



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2011년06월09일
 (11) 등록번호 10-1039818
 (24) 등록일자 2011년06월01일

(51) Int. Cl.
A61K 31/205 (2006.01)
 (21) 출원번호 10-2005-7009768
 (22) 출원일자(국제출원일자) 2003년11월20일
 심사청구일자 2008년09월30일
 (85) 번역문제출일자 2005년05월30일
 (65) 공개번호 10-2005-0084052
 (43) 공개일자 2005년08월26일
 (86) 국제출원번호 PCT/IT2003/000757
 (87) 국제공개번호 WO 2004/054567
 국제공개일자 2004년07월01일
 (30) 우선권주장
 RM2002A000620 2002년12월13일 이탈리아(IT)
 (56) 선행기술조사문헌
 EP0681839 A
 US6037373 A

(73) 특허권자
 시그마타우 인두스트리에 파르마슈티케 리우니테 에스.피.에이.
 이탈리아 로마 00144 비알레 샤페스파아레 47
 (72) 발명자
코베르트 알레르도
 이탈리아 포메지아 아이-00040 케이엠 30,400, 비아 폰티나, 시그마-타우 인두스트리에 파르마슈티케 리우니테 에스.피.에이.
카발리니 지오르지오
 이탈리아 케이엠 30,400, 비아 폰티나, 시그마-타우 인두스트리에 파르마슈티케 리우니테 에스.피.에이.
비아지오티 지올리오
 이탈리아 포메지아 아이-00040 케이엠 30,400, 비아 폰티나, 시그마-타우 인두스트리에 파르마슈티케 리우니테 에스.피.에이.
 (74) 대리인
백남훈, 한라특허법인

전체 청구항 수 : 총 9 항

심사관 : 이선화

(54) 남성 갱년기에 의해 유발되는 질환의 예방 및/또는 치료를 위한 카르니틴의 용도

(57) 요약

노화에 의해, 또는 화학적 또는 외과적 거세에 의해 유발되는 남성 갱년기 질환의 예방 및/또는 치료를 위한 약제 또는 영양 보충물의 제조를 위한 프로피오닐 L-카르니틴과 아세틸 L-카르니틴 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염들 중 하나와의 조합의 용도를 개시한다.

특허청구의 범위

청구항 1

프로피오닐 L-카르니틴과 아세틸 L-카르니틴 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염을 포함하는 남성 갱년기에 의해 유발되는 질환의 예방 또는 치료를 위한 약제.

청구항 2

제 1 항에 있어서, 남성 갱년기가 노화에 의해 유발되는 약제.

청구항 3

제 1 항에 있어서, 남성 갱년기가 화학적 또는 외과적 거세에 의해 유발되는 약제.

청구항 4

제 1 항에 있어서, 남성 갱년기에 의해 유발되는 질환은 저하된 성욕 또는 성 욕동 및 야간 발기를 포함한 발기 능력의 저하, 기분의 우울, 지적 활동 및 공간 지향 능력의 감소, 피로, 흥분, 감소된 체지방 체중, 감소된 근육 기능 용량, 감소된 정신 집중, 감소된 모발 성장 기구의 기능, 증가된 내장 지방, 피부의 위축, 및 골감소증과 골다공증을 발생시키는 감소된 골밀도로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 약제.

청구항 5

제 1 항에 있어서, 약학적으로 허용 가능한 염이 클로라이드, 브로마이드, 오로테이트, 산 아스파테이트, 산 시트레이트, 마그네슘 시트레이트, 산 포스페이트, 푸마레이트 및 산 푸마레이트, 마그네슘 푸마레이트, 락테이트, 말리에이트 및 산 말리에이트, 뮤케이트, 산 옥살레이트, 파모에이트, 산 파모에이트, 산 설페이트, 글루코스 포스페이트, 타르트레이트, 산 타르트레이트, 마그네슘 타르트레이트, 2-아미노 에탄 설포네이트, 마그네슘 2-아미노 에탄 설포네이트, 콜린 타르트레이트 및 트리클로로아세테이트로 이루어진 그룹 중에서 선택되는 약제.

청구항 6

제 1 항에 있어서, 프로피오닐 L-카르니틴과 아세틸 L-카르니틴과의 조합이 단위 투여형으로 4.0 g 내지 0.50 g의 프로피오닐 L-카르니틴 내염 및 0.50 g 내지 4.0 g의 아세틸 L-카르니틴 내염, 또는 동물 량의 이들의 약학적으로 허용 가능한 염들 중 하나를 함유하는 약제.

청구항 7

제 6 항에 있어서, 단위 투여형 중에 2 g의 프로피오닐 L-카르니틴 내염 및 2 g의 아세틸 L-카르니틴 내염, 또는 동물 량의 이들의 약학적으로 허용 가능한 염들 중 하나를 함유하는 약제.

청구항 8

제 6 항 또는 제 7 항에 있어서, 프로피오닐 L-카르니틴과 아세틸 L-카르니틴을 함께 혼합물로서 제형화하거나 또는 이들을 별도로 제형화한 약제.

청구항 9

제 8 항에 있어서, 프로피오닐 L-카르니틴과 아세틸 L-카르니틴과의 조합이 경구 또는 비 경구 투여에 적합한 형태로 존재하는 약제.

명세서

기술분야

본 발명은 남성 갱년기에 의해 유발되는 질환의 예방 및/또는 치료를 위한 약제의 제조를 위한 아세틸 L-카르니

[0001]

틴 및 프로피오닐 L-카르니틴의 병용된 용도에 관한 것이다.

배경 기술

- [0002] 50 세 이상 남성의 대략 20%는 성욕 또는 성 욕동 및 발기 기능의 저하, 또한 밤 동안의 기분의 우울, 및 지적 활동 및 공간 지향 능력의 감소뿐만 아니라 피로, 흥분, 감소된 체지방 체중, 근육 량, 정신 집중 및 모발 성장 기구의 기능, 증가된 내장 지방, 피부의 위축, 및 골감소증과 골다공증을 발생시키는 감소된 골밀도로 인해 고통받고 있다. 이러한 증후군을 "노화 남성에서 남성 호르몬의 저하(ADAM)" 또는 "노화 남성의 부분적인 남성 호르몬 결핍(PADAM)" 또는 "남성 갱년기"라 명명하였다(The Aging Male, 4:151-162, 2001).
- [0003] 문헌[J. Urol., 151:54-61, 1994]에는 상기 증후군이 부분적으로 변경 가능한 연령 관련된 현상에 기인하는 것으로 보고되어 있다.
- [0004] 이와 관련하여, 연령 관련 질환은 60 세 이상의 집단에서 빠르게 증가하므로 적용 분야가 확대된다(J. Urol., 163:705-712, 2000).
- [0005] 남성 갱년기는 남성 호르몬 생산의 점진적인 감소와 관련되며(The Aging Male, 4:151-162, 2001), 남성 호르몬 대체 요법을 폐경기 여성에 대해 에스트로겐 대체 요법이 사용되는 것과 같은 방식으로 적합하게 사용할 수 있음이 다방면에서 주장되고 있다. 실제로 남성 갱년기의 증상들은, 덜 현저하기는 하지만, 전립선의 선암종 치료를 위한 화학적 또는 외과적 거세로부터 발생하는 증상들과 유사하다(J. Urol., 167:2361-2368, 2002).
- [0006] 남성 갱년기의 치료에 유용한 약물들은 이미 공지되어 있다. 문헌[The Aging Male, 4:151-162, 2001]에는 남성 갱년기 환자들을 테스토스테론 운데카노에이트 40 x 2 mg/일로 치료하는 경우 상당한 이점이 얻어지는 것으로 보고되어 있다.
- [0007] 남성 갱년기에 대한 호르몬 치료는 결점이 없지 않으며; 실제로 문헌[J. Urol., 151:54-61, 1994, and J. Urol., 163:705-712, 2000]에는 무증상이거나 또는 명백한 전립선암의 존재 하에서는 테스토스테론 치료가 제공될 수 없음이 보고되어 있다.
- [0008] 문헌[J. Impot. Res., 2002 Feb; 14 Suppl. 1:S93-8]에는 남성 호르몬의 투여가 간, 지질 상태, 심혈관 및 전립선 질환, 및 수면 및 행동 장애에 역효과를 미칠 수도 있음이 보고되어 있다.
- [0009] 더욱이, 선종 및 선암종에 비추어(Rigatti P., Scattoni V., PSA: Antigene prostatico specifico. Edizioni Medico Scientifiche(EDIMES) Pavia, 1997), 남성 갱년기에 기인하는 증상들을 갖는 환자의 약 30%는 남성 호르몬 대체 요법을 받을 수 없는 것으로 밝혀졌다.
- [0010] 프로피오닐 L-카르니틴과 아세틸 L-카르니틴의 선행 용도들은 이미 공지되어 있다.
- [0011] 미국 특허 제 5,811,457 호에는 만성적인 폐쇄 동맥병증의 치료를 위한 프로피오닐 L-카르니틴의 용도가 개시되어 있다.
- [0012] 미국 특허 제 6,063,820 호에는 당뇨병을 앓고 있는 대상자용의 치료학적 영양 화합물의 제조를 위한 알카노일 L-카르니틴의 용도가 개시되어 있다.
- [0013] 유럽 특허 EP 0 973 415에는 격렬한 육체적 운동을 수행하는 운동선수, 또는 허약한 개인에게 유용한, L-카르니틴, 아세틸 L-카르니틴 및 프로피오닐 L-카르니틴으로 이루어진 조성물이 개시되어 있다.
- [0014] 특허 출원 WO 99/17623에는 알콜 금단 증후군의 치료를 위한, L-카르니틴, 아세틸 L-카르니틴 및 프로피오닐 L-카르니틴으로 이루어진 식이성 조성물이 개시되어 있다.
- [0015] 미국 특허 제 6,090,848 호에는 L-카르니틴과 아세틸 L-카르니틴의 조합이 무력성 정자 기형 부족증의 치료에 유용함이 보고되어 있다.
- [0016] 의료 분야에는 상기 분야에 유용한 것으로 공지된 상기 언급된 약물들의 단점을 제공하지 않는, 노화에 의해, 및 화학적 또는 외과적 거세에 의해 유발된 남성 갱년기 질환의 예방 및/또는 치료에 유용한 신규의 치료제에 대한 필요성이 강하게 인식되고 있다.

[0017] 발명의 요약

[0018] 본 발명에 이르러 프로피오닐 L-카르니틴과 아세틸 L-카르니틴, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염들 중 하나와의 조합이 남성 갱년기에 의해 유발된 질환에 대해 놀라운 치유 효과를 갖는 것으로 밝혀졌다.

[0019] 본 발명에 따른 상기 조합은 상술한 남성 호르몬의 부작용을 제공하지 않으며 상기 언급한 남성 호르몬으로 치료될 수 없는 환자의 그룹에도 사용될 수 있다.

[0020] 본 발명의 하나의 목적은 남성 노화에 의해, 또는 화학적 또는 외과적 거세에 의해 유발되는 남성 갱년기 증상들의 예방 및/또는 치료를 위한 약제의 제조를 위한 아세틸 L-카르니틴과 프로피오닐 L-카르니틴, 또는 이들의 약학적으로 허용 가능한 염들 중 하나와의 병용된 용도이며, 상기 증상들은 성욕 또는 성 욕동 및 발기 기능의 저하, 또한 밤 동안의 기분의 우울, 및 지적 활동 및 공간 지향 능력의 감소뿐만 아니라 피로, 흥분, 감소된 체지방 체중, 근육량, 정신 집중 및 모발 성장 기구의 기능, 증가된 내장 지방, 피부의 위축, 및 골감소증과 골다공증을 발생시키는 감소된 골밀도를 특징으로 한다.

발명의 상세한 설명

[0021] 상기 언급한 바와 같이, 남성 갱년기를 또한 "노화 남성에서 남성 호르몬의 저하(ADAM)" 또는 "노화 남성의 부분적인 남성 호르몬 결핍(PADAM)"으로서 정의한다.

[0022] 프로피오닐 L-카르니틴 및 아세틸 L-카르니틴의 약학적으로 허용 가능한 염이 의미하는 것은 원치 않는 독성 효과 또는 부작용을 발생시키지 않는 상기 화합물과 산과의 임의의 염이다.

[0023] 상기와 같은 산들은 약물학자 및 제약 기술 전문가에게 널리 공지되어 있다.

[0024] 상기와 같은 염의 예로는 비 제한적으로 클로라이드, 브로마이드, 오로테이트, 산 아스파테이트, 산 시트레이트, 마그네슘 시트레이트, 산 포스페이트, 푸마레이트 및 산 푸마레이트, 마그네슘 푸마레이트, 락테이트, 말리에이트 및 산 말리에이트, 뮤케이트, 산 옥살레이트, 파모에이트, 산 파모에이트, 산 설페이트, 글루코스 포스페이트, 타르트레이트, 산 타르트레이트, 마그네슘 타르트레이트, 2-아미노 에탄 설포네이트, 마그네슘 2-아미노 에탄 설포네이트, 콜린 타르트레이트 및 트리클로로아세테이트가 있다.

[0025] 프로피오닐 L-카르니틴 및 아세틸 L-카르니틴은 인간 대상자에게 경구 또는 비 경구 투여하는데 적합한 임의의 형태로 존재할 수 있다.

[0026] 프로피오닐 L-카르니틴 및 아세틸 L-카르니틴을 공지된 방법을 사용하여 함께 혼합물로서 제형화하거나, 또는 별도로(별도의 팩) 제형화할 수 있다. 프로피오닐 L-카르니틴 및 아세틸 L-카르니틴을, 혼합물 중에 함유된 경우 및 별도로 포장된 경우 모두 개인에게 투여할 수 있다.

[0027] 다양한 인자들, 예를 들어 유효 성분들의 농도 또는 환자의 상태를 기준으로, 본 발명에 따른 조합을 건강 보충 식품, 영양 보충물, 또는 치료 제품으로서 의무 처방과 함께 또는 상기 처방 없이 시판할 수 있다.

[0028] 본 발명에 따른 조합의 제제는 단위 투여형인 경우 4.0 내지 0.5 g의 프로피오닐 L-카르니틴 내염 및 0.50 g 내지 4.0 g의 아세틸 L-카르니틴 내염, 또는 동몰량의 상기 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염들 중 하나를 함유한다.

[0029] 상기 조합의 바람직한 제제는 단위 투여형 중에 2 g의 프로피오닐 L-카르니틴 내염 및 2 g의 아세틸 L-카르니틴 내염, 또는 동몰량의 상기 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염들 중 하나를 함유한다.

[0030] 그러나, 투여되는 상기 언급한 유효 성분의 1 일 용량은 환자의 연령, 체중 및 조건에 따라 다르지만, 전문적인 경험을 사용하여 일반적으로는 단일 용량 또는 수회 용량으로 대략 0.5 내지 4.0 g/일의 프로피오닐 L-카르니틴 및 4.0 내지 0.5 g/일의 아세틸 L-카르니틴, 또는 동몰량의 상기 화합물의 약학적으로 허용 가능한 염들 중 하나를 투여할 것이 권장된다.

[0031] 상기 유효 성분의 매우 낮은 독성 덕분에 보다 많은 용량을 투여할 수 있다.

[0032] 남성 노화 증상의 치료에 대한 상기 연관성에 따라 상기 조합의 활성을 평가하기 위해서 수행된 임상 시험이 하기에 보고되어 있다.

[0033] 상기 임상 시험 도중 수행된 측정들은 경부-요도 구역에 영향을 미치는 임의의 병적인 변화 및 기준 화합물과

비교된 본 발명에 따른 화합물의 효능 평가를 목표로 하였다.

- [0034] 상기 시험에 모집된 환자들은 하기의 포함/제외 기준에 부합해야 한다.
- [0035] 포함 기준
- [0036] 유리 및 전체 테스토스테론의 혈액 농도가 낮고(The Aging Male, 4: 151-162, 2001) 국제 노화 남성 연구 협회 (I.S.S.A.M.)(The Aging Male, 4:151-162, 2001)가 제시한 남성 갱년기의 작용 정의에서 규정하는 증상들, 즉 성욕 또는 성욕동 및 발기 기능의 저하, 우울한 기분, 집중의 어려움, 흥분 및 피로를 호소하는 60 세 이상의 환자들.
- [0037] 제외 기준
- [0038] 하부 요관의 폐색 또는 염증; 치골 위 초음파 촬영술에서 전립선 부피 >20 cm³; 전립선-특이 항원(PSA)의 증가된 농도; 직장 검사 시 전립선 굳기에 관한 증가된 의심(Am. J. Med., 110:563-571, 2001); 중증 흡연자 및 음주자; 최근의 심근 경색(<6 개월); 당뇨병; 고혈압 또는 다른 치료되지 않은 심혈관 질환; 활동성 암; 정신작용 약물 또는 항암 요법의 사용; 최근의 큰 수술(<6 개월); 증가된 프로락틴혈증.
- [0039] 모두 57 명의 환자를 포함시켰으며, 이들 중 12 명은 시험을 마치지 못했다.
- [0040] 하기에 보고된, 수득된 결과들은 평균 연령이 66 세(범위: 60 내지 74)인 45 명의 환자에 관한 것이다.
- [0041] 환자들을 각각 15 명씩 3 개의 그룹으로 무작위로 나누었다. 첫 번째 그룹의 환자들에게는 테스토스테론 운데 카노에이트(Andriol^R-Organon) 40 x 2 mg/일을 투여한 반면, 두 번째 그룹의 환자들에게는 프로피오닐 L-카르니틴 1+1 g/일을 아세틸 L-카르니틴 1+1 g/일과 함께 제공하였으며, 세 번째 그룹의 환자들에게는 위약으로서 비타민 C(Redoxon^R-Roche)를 제공하였다.
- [0042] 상기 언급한 화합물들을 이름을 밝히지 않은 용기로 상기 환자들에게 제공하였으며 6 개월 간 투여하였다.
- [0043] 데이터 수집
- [0044] 의료 전력-취득 및 신체 검사를 모든 환자에게 대해 수행하였다. 하기의 데이터를 또한 치료시작 전, 치료 3 개월 후 및 치료 기간(6 개월)의 끝에서 수집하였다:
- [0045] 1. 자동 시험 및 단클론 항체를 사용하여 측정되는 전체 혈액 전립선-특이 항원(PSA)(ng/ml)[Rigatti P., Scattoni V., PSA: Antigene prostatico specifico. Edizioni Medico Scientifiche(EDIMES) Pavia, 1997].
- [0046] 2. 치골 위 초음파 촬영술에 의해 측정되고 3 직경 법칙에 의해 계산된 전립선 부피(cm³)[Rigatti P., Scattoni V., PSA: Antigene prostatico specifico. Edizioni Medico Scientifiche(EDIMES) Pavia, 1997].
- [0047] 3. 음경 기저 및 동적인 컬러 도플러 초음파 촬영술에 의해 측정된 피크 심장수축 부피(PSV)(cm/초), 최종-심장 확장 속도(EDV)(cm/초), 및 음경 동맥(좌측 및 우측 해면)의 내성 지수(RI)(%). RI를 하기와 같이 계산하였다: (PSV-EDV/EDV) x 100(Urology, 1997:49:822-830).
- [0048] 4. 발기유발검사에 의해 수행된 3 일 밤의 기록기간에 걸친 충분한 발기의 지속시간(분). 충분한 발기가 의미하는 것은 기저선 70% 이상의 경축 증가 및 두부에서 직경 > 2 cm 및 기부에서 >3 cm의 증가이다(Eardly I, Sethia K., Erectile Dysfunction Current Management and Treatment. The Mosby Company, London 1998).
- [0049] 5. 유리 및 전체 혈액 테스토스테론, LH 및 프로락틴 수준(The Aging Male, 4:151-162, 2001).
- [0050] 6. 성 기능을 소규모로 구성된 인터뷰와 국제 발기 기능 지수(IIEF-15)의 시행에 의해 검사하였다(Urology, 1997:49:822-830). 각 환자에 대한 점수를 계산하였다.
- [0051] 7. 우울증을 해밀턴 우울증 등급 질문서(DMS III)를 사용하여 정량 분석하였다(Cancer, 94:2481-2489, 2002). 각 환자에 대한 점수를 계산하였다.
- [0052] 8. 피로에 대한 주관적인 느낌을 피로 등급을 사용하여 추정하였다(Lison L.: Statistica applicata alla biologia sperimentale. Milano: Casa Editrice Ambrosiana, 1972). 각 환자에 대한 점수를 계산하였다.

[0053] 9. 부작용

[0054] PSA, 유리 및 전체 테스토스테론, 프로락틴 LH, 전립선 부피, PSV, EDV, RI, 충분한 발기 지속기간, IIEF-15, DMS III 및 피로 등급 점수를 그룹들 사이 및 그룹 내부에서 무작위 블록(1 환자 = 1 블록)에 대한 가변 조건수의 3 x 3 계승 분석에 의해 비교하였다. 평균값들의 비교를, 비교를 위해 각 변환($\sin^{-1} \sqrt{P/100}$)시킨 데이터를 사용한 RI를 제외하고 원 데이터에 대해 수행하였다. 부작용을 카이-제곱 시험을 사용하여 비교하였다 (Lison L.: Statistica applicata alla biologia sperimentale. Milano: Casa Editrice Ambrosiana, 1972). 수득된 결과들을 하기 실시예에 제공한다.

실시예

[0055] 실시예 1

[0056] 표 1은 본 발명에 따른 조합, 비교 화합물(테스토스테론) 및 위약으로 치료하기 전, 치료하는 동안 및 치료한 후의 3 개의 환자 그룹들에서의 평균 PSA 수준을 나타낸다.

[0057] 표 1에 제공된, 수득된 결과는 시험 화합물들에 의한 처리가 의미 있는 변화를 유발시키지 않았음을 나타낸다.

표 1

[0058] 테스토스테론 운데카노에이트(40x2 mg/일), 프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일+아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일 또는 위약을 6 개월 간 각각 환자 15 명의 3 개 그룹에 투여하기 전, 투여하는 동안 및 투여한 후의 전체 전립선 특이 항원(PSA)의 평균 혈청 수준(ng/ml)(데이터는 평균±표준편차이다)

치료 유형	관찰 시기	PSA ng/ml
테스토스테론 운데카노에이트 40 x 2 mg/일	치료 전	2.02±0.74
	치료 도중(3 개월)	2.01±0.79
	치료 후(6 개월)	2.02±0.85
프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일 + 아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일	치료 전	2.36±0.87
	치료 도중(3 개월)	2.21±0.654
	치료 후(6 개월)	2.33±0.77
위약	치료 전	1.80±0.77
	치료 도중(3 개월)	1.75±0.75
	치료 후(6 개월)	1.75±0.75

[0059] 상기 결과는 테스토스테론, 본 발명에 따른 조합, 및 위약에 의한 처리가 혈액 PSA 수준을 크게 증가시키지 않았음을 가리킨다.

[0060] 실시예 2

[0061] 표 2는 테스토스테론, 본 발명에 따른 조합 및 위약으로 치료하기 전, 치료하는 동안 및 치료한 후의 평균 전립선 부피에 대한 데이터를 나타낸다.

표 2

[0062] 테스토스테론 운데카노에이트(40x2 mg/일), 프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일+아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일 또는 위약을 6 개월 간 각각 환자 15 명의 3 개 그룹에 투여하기 전, 투여하는 동안 및 투여한 후의 치골 위 초음파촬영술에 의해 측정된 평균 전립선 부피(cm³) 및 3 개 직경의 계산(데이터는 평균 ±표준편차이다)

치료 유형	관찰 시기	전립선 부피(cm ³)
테스토스테론 운데카노에이트 40 x 2 mg/일	치료 전	15.3±2.8
	치료 도중(3 개월)	15.5±3.0
	치료 후(6 개월)	15.5±2.6
프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일 + 아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일	치료 전	15.2±2.7
	치료 도중(3 개월)	14.5±2.6
	치료 후(6 개월)	15.1±3.1

위약	치료 전	15.6±3.2
	치료 도중(3 개월)	15.5±3.4
	치료 후(6 개월)	15.6±3.3

[0063] 표 2에 나타난 결과는 시험된 화합물들에 의한 처리가 전립선 부피를 크게 증가시키지 않았음을 가리킨다.

[0064] 실시예 3 및 4

[0065] 표 3은 테스토스테론, 본 발명에 따른 조합 및 위약으로 치료하기 전, 치료하는 동안 및 치료한 후의 음경의 우측 해면 동맥의 피크 심장수축 속도(PSV)에 대한 데이터를 나타낸다.

표 3

[0066] 테스토스테론 운데카노에이트(40x2 mg/일), 프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일+아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일 또는 위약을 6 개월 간 각각 환자 15 명의 3 개 그룹에 투여하기 전, 투여하는 동안 및 투여한 후의 동적인 컬러 도플러 초음파촬영술에 의해 측정된 음경의 우측 해면 동맥의 피크 심장수축 속도(PSV)(평균값, cm/초)(데이터는 평균±표준편차이다)

치료 유형	관찰 시기	우측해면동맥 PSV(cm/초)
테스토스테론 운데카노에이트 40 x 2 mg/일	치료 전	33.2±3.9
	치료 도중(3 개월)	32.8±4.2
	치료 후(6 개월)	33.7±3.7
프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일 + 아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일	치료 전	33.9±3.2
	치료 도중(3 개월)	33.9±3.2
	치료 후(6 개월)	33.9±3.3
위약	치료 전	33.7±4.3
	치료 도중(3 개월)	33.9±5.0
	치료 후(6 개월)	33.8±4.7

[0067] 표 3에 나타난 결과는 시험된 화합물에 의한 처리가 의미 있는 변화를 유도하지 않았음을 가리킨다.

[0068] 유사한 결과가 우측 해면 동맥의 PSV 측정 시 발생하였으며; 실제로, 표 4에 제공된 결과는 상기 처리가 어떠한 의미 있는 변화도 유도하지 않았음을 보인다.

표 4

[0069] 테스토스테론 운데카노에이트(40x2 mg/일), 프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일+아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일 또는 위약을 6 개월 간 각각 환자 15 명의 3 개 그룹에 투여하기 전, 투여하는 동안 및 투여한 후의 동적인 컬러 도플러 초음파촬영술에 의해 측정된 음경의 좌측 해면 동맥의 피크 심장수축 속도(PSV)(평균값, cm/초)(데이터는 평균±표준편차이다)

치료 유형	관찰 시기	좌측해면동맥 PSV(cm/초)
테스토스테론 운데카노에이트 40 x 2 mg/일	치료 전	33.6±3.7
	치료 도중(3 개월)	32.6±4.2
	치료 후(6 개월)	33.5±3.5
프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일 + 아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일	치료 전	34.1±3.3
	치료 도중(3 개월)	34.2±3.3
	치료 후(6 개월)	34.1±3.5
위약	치료 전	33.4±4.0
	치료 도중(3 개월)	32.5±4.8
	치료 후(6 개월)	32.7±4.9

[0070] 실시예 5, 6, 7 및 8

[0071] 하기 표 5, 6, 7 및 8에 나타난 결과들은 투여된 치료제들이 다른 혈관 변수들(EDV 및 RI)의 경우, 또는 우측

또는 좌측 해면 동맥에 대한 영향에서 의미 있는 변화를 유도하지 않았음을 보인다.

표 5

[0072]

테스토스테론 운데카노에이트(40x2 mg/일), 프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일+아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일 또는 위약을 6 개월 간 각각 환자 15 명의 3 개 그룹에 투여하기 전, 투여하는 동안 및 투여한 후의 동적인 컬러 도플러 초음파촬영술에 의해 측정된 음경의 우측 해면 동맥의 최종-심장확장 속도(EDV)(평균값, cm/초)(데이터는 평균±표준편차이다)

치료 유형	관찰 시기	우측해면동맥 EDV(cm/초)
테스토스테론 운데카노에이트 40 x 2 mg/일	치료 전	7.8±3.6
	치료 도중(3 개월)	7.9±3.6
	치료 후(6 개월)	7.9±3.6
프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일 + 아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일	치료 전	6.8±3.6
	치료 도중(3 개월)	7.1±3.8
	치료 후(6 개월)	6.9±3.6
위약	치료 전	6.5±3.8
	치료 도중(3 개월)	6.7±4.0
	치료 후(6 개월)	6.7±4.3

표 6

[0073]

테스토스테론 운데카노에이트(40x2 mg/일), 프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일+아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일 또는 위약을 6 개월 간 각각 환자 15 명의 3 개 그룹에 투여하기 전, 투여하는 동안 및 투여한 후의 동적인 컬러 도플러 초음파촬영술에 의해 측정된 음경의 좌측 해면 동맥의 피크 심장확장 속도(EDV)(평균값, cm/초)(데이터는 평균±표준편차이다)

치료 유형	관찰 시기	좌측해면동맥 EDV(cm/초)
테스토스테론 운데카노에이트 40 x 2 mg/일	치료 전	7.7±3.5
	치료 도중(3 개월)	7.5±3.3
	치료 후(6 개월)	7.4±3.3
프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일 + 아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일	치료 전	6.4±3.6
	치료 도중(3 개월)	6.4±3.3
	치료 후(6 개월)	6.5±3.2
위약	치료 전	6.9±3.8
	치료 도중(3 개월)	6.3±3.8
	치료 후(6 개월)	6.2±3.8

표 7

[0074]

테스토스테론 운데카노에이트(40x2 mg/일), 프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일+아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일 또는 위약을 6 개월 간 각각 환자 15 명의 3 개 그룹에 투여하기 전, 투여하는 동안 및 투여한 후의 우측 해면 동맥의 내성 지수(RI)(%) (사용된 데이터는 각 변환($\sin^{-1} \sqrt{P/100}$)시킨 값이며 평균±표준편차로 나타낸다)

치료 유형	관찰 시기	우측해면동맥 RI%
테스토스테론 운데카노에이트 40 x 2 mg/일	치료 전	64.6±8.4
	치료 도중(3 개월)	60.9±8.4
	치료 후(6 개월)	61.1±7.9
프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일 + 아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일	치료 전	64.2±7.4
	치료 도중(3 개월)	63.7±7.4
	치료 후(6 개월)	64.1±7.3
위약	치료 전	64.5±8.8
	치료 도중(3 개월)	64.4±9.2
	치료 후(6 개월)	64.7±9.9

표 8

[0075]

테스토스테론 운데카노에이트(40x2 mg/일), 프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일+아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일 또는 위약을 6 개월 간 각각 환자 15 명의 3 개 그룹에 투여하기 전, 투여하는 동안 및 투여한 후의 좌측 해면 동맥의 내성 지수(RI)(%)(사용된 데이터는 각 변환($\sin^{-1} \sqrt{P/100}$)시킨 값이며 평균± 표준편차로 나타낸다)		
치료 유형	관찰 시기	좌측해면동맥 RI%
테스토스테론 운데카노에이트 40 x 2 mg/일	치료 전	61.5±8.3
	치료 도중(3 개월)	61.5±7.8
	치료 후(6 개월)	62.1±7.0
프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일 + 아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일	치료 전	64.8±6.8
	치료 도중(3 개월)	64.9±7.0
	치료 후(6 개월)	64.7±7.0
위약	치료 전	63.3±8.7
	치료 도중(3 개월)	64.6±9.6
	치료 후(6 개월)	64.7±8.7

[0076]

실시예 9

[0077]

표 9는 테스토스테론, 본 발명에 따른 조합 및 위약으로 치료하기 전, 치료하는 동안 및 치료한 후의 3 일 밤 동안 발기유발검사에 의해 기록된 충분한 야간 발기 기간에 대한 데이터를 나타낸다. 본 발명에 따른 조합은 3 개월(F=11.6; P<0.01) 및 6 개월(F=19.1; P<0.01) 모두에서의 충분한 야간 발기 지속기간의 현저한 증가를 유도한 반면, 테스토스테론의 투여는 6 개월(F=12.4, P<0.01) 째에는 충분한 야간 발기 지속기간의 현저한 증가를 유도하였지만, 3 개월(F=1.01; P=n.s.) 째에는 유도하지 못했다.

[0078]

또한, 상기 야간 발기 지속기간은 테스토스테론으로 처리된 그룹에서 6 개월 후에 관찰된 것보다 본 발명에 따른 조합(F=4.2, P<0.05)으로 처리된 그룹에서 6 개월 후에 더 길었다. 위약의 투여는 충분한 야간 발기 지속기간에 영향이 없었다(F=2.4, P=n.s.).

표 9

[0079]

테스토스테론 운데카노에이트(40x2 mg/일), 프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일+아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일 또는 위약을 6 개월 간 각각 환자 15 명의 3 개 그룹에 투여하기 전, 투여하는 동안 및 투여한 후의 발기유발검사에 의한 3 일 밤의 기록기간 동안의 충분한 발기 지속기간(분)(데이터는 평균± 표준편차이다)		
치료 유형	관찰 시기	충분한 발기 지속기간(분)
테스토스테론 운데카노에이트 40 x 2 mg/일	치료 전	108.3±18.7
	치료 도중(3 개월)	112.7±21.1
	치료 후(6 개월)	119.6±26.0
프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일 + 아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일	치료 전	98.9±18.5
	치료 도중(3 개월)	112.8±16.1
	치료 후(6 개월)	136.9±28.1
위약	치료 전	105.3±21.2
	치료 도중(3 개월)	107.7±21.2
	치료 후(6 개월)	102.6±22.9

[0080]

상기 결과는 본 발명에 따른 조합이 야간 발기의 증가에 있어서(비-심리학적 및 비-거대혈관 기관 기전에 의해) 테스토스테론보다 상당히 더 유효함을 가리킨다.

[0081]

실시예 10 및 11

[0082]

표 10은 본 발명에 따른 조합, 테스토스테론 및 위약으로 치료하기 전, 치료 도중 및 치료한 후의 혈액 총 테스토스테론 수준에 대한 데이터를 나타낸다. 시험된 화합물들에 의한 처리는 현저한 변화를 유발시키지 않았다.

[0083]

특히, 본 발명에 따른 조합, 테스토스테론 및 위약의 투여는 3 개월 또는 6 개월 째에 총 혈청 테스토스테론의

현저한 증가를 유도하지 않았다.

표 10

[0084]

테스토스테론 운데카노에이트(40x2 mg/일), 프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일+아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일 또는 위약을 6 개월 간 각각 환자 15 명의 3 개 그룹에 투여하기 전, 투여하는 동안 및 투여한 후의 총 테스토스테론의 혈액 수준(데이터는 평균±표준편차이다)		
치료 유형	관찰 시기	총 테스토스테론(nmol/l)
테스토스테론 운데카노에이트 40 x 2 mg/일	치료 전	14.5±2.1
	치료 도중(3 개월)	15.5±3.9
	치료 후(6 개월)	15.8±2.6
프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일 + 아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일	치료 전	15.9±2.8
	치료 도중(3 개월)	15.2±3.0
	치료 후(6 개월)	15.8±4.4
위약	치료 전	14.9±2.0
	치료 도중(3 개월)	14.8±2.3
	치료 후(6 개월)	14.9±1.9

[0085]

상기 결과는 경구 테스토스테론의 활성이 주로 유리 및 총 혈액 테스토스테론의 증가를 통해 발휘되는 반면, 본 발명에 따른 화합물은 상이한 방식, 추정 상 ROS의 생리학적 농도의 회복을 통해 작용함을 가리킨다.

[0086]

매우 유사한 결과들이 상기 시험 화합물들에 의한 치료 도중 유리 혈액 테스토스테론 분석 시에 획득되었다. 획득된 결과를 표 11에 나타낸다.

표 11

[0087]

테스토스테론 운데카노에이트(40x2 mg/일), 프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일+아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일 또는 위약을 6 개월 간 각각 환자 15 명의 3 개 그룹에 투여하기 전, 투여하는 동안 및 투여한 후의 유리 테스토스테론의 혈액 수준(데이터는 평균±표준편차이다)		
치료 유형	관찰 시기	유리 혈액 테스토스테론(pg/ml)
테스토스테론 운데카노에이트 40 x 2 mg/일	치료 전	4.4±0.8
	치료 도중(3 개월)	19.5±4.2
	치료 후(6 개월)	19.7±4.0
프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일 + 아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일	치료 전	4.6±1.0
	치료 도중(3 개월)	4.5±1.1
	치료 후(6 개월)	4.5±0.8
위약	치료 전	4.2±0.6
	치료 도중(3 개월)	4.3±0.8
	치료 후(6 개월)	4.1±0.7

[0088]

실시예 12

[0089]

표 12는 본 발명에 따른 조합, 테스토스테론 및 위약으로 치료하기 전, 치료 도중 및 치료한 후의 LH의 혈액 수준에 대한 데이터를 나타낸다.

[0090]

특히, 본 발명에 따른 조합 및 위약에 의한 치료는 3 개월 또는 6 개월(F<1, P=n.s.) 째에 LH의 현저한 변화를 유발하지 않았다. 대조적으로, 테스토스테론의 투여는 3 개월(F=229 P<0.01) 째에 LH의 혈액 수준을 통계학적으로 의미 있게 감소시켰고 6 개월 째에는 현저히 감소시켰다.

표 12

[0091]

테스토스테론 운데카노에이트(40x2 mg/일), 프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일+아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일 또는 위약을 6 개월 간 각각 환자 15 명의 3 개 그룹에 투여하기 전, 투여하는 동안 및 투여한 후의 LH의 혈액 수준(데이터는 평균±표준편차이다)		
치료 유형	관찰 시기	LH IU/l
테스토스테론 운데카노에이트 40 x 2 mg/일	치료 전	8.9±0.6
	치료 도중(3 개월)	4.3±0.6
	치료 후(6 개월)	4.2±1.2

프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일 + 아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일	치료 전	8.4±0.9
	치료 도중(3 개월)	8.5±0.7
	치료 후(6 개월)	8.5±0.8
위약	치료 전	8.7±0.6
	치료 도중(3 개월)	8.6±0.6
	치료 후(6 개월)	8.7±0.5

[0092] 상기 결과는 노화와 관련된 증상의 해결에서 유리 혈액 테스토스테론의 상승이 테스토스테론의 활성을 유발함을 입증한다.

[0093] 실시예 13

[0094] 표 13은 본 발명에 따른 조합, 테스토스테론 및 위약으로 치료하기 전, 치료 도중 및 치료한 후의 혈액 프로락틴 수준에 대한 데이터를 나타낸다. 수득된 결과는 상기 처리가 어떠한 의미 있는 변화도 유발하지 않았음을 나타낸다.

표 13

[0095] 테스토스테론 운데카노에이트(40x2 mg/일), 프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일+아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일 또는 위약을 6 개월 간 각각 환자 15 명의 3 개 그룹에 투여하기 전, 투여하는 동안 및 투여한 후의 혈액 프로락틴 수준(데이터는 평균±표준편차이다)

치료 유형	관찰 시기	프로락틴(μg/ml)
테스토스테론 운데카노에이트 40 x 2 mg/일	치료 전	7.7±1.6
	치료 도중(3 개월)	7.4±1.7
	치료 후(6 개월)	7.3±1.8
프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일 + 아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일	치료 전	7.6±1.9
	치료 도중(3 개월)	7.4±1.9
	치료 후(6 개월)	7.5±2.2
위약	치료 전	7.4±1.7
	치료 도중(3 개월)	7.7±1.7
	치료 후(6 개월)	7.3±1.8

[0096] 상기 결과는 경구 테스토스테론과 본 발명에 따른 조합이 프로락틴(증가가 성욕의 감소를 일으키고, 이와 역의 관계도 성립시키는 호르몬)과 관계없이 성욕을 증가시킬 수 있음을 가리킨다.

[0097] 실시예 14

[0098] 표 14는 본 발명에 따른 조합, 테스토스테론 및 위약으로 치료하기 전, 치료 도중 및 치료한 후의 국제 발기 기능 지수 질문서(IIEF-15)-"발기 기능" 섹션에 대한 점수를 나타낸다. 본 발명에 따른 조합 및 테스토스테론은 3 개월(각각 F=31.5, P<0.01 및 F=6.3, P<0.05) 제와 6 개월(각각 F=18.9, P<0.01 및 F=29.2, P<0.01) 제 모두 현저한 등급 증가를 유발하였다. 위약의 투여는 의미 있는 점수 변화를 유발하지 않았다.

표 14

[0099] 테스토스테론 운데카노에이트(40x2 mg/일), 프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일+아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일 또는 위약을 6 개월 간 각각 환자 15 명의 3 개 그룹에 투여하기 전, 투여하는 동안 및 투여한 후의 국제 발기 기능 지수 질문서(IIEF-15)-"발기 기능" 섹션에 대한 점수(데이터는 평균±표준편차이다)

치료 유형	관찰 시기	점수
테스토스테론 운데카노에이트 40 x 2 mg/일	치료 전	13.8±2.7
	치료 도중(3 개월)	16.7±3.7
	치료 후(6 개월)	20.2±5.3
프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일 + 아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일	치료 전	11.4±5.4
	치료 도중(3 개월)	16.7±5.4
	치료 후(6 개월)	21.9±7.3

위약	치료 전	13.8±1.1
	치료 도중(3 개월)	12.9±2.0
	치료 후(6 개월)	14.2±2.9

[0100] 상기 결과는 본 발명에 따른 조합 및 경구 테스토스테론이 발기 활성을 현저하게 증가시키는 것을 나타내는 반면, 위약은 불활성임을 입증한다.

[0101] 실시예 15 및 16

[0102] 매우 유사한 결과들을 "성교 만족"(표 15) 및 "성욕" 섹션(표 16)에서 획득하였다.

[0103] 상기 결과는 또한 본 발명에 따른 조합 및 경구 테스토스테론이 성교 만족과 성욕을 현저하게 증가시켰음을 가리킨다.

표 15

[0104] 테스토스테론 운데카노에이트(40x2 mg/일), 프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일+아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일 또는 위약을 6 개월 간 각각 환자 15 명의 3 개 그룹에 투여하기 전, 투여하는 동안 및 투여한 후의 국제 발기 기능 지수 질문서(IEEF-15)-"성교 만족" 섹션에 대한 점수(데이터는 평균±표준편차이다)

치료 유형	관찰 시기	점수
테스토스테론 운데카노에이트 40 x 2 mg/일	치료 전	4.1±0.8
	치료 도중(3 개월)	4.8±0.8
	치료 후(6 개월)	5.8±1.9
프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일 + 아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일	치료 전	4.6±1.0
	치료 도중(3 개월)	5.3±1.2
	치료 후(6 개월)	6.9±2.5
위약	치료 전	3.9±0.8
	치료 도중(3 개월)	4.3±0.8
	치료 후(6 개월)	4.1±0.7

표 16

[0105] 테스토스테론 운데카노에이트(40x2 mg/일), 프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일+아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일 또는 위약을 6 개월 간 각각 환자 15 명의 3 개 그룹에 투여하기 전, 투여하는 동안 및 투여한 후의 국제 발기 기능 지수 질문서(IEEF-15)-"성욕" 섹션에 대한 점수(데이터는 평균±표준편차이다)

치료 유형	관찰 시기	점수
테스토스테론 운데카노에이트 40 x 2 mg/일	치료 전	4.3±1.0
	치료 도중(3 개월)	5.7±0.8
	치료 후(6 개월)	7.1±0.9
프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일 + 아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일	치료 전	3.9±0.8
	치료 도중(3 개월)	6.6±1.3
	치료 후(6 개월)	7.3±1.9
위약	치료 전	3.3±0.9
	치료 도중(3 개월)	3.3±0.9
	치료 후(6 개월)	3.5±0.5

[0106] 실시예 17

[0107] 표 17은 본 발명에 따른 조합, 테스토스테론 및 위약으로 치료하기 전, 치료 도중 및 치료한 후의 국제 발기 기능 지수 질문서(IEEF-15)-"일반적인 만족" 섹션에 대한 점수를 나타낸다. 상기 처리는 현저한 변화를 유발하였다; 특히 본 발명에 따른 조합은 3 개월(F=33.3, P<0.01) 째와 6 개월(F=33.6, P<0.01) 째에 상기 점수를 현

저하게 증가시켰다. 테스토스테론과 위약의 투여는 의미 있는 점수 변화를 유발하지 못했다.

표 17

[0108]

테스토스테론 운데카노에이트(40x2 mg/일), 프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일+아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일 또는 위약을 6 개월 간 각각 환자 15 명의 3 개 그룹에 투여하기 전, 투여하는 동안 및 투여한 후의 국제 발기 기능 지수 질문서(IIEF-15)-"극치 기능" 섹션에 대한 점수(데이터는 평균±표준편차이다)		
치료 유형	관찰 시기	점수
테스토스테론 운데카노에이트 40 x 2 mg/일	치료 전	3.2±1.2
	치료 도중(3 개월)	3.9±0.9
	치료 후(6 개월)	4.7±1.8
프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일 + 아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일	치료 전	3.7±1.1
	치료 도중(3 개월)	5.4±1.3
	치료 후(6 개월)	7.2±1.1
위약	치료 전	2.9±0.7
	치료 도중(3 개월)	3.4±1.6
	치료 후(6 개월)	3.0±0.6

[0109]

상기 결과는 본 발명에 따른 조합이 치료를 받는 환자들의 일반적인 행복(일반적인 감각)의 증가에 있어서 테스토스테론 및 위약보다 훨씬 더 유효함을 가리킨다.

[0110]

실시예 18

[0111]

표 18은 본 발명에 따른 조합, 테스토스테론 및 위약으로 치료하기 전, 치료 도중 및 치료한 후의 국제 발기 기능 지수 질문서(IIEF-15)-"극치 기능" 섹션에 대한 점수를 나타낸다. 본 발명에 따른 조합은 3 개월(F=33.6, P<0.01) 째와 6 개월(F=21, P<0.01) 째에 상기 점수를 현저하게 증가시켰다. 테스토스테론의 투여는 3 개월(F=12.6, P<0.01) 째에 상기 점수를 현저하게 증가시켰으나 6 개월(F=2.3, P=n.s.) 째에는 그렇지 못했다. 위약은 어떠한 의미 있는 점수 변화도 유발하지 않았다.

표 18

[0112]

테스토스테론 운데카노에이트(40x2 mg/일), 프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일+아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일 또는 위약을 6 개월 간 각각 환자 15 명의 3 개 그룹에 투여하기 전, 투여하는 동안 및 투여한 후의 국제 발기 기능 지수 질문서(IIEF-15)-"일반적인 만족" 섹션에 대한 점수(데이터는 평균±표준편차이다)		
치료 유형	관찰 시기	점수
테스토스테론 운데카노에이트 40 x 2 mg/일	치료 전	3.2±0.6
	치료 도중(3 개월)	3.7±1.1
	치료 후(6 개월)	4.4±2.2
프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일 + 아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일	치료 전	3.1±0.6
	치료 도중(3 개월)	5.2±1.5
	치료 후(6 개월)	7.1±1.8
위약	치료 전	2.8±0.7
	치료 도중(3 개월)	2.9±0.5
	치료 후(6 개월)	3.1±0.8

[0113]

상기 결과는 본 발명에 따른 조합이 치료를 받는 환자들의 일반적인 만족의 증가에 있어서 위약보다 훨씬 더 유효함을 가리킨다. 특히, 본 발명에 따른 조합은 테스토스테론보다 훨씬 더 유효한 것으로 입증되었다.

[0114]

실시예 19

[0115]

표 19는 본 발명에 따른 조합, 테스토스테론 및 위약으로 치료하기 전, 치료 도중 및 치료한 후의 DMS III 질문서에 대한 점수를 나타낸다. 본 발명에 따른 조합은 3 개월(F=19.2, P<0.01) 째와 6 개월(F=13.0, P<0.01) 째에 모두 DMS III 점수를 현저하게 감소시켰다. 테스토스테론의 투여는 3 개월(F=4.07, P<0.05) 째에 DMS

III 점수를 현저하게 감소시켰으나 6 개월(F=2.5, P=n.s.) 째에는 그렇지 못했다. 위약의 투여는 3 개월(F=7.75, P<0.05) 째에 DMS III 점수를 현저하게 감소시켰으나 6 개월(F=2.5, P=n.s.) 째에는 그렇지 못했다. 위약과 테스토스테론에 의해 6 개월(F<1, P=n.s.) 째에 획득된 점수들간에 현저한 차이가 검출되지 않은 반면, 본 발명에 따른 조합에 의해 획득된 점수는 현저하게 낮았다(F=17.4; P<0.01).

표 19

[0116]

테스토스테론 운데카노에이트(40x2 mg/일), 프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일+아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일 또는 위약을 6 개월 간 각각 환자 15 명의 3 개 그룹에 투여하기 전, 투여하는 동안 및 투여한 후의 해밀턴 우울증 등급 질문서(DMS III)에 대한 점수(데이터는 평균±표준편차이다)		
치료 유형	관찰 시기	점수
테스토스테론 운데카노에이트 40 x 2 mg/일	치료 전	6.6±1.0
	치료 도중(3 개월)	5.8±0.7
	치료 후(6 개월)	5.1±1.3
프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일 + 아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일	치료 전	6.3±1.1
	치료 도중(3 개월)	4.7±0.9
	치료 후(6 개월)	3.2±1.1
위약	치료 전	6.8±0.8
	치료 도중(3 개월)	5.8±0.7
	치료 후(6 개월)	5.5±1.1

[0117]

상기 결과는 본 발명에 따른 조합이 치료를 받는 대상자들의 기분을 증가시키는데 있어서 테스토스테론 및 위약(유사한 활성을 나타냄)보다 훨씬 더 유효함을 가리킨다.

[0118]

실시예 20

[0119]

표 20은 본 발명에 따른 조합, 테스토스테론 및 위약으로 치료하기 전, 치료 도중 및 치료한 후의 피로 등급 질문서에 대한 점수를 나타낸다. 본 발명에 따른 조합은 3 개월(F=12.2, P<0.01) 째와 6 개월(F=9.3, P<0.01) 째에 상기 점수를 통계학적으로 현저하게 증가시켰다. 테스토스테론의 투여는 3 개월(F=33.6, P<0.01) 째에 상기 점수를 통계학적으로 현저하게 증가시켰으나, 6 개월(F=5.9, P=n.s.) 째에는 그렇지 못했다. 위약은 현저한 점수 변화를 유발시키지 않았다.

표 20

[0120]

테스토스테론 운데카노에이트(40x2 mg/일), 프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일+아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일 또는 위약을 6 개월 간 각각 환자 15 명의 3 개 그룹에 투여하기 전, 투여하는 동안 및 투여한 후의 피로에 대한 점수(데이터는 평균±표준편차이다)		
치료 유형	관찰 시기	점수
테스토스테론 운데카노에이트 40 x 2 mg/일	치료 전	2.8±1.3
	치료 도중(3 개월)	1.1±1.0
	치료 후(6 개월)	0.6±0.4
프로피오닐 L-카르니틴 1x2 g/일 + 아세틸 L-카르니틴 1x2 g/일	치료 전	2.7±1.3
	치료 도중(3 개월)	1.3±1.1
	치료 후(6 개월)	0.5±0.4
위약	치료 전	2.9±0.8
	치료 도중(3 개월)	2.9±0.8
	치료 후(6 개월)	3.0±0.8

[0121]

표 20에 나타난 결과는 테스토스테론 및 본 발명에 따른 조합이 치료를 받은 환자들의 일반적인 행복감의 증가에 있어서 위약보다 훨씬 더 유효함을 가리킨다. 최상의 결과는 본 발명에 따른 조합에 의해 달성되었다.

[0122]

위약과 달리, 테스토스테론과 본 발명에 따른 조합은 모두 남성 갱년기의 증상들을 약화시킬 수 있는 것으로 입증되었다.

[0123]

시험된 화합물들 중 어느 것도 경부-요도 구역에 영향을 미치는 병리상태의 변화를 유발하지 못했다. 어쨌든, 상기 언급한 바와 같이 테스토스테론의 경우, 상기의 사용은 전립선 구역 질환의 경우뿐만 아니라 간, 지질 상

태, 심혈관 및 전립선 질환, 및 수면 및 행동 장애에 대한 성가신 역효과로 인해 여전히 금기를 나타낸다.

[0124] 50 세 이상 환자의 중대한 비율이 경부-요도 구역의 질환을 앓고 있으며 따라서 테스토스테론으로는 치료될 수 없음(제외 기준 참조)이 역설되어야 한다.

[0125] 따라서, 본 발명에 따른 조합은, 테스토스테론보다 더 유효하다는 것 이외에 보다 많은 수의 환자에 사용될 수 있으므로, 노화와 관련된 증상들을 갖는 환자의 치료에서 선택 약물로서 간주될 수 있다.