 형태"는, 예를 들어 캡슐, 정제, 캐플릿, 젤 캐플릿(젤-캡)과 같은 연결 껍질 캡슐, 시럽, 액체 조성물, 분말, 농축 분말, 액체와 혼합된 농축 분말, 삼킬 수 있는 형태, 과립 형태, 펠릿(pellet) 형태, 및 경구 액체 용액을 포함할 수 있다. 투여 형태는 또한 피하 임플란트, 경피 패치, 주사 가능한 형태, 비강 스프레이, 접착 정제 또는 경점막(transmucosally) 전달 용액을 포함할 수 있다.
- [0142] - "부형제"는 기술된 조성물의 불활성 성분인 임의의 화합물을 지칭한다. 본원에서 사용된 "비활성 성분"의 정의는 21 C.F.R. § 201.3(b)(8)에 정의된 바와 같은, 미국 식품 의약품국(Food and Drug Administration)의 것을 따르며, 이는 활성 성분 이외의 의약품의 임의의 구성성분이다. 본원에서 사용된, 용어 "불활성"은 기술된 조성물의 비활성 성분인 임의의 화합물을 지칭한다. 본 발명의 의미에서 용어 "활성 성분"은 남성 피임 방법에 필요한 만큼의 약리학적 활성 및 약제학적 프로파일을 제공하도록 의도된 임의의 화합물을 포함한다.
- [0143] - "남성 대상체 피임"은 여성 성 파트너의 임신을 방지하기 위해 남성에게 사용되는 방법이고; 남성 대상이 가 임할 수 없게 만드는 방식으로 무정액증, 무정자증, 및/또는 중증의 정자부족증의 상태(들) 중 하나를 유도하는 것을 지칭할 수 있다.
- [0144] - "다중 미립자"는 하나 이상의 입자를 포함하는 것을 의미하며, 용어 입자는 구체, 미소구체, 정제, 마이크로 정제, 캡슐 또는 마이크로 캡슐을 의미한다. 용어 다중 미립자는 클러스터링(clustering)된, 펠릿화된, 압축된 또는 느슨한 입자를 포함할 수 있다.
- [0145] - "1일 1회 투여"는 거의 같은 시간 즉, 2 시간 이하를 의미한다.
- [0146] - "약제학적으로 허용되는"은 적절한 약제학적/의학적 판단 범위 내에서, 과도한 독성, 자극, 알레르기 반응, 또는 다른 문제 또는 합병증 없이 인간 및 동물의 조직과 접촉하여 사용하기에 적합한, 합리적인 이익/위험 비율에 상응하는 화합물, 물질, 조성물 및/또는 투여 형태를 지칭한다. 따라서, 본원에서 사용된 어구 "약제학적으로 적합한 담체"는 투여 형태의 만족스러운 가공을 돕거나 투여 형태에 바람직한 물리적 특성을 제공하기 위해 투여 형태에 첨가될 수 있는 상기 정의된 이러한 적합한 화합물 및 물질을 지칭한다. 예를 들어, "약제학적으로 허용되는 담체"는 결합제(binder), 희석제, 운환제, 활택제(glidant), 착색제, 유화제, 분해제(disintegrant), 전분, 물, 오일, 알코올, 방부제 및 당을 포함할 수 있으나, 이에 제한되지는 않는다.
- [0147] - "중증의 정자부족증"은 정자의 낮은 총 수 또는 낮은 농도, 전형적으로 사정 당 약  $1 \times 10^6$ 개 이하의 정자인 정액을 지칭한다.
- [0148] - "실로도신"은 화합물 1-(3-하이드록시프로필)-5-[2-[[2-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페녹시]에틸]아미노]프로필]인돌린-7-카복사마이드를 지칭한다. 분자식은  $C_{25}H_{32}F_3N_3O_4$ 이며, 분자량은 495.53이다. 바람직한 실시양태에서, 실로도신의 (R) 입체이성질체(stereoisomer)인, "(R)-실로도신"이 사용된다. (-)-(R)-1-(3-하이드록시프로필)-5-[2-[[2-[2-(2,2,2-트리플루오로에톡시)페녹시]에틸]아미노]프로필]인돌린-7-카복사마이드로 공식적으로

공지된 (R)-실로도신은 하기 화학식을 갖는다:



[0149]

[0150]

"(R)-실로도신"은 흰색 또는 담황색/흰색으로 보이는 분말이다. 이는 대략 105 내지 109°C에서 녹는다. 이는 아세트산에서 잘 용해되고, 알코올에서 자유롭게 용해되며, 물에서 매우 약간 용해된다.

[0151]

-본원에서 사용된 "대상체"는 임의의 및 모든 유기체를 포함하고 용어 "환자"를 포함한다. "대상체"는 인간 또는 임의의 다른 동물을 지칭할 수 있다. 대상체는 각각의 성별에 따라 "남성 대상체(들)" 또는 "여성 대상체(들)"로 지칭될 수 있다. 하나의 실시양태에서, "대상체"는 건강한 인간 남성 대상체이다. 제2 실시양태에서, 대상체는 발기 부전을 앓고 있는 인간 남성이다. 제3 실시양태에서, 대상체는 양성 전립선 비대증(BPH)을 앓고 있는 인간 남성이다. 제4 실시양태에서, 대상체는 양성 전립선 비대증(BPH) 및 발기 부전 둘 모두를 앓고 있는 인간 남성이다.

**도면의 간단한 설명**

[0152]

도 1은 (R)-실로도신의 연장 방출형 (ER) 제제 A의 용해 속도(dissolution rate)를, (R)-실로도신의 속방형 (IR) 제제의 용해 속도와 비교하여 도시한 그래프이다.

도 2는 12 또는 8 mg의 (R)-실로도신의 연장 방출형 제제의 다중 일일 경구 투여 후 (R)-실로도신에 대한 혈장 농도-대-시간 프로파일을 도시하는 그래프이다. 속방형 제제의 (R)-실로도신 8 mg의 단일 투여 24시간 후 수득된 혈장 농도(C24)를 또한 그래프에 나타낸다.

도 3은 12 또는 8 mg의 (R)-실로도신 연장 방출형 제제(ER)의 다중 일일 경구 투여 및 6시간 지연된 여섯 번째 섭취 후 (R)-실로도신에 대한 혈장 농도-대-시간 프로파일을 도시하는 그래프이다. 속방형 제제의 (R)-실로도신 8 mg의 단일 투여 24시간 후 수득된 혈장 농도(C24)를 또한 그래프에 나타낸다.

도 4는 12 또는 8 mg의 (R)-실로도신 연장 방출형 제제(ER)의 다중 일일 경구 투여 및 생략된 여섯 번째 섭취 후 (R)-실로도신에 대한 혈장 농도-대-시간 프로파일을 도시하는 그래프이다. 속방형 제제의 (R)-실로도신 8 mg의 단일 투여 24시간 후 수득된 혈장 농도(C24)를 또한 그래프에 나타낸다.

**발명을 실시하기 위한 구체적인 내용**

[0153]

실시에

[0154]

본 발명은 하기 실시예에 의해 추가로 설명되지만 이에 제한되지는 않는다.

[0155]

실시예 1: (R)-실로도신 연장 방출형 제제

[0156]

본 실시예는 (R)-실로도신의 연장 방출형 제제에 관한 것이다.

[0157]

(R)-실로도신의 제어된 방출 과립을 하기와 같이 본 발명에 따라 제조한다. (R)-실로도신은 하이드록시프로필메틸 셀룰로스(Opadry©) 및 일염기성 인산칼륨(KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>)의 수용액에 현탁된다. (R)-실로도신 현탁액의 조성물은 표 1에 상세히 나타낸다.

**표 1**

**(R)-실로도신 현탁액 조성물**

[0158]

	% w/w
실로도신	9.60
HPMC (Opadry©)	10.00
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0.68
정제수	79.72

[0159] 이후, 현탁액을 연속 교반 하에서, 셀룰로스 구체의 불활성 코어에 분무하고 수득된 과립을 건조시킨다. 수득된 과립의 조성물은 표 2에 나타낸다.

**표 2**

**(R)-실로도신 과립 조성물**

	% w/w
실로도신	4.36
HPMC (Opadry®)	4.54
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0.31
셀룰로스 미소구체(Cellets®)	90.79

[0161] 에틸셀룰로스(ECD Aquacoat®, 26.67 % w/w) 및 디부틸세박케이트(dibutylsebacate)(DBS, 2.0 % w/w)를 함유하는 수성 코팅 용액을 이후 (R)-실로도신 과립에 분무하고 건조시킨다. 보호된 과립 조성물은 표 3에 나타낸다.

**표 3**

**(R)-실로도신 보호 과립 조성물**

	% w/w
실로도신	4.15
HPMC (Opadry®)	4.32
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0.30
셀룰로스 미소구체(Cellets®)	86.47
Aquacoat ECD/DBS	4.76

[0163] 코팅된 과립은 에틸셀룰로스(ECD Aquacoat®, 25.25 % w/w), 디부틸세박케이트(DBS, 1.89 % w/w) 및 구아 검(0.53 % w/w)의 수성 연장 방출 코팅 용액으로 분무하여 추가로 코팅한다. 연장 방출 과립을 건조시키고 이의 최종 조성물을 표 4에 나타내며, 이하 제제 A라 명명한다.

**표 4**

**(R)-실로도신 제제 A 연장 방출 과립 조성물**

	% w/w
실로도신	3.32
HPMC (Opadry®)	3.46
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	0.23
셀룰로스 미소구체	69.18
Aquacoat ECD/DBS	3.81
Aquacoat ECD/구아 검/DBS	20.00

[0165] 평균 입자 크기는 2 mm 미만이었고 이의 평균 밀도는 1 초과였다.

[0166] 경질 캡슐을 캡슐 당 8 내지 12mg의 최종 함량까지 적절한 양의 제제 A로 충전시켰다.

[0167] 실시예 2: (R)-실로도신 연장 방출 용해 속도

[0168] 참조 속방형(Urorec®) 제제 및 실시예 1에 따른 실험적 연장 방출 제제 A로부터의 (R)-실로도신의 용해 속도의 비교를 위한 용해 시험을 USP 유형 2 장치에서 900 mL의 0.1N HCl 용액에서 50 rpm으로 25°C에서 수행하였다. 이 비교 용해 속도의 결과는 도 1에 나타낸다.

[0169] 연장 방출형 제제의 용해 속도는 예를 들어 Rapaflo® 또는 Urorec®과 같은 참조 속방형 제제의 용해 속도와

비교하여 느려졌다.

[0170] 실시예 3: 단일 투여 피임 효과

[0171] 본 연구는 남성 대상체의 치료에서 본 발명의 조성물의 효과를 평가하기 위해 수행되었다. 본 연구의 목적은 (R)-실로도신의 경구 섭취가 피임 효과를 생성하는지 여부를 결정하는 것이다.

[0172] 18 내지 40 세의 총 7명의 대상체가 오픈 라벨(open-label) 연구에 등록하였다. 3일의 절제(abstinence) 후 자위를 통해 수득된 각 대상체의 정액의 초기 분석을 수행한다. 각 대상체는 12 mg (R)-실로도신의 하나의 단일 용량을 제공한다.

[0173] 각 대상체의 정액 분석은 투여 24시간 후 수행한다. 분석은 하기 표 5의 결과를 나타낸다.

**표 5**

**12 mg의 (R)-실로도신의 단일 용량의 피임 효능**

효과	24h (N=7)
무정액증	6/7
무정자증	1/7
피임 효과	7/7

[0175] 표 5에 나타낸 바와 같이, (R)-실로도신 제제의 투여는 100%의 남성 대상체에서 피임 효과(무정액증 또는 무정자증)를 초래한다.

[0176] 본 연구는 또한 조성물의 투여가 임의의 남성 대상체에서 발기 기능과 오르가즘의 질을 손상시키지 않았다는 것을 나타내었다.

[0177] 실시예 4: (R)-실로도신 약동학적 특성

[0178] (R)-실로도신의 약동학적 특성(SIL)은 건강한 지원자에게 8 mg의 (R)-실로도신의 단일 투여 후 수득된 혈장 농도-대-시간 프로파일을 기반으로 모델링한다. (R)-실로도신 데이터는 1차 입력 속도 상수가 있는 이중 구획 모델(bi-compartment model)에 의해 기술된다. (R)-실로도신의 약동학적 특성은 관찰된 혈장 농도를 기준으로 측정되었다. 관찰된 혈장 농도는 (R)-실로도신에 대한 혈장 농도 시뮬레이션 방법을 검증한다.

[0179] (R)-실로도신의 약동학적 특성이 용량 범위 1 내지 24 mg에 걸쳐 선형이고 시간과 무관하므로, 모델은 다중 투여 요법 하에 다른 용량으로 제공된 화합물의 약동학적 프로파일을 예측하기에 적합하다.

[0180] 피임은 12 mg의 단일 용량의 (R)-실로도신 투여 후 최대 24시간 유지된다. C24는 투여 24시간 후 (R)-실로도신의 혈장 농도이다. 따라서, (R)-실로도신 혈장 농도를 C24 보다 유의하게 높게 유지하는 투여 요법은 지속적인 피임을 생성한다.

[0181] C24와 적어도 동일한 수준의 (R)-실로도신 농도를 유지하는 것이 충분해야한다; 그러나, (R)-실로도신의 약동학적 특성의 변동성(variability) 및 개인적 대사 변동성으로 인해, 유의적인 안전 마진(security margin)(즉, C24보다 유의하게 높은 최소 (R)-실로도신 농도)을 제공하는 것이 중요하다.

[0182] 실시예 5: (R)-실로도신의 반복 투여 후 효과적인 노출

[0183] 본 모델은 8 mg의 (R)-실로도신의 적어도 2일 내지 적어도 5일 일일 투여 후 (R)-실로도신의 약동학적 특성을 시뮬레이션하는데 사용된다. 도 2에 나타낸 바와 같이, (R)-실로도신 제제 A의 투여 후, (R)-실로도신 혈장 농도는 C24보다 지속적으로 높다.

[0184] (R)-실로도신 농도의 효과적인 노출은 두 번째 투여의 경우 C24보다 유의하게 높고, 이는 피임 효과가 유지됨을 나타낸다.

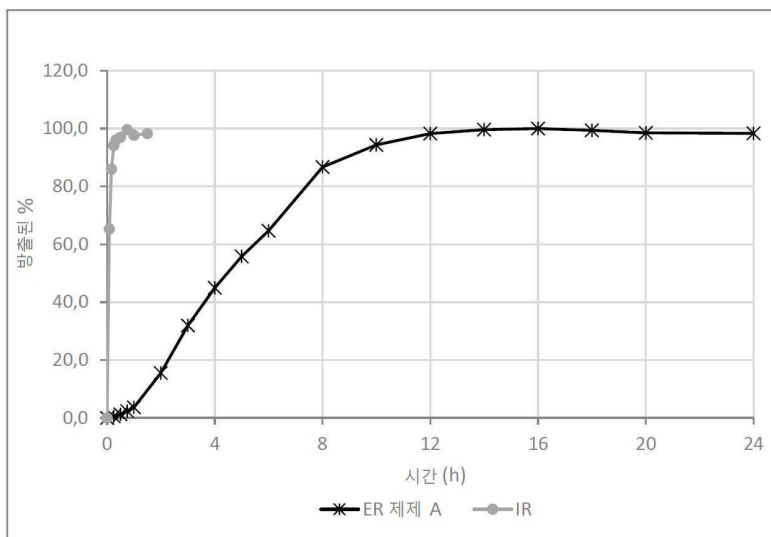
[0185] 추가로, 최대 혈장 농도(Cmax)는 속방형 8 mg (R)-실로도신 제제의 투여 후 측정된 Cmax보다 낮으며, 여기서 기립성 저혈압의 위험은 건강 당국에 의해 허용가능한 것으로 간주된다.

[0186] 따라서, (R)-실로도신 제제 A의 투여는 허용되지 않는 기립성 저혈압의 위험을 감소시킨다.

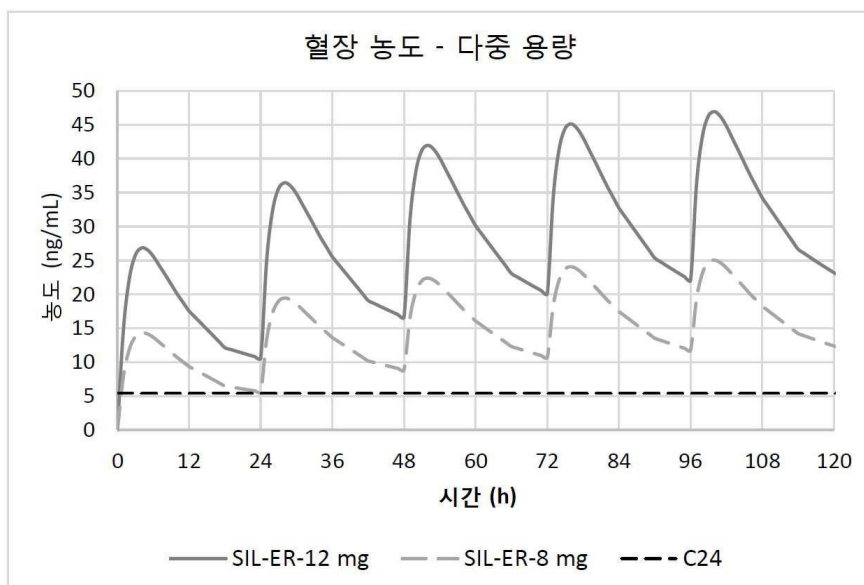
- [0187] 실시예 6: 지연되거나 생략된 섭취는 피임 효과에 영향을 주지 않는다
- [0188] 제제 A에 따른 8 및 12 mg (R)-실로도신 연장 방출형 제제의 투여는 지연된 섭취의 경우 및 한 번의 생략의 경우를 포함하여, 1일 1회 치료 내내 피임을 유지하는 것을 허용한다.
- [0189] 도 3에 도시된 바와 같이, 여섯 번째 섭취에서 6 시간 지연(120 시간 대신 126 시간에서의 섭취)은 (R)-실로도신 농도를 C24 농도 미만으로 떨어트리는 것을 허용하지 않는다.
- [0190] 추가로, 도 4에 도시된 바와 같이, (R)-실로도신 혈장 농도는 심지어 여섯 번째 날의 투여가 생략되는 경우에도 C24 이상으로 유지된다.
- [0191] 따라서, 도 3 및 도 4에 나타난 결과에 의해 확인된 바와 같이, 본 발명에 따른 투여는 지연되거나 생략된 섭취의 경우를 포함하여, 치료 기간 내내 피임을 유지할 수 있다.

**도면**

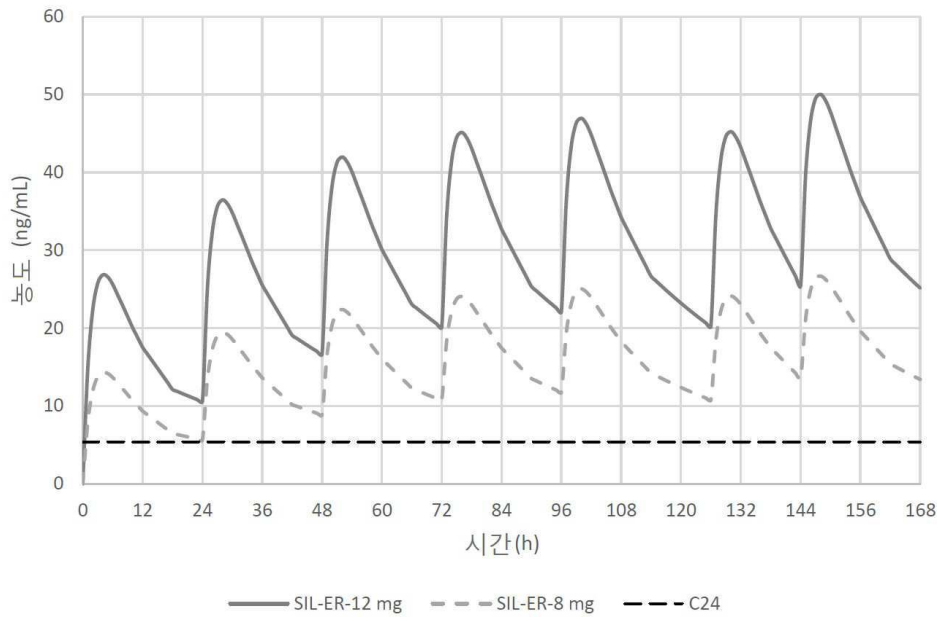
**도면1**



**도면2**



도면3



도면4

