

本案已向

國(地區)申請專利

申請日期

案號

主張優先權

美國 US

1998/01/30 09/016, 252

有

有關微生物已寄存於

寄存日期

寄存號碼

無



五、發明說明 (1)

發明範圍

本發明係有關改善女性性功能障礙之劑型與方法。更特定言之，本發明係有關含阿朴嗎啡組合物於改善女性性功能障礙上之用途。

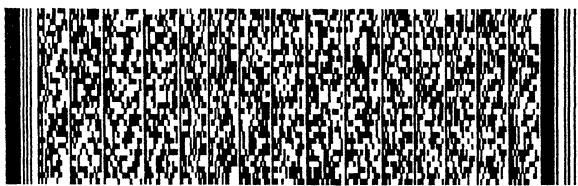
發明背景

阿朴嗎啡為一種選擇性多巴胺受體促效劑，其已廣泛用為催吐劑、鎮靜劑、抗巴金森氏劑及行為改變劑。近來的研究與臨床實驗已證實，阿朴嗎啡對男性有促進陰莖勃起之勃起效果。阿朴嗎啡對女性性功能障礙之效果過去則未曾研究過。

女性亦有性功能障礙，此問題隨年齡增加，且與血管危險因子存在及停經期開始有關。咸信造成男性陰莖勃起之一些血管與肌肉機轉與女性生殖器反應中血管性因子類似。已知女性性慾的激發伴隨出現動脈血流入，使陰道充血，增加陰道潤滑性，並使會陰部肌肉協助達到陰蒂勃起。

女性性功能障礙來自官能性及心理性原因，或此二者之組合所致。女性性功能障礙包括無法在性行為完成之前達到或保持性興奮之陰道潤滑-腫脹反應。已知官能性女性性功能障礙部份原因與血管受損有關，造成不適當血流量，陰道充血不足及陰蒂勃起不足。

女性性功能障礙之研究不及男性性功能障礙之研究深入。此點部份歸因於很難尋求自願的女性，且傳統上認為女性性功能障礙與官能性(遲緩或非官能性)或性慾有關，



五、發明說明 (2)

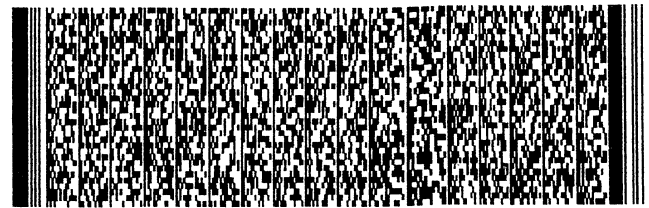
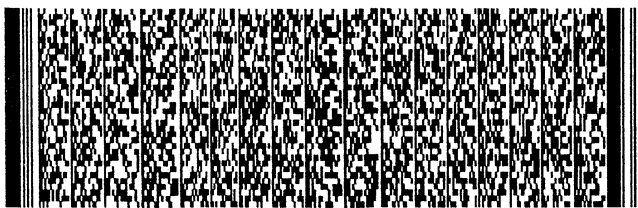
因此缺乏適當的動物模式。

採用紐西蘭白色公兔作為動物模式探討陽萎之作法已完全確立。近來更有研究報告指出，紐西蘭白色雌兔亦為合適且相當廉價之動物模式，可供探討女性性功能障礙之血管病理學，且已顯示陰道充血及陰蒂勃起與血液流入有關。參見例如：派克(Park)等人，“血管性女性性功能障礙：陰道充血不足與陰蒂勃起不足之血液動力學基礎”，國際陽萎研究期刊 (“Vasculogenic female sexual dysfunction: the hemodynamic basis for vaginal engorgement insufficiency and clitoral erectile insufficiency,” International Journal of Impotence Research), 9, (1), 27-37(1997年3月)。

醫學上處理血管性性功能障礙時，女性患者必須有性功能不舒服或降低之功能障礙問題。處理心理性性功能障礙時，亦可採用心理性性治療來協助患者。

過去曾顯示阿朴嗎啡之口服生物利用率相當差。參見例如：巴地斯里尼(Baldessarini)等人，於奇賽(Gessa)等人編輯之“阿朴嗎啡與其他多巴胺擬似物，基礎醫藥學” (Apomorphine and Other Dopaminomimetics, Basic Pharmacology), 1, 219-228, 紐約拉文出版社(Raven Press, N.Y.), (1981)。

更近來，男性研究顯示，口服阿朴嗎啡可用於誘發心理性男性患者勃起，但達到顯著勃起反應之阿朴嗎啡劑量不可伴隨出現噁心及嘔吐或其他嚴重之不良副作用如：動脈



五、發明說明 (3)

血壓過低、潮紅及出汗。參見美國專利案No. 5,624,677 (頒予艾爾-拉希地(El-Rashidy)等人)及希頓(Heaton)等人, Urology, 45, 200-206 (1995)。阿朴嗎啡在人類患者中作用產生勃起反應之明確機轉並未完全了解, 但咸信主要透過腦部內側視葉前區域之多巴胺受體刺激作用。

現已發現, 阿朴嗎啡之某些控制傳送系統對改善女性人類性功能障礙有實際醫療用途, 同時可減少不良副作用。

發明總結

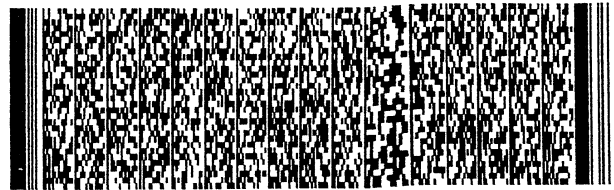
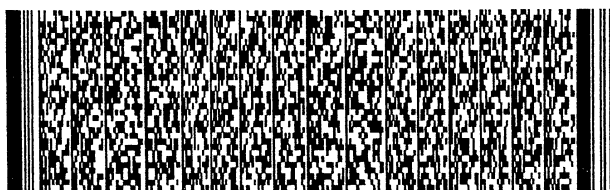
投與阿朴嗎啡可增加受神經刺激之陰蒂海綿體內血流量及陰道壁血流量, 此二種血流量分別與促進女性陰蒂勃起及陰道充血有關。

舌下阿朴嗎啡劑型通常含約2至約12毫克, 以約2至約8毫克較佳之阿朴嗎啡, 可使女性人類有效產生性慾, 不會誘發顯著噁心或其他不良副作用。最好在性行為之前約15至約20分鐘經舌下投藥, 阿朴嗎啡之血漿濃度保持在不超過每毫升約5.5毫微克, 以每毫升約0.3至約4毫微克較佳, 每毫升約1至約2毫微克更佳, 使性行為期間之循環中血清與中腦組織中阿朴嗎啡濃度足以維持性交期間之陰道充血, 其相關之潤滑作用及陰蒂充血, 但其濃度應低於誘發顯著噁心之濃度。

圖示之簡要說明

圖示中,

圖1為說明投與安慰劑及經靜脈投與阿朴嗎啡(每公斤體重0.05、0.1、0.2、0.3及0.4毫克)刺激神經之前與之



五、發明說明(4)

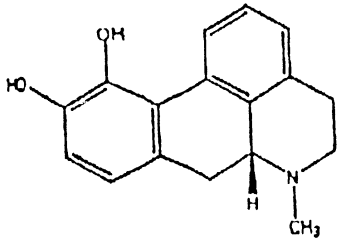
後，阿朴嗎啡對雌兔陰蒂血流量(每100克組織每分鐘毫升數)之影響長條圖；

圖2為說明投與安慰劑及經靜脈投與阿朴嗎啡(每公斤體重0.05、0.1、0.2、0.3及0.4毫克)刺激神經之前與之後，阿朴嗎啡對雌兔陰道壁血流量(每100克組織每分鐘毫升數)之影響長條圖；及

圖3說明靜脈內投與阿朴嗎啡對雌兔全身性(舒張與收縮)動脈壓之影響長條圖。

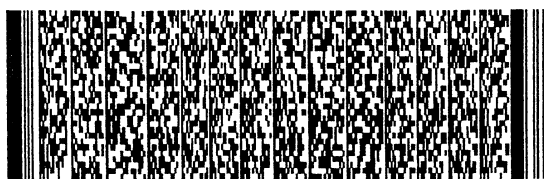
較佳具體實施例之詳細說明

阿朴嗎啡可由下式代表



且係呈游離鹼型或酸加成鹽。為了本發明之目的，以阿朴嗎啡鹽酸鹽較佳；然而，亦可採用其他醫藥上可接受之部份。本文所採用“阿朴嗎啡”一詞包括此化合物之游離鹼型及其醫藥上可接受之酸加成鹽。除了鹽酸鹽外，其他可接受之酸加成鹽為氫溴酸鹽、氫碘酸鹽、硫酸氫鹽、磷酸鹽、酸式磷酸鹽、乳酸鹽、檸檬酸鹽、酒石酸鹽、水楊酸鹽、琥珀酸鹽、馬來酸鹽、葡糖酸鹽，等等。

阿朴嗎啡為多巴胺受體促效劑，其公認之用途為當經皮下投與藥約5毫克劑量時，可作為催吐劑。為了本發明之目的，阿朴嗎啡或類似作用之多巴胺受體促效劑之投藥量



五、發明說明 (5)

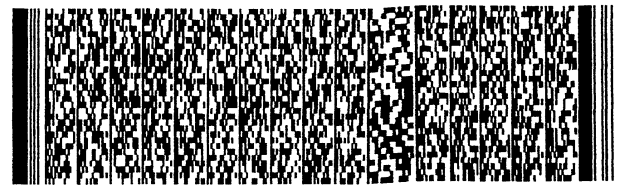
足以激發患者中腦區之細胞，但副作用最小。咸信這種細胞水激發作用為一連串刺激之一部份，這一連串刺激似乎包括羥色胺與催產素之神經傳遞作用。

由男性研究已知，男性患者中腦區之多巴胺受體可因舌下投與阿朴嗎啡至血漿中阿朴嗎啡濃度不超過約每毫升5.5毫微克(5.5 ng/ml)之濃度時，即足以刺激達到引起勃起之程度。

根據文獻報告阿朴嗎啡鹽酸鹽之人體(巴金森氏症)及動物實驗，阿朴嗎啡之藥物動力學對男性及女性均相同。因此，指定劑量之阿朴嗎啡於男性相應於動物之效應開始與持續作用結果同樣亦適用於女性。

已發現，在雌兔研究中，每公斤體重約100微克($\mu\text{g}/\text{kg}$)之靜脈內投與阿朴嗎啡劑量最適合對受神經刺激之陰道及陰蒂血流量產生血管性效應。對女性人類而言，此劑量與約1/10或10微克/公斤體重之最適當劑量有相關性。呈舌下劑型之阿朴嗎啡之生物可利用率為皮下投藥阿朴嗎啡鹽酸鹽之約13%。假設平均女性體重約70公斤，達到顯著性慾之阿朴嗎啡劑量為約76微克/公斤或約5.3毫克錠劑。因此約2毫克至約12毫克之劑量範圍將可使女性產生性慾(亦即受到性刺激時，陰蒂勃起能力及陰道充血)。

舌下投藥法最好在性行為之前約2至約10分鐘之前，或更久之前，最好約15至約20分鐘之前進行。此期間經舌下投與之阿朴嗎啡劑量最好在約25微克/公斤體重至約80微克/公斤體重之範圍內。



五、發明說明 (6)

例舉之較佳舌下劑型示於下表 I。

表 I

150 毫克阿朴嗎啡鹽酸鹽舌下錠劑

3 毫克錠劑

阿朴嗎啡鹽酸鹽	2.00 重量%
甘露糖醇	66.67 重量%
抗壞血酸	3.33 重量%
檸檬酸	2.00 重量%
艾維希 (Avicel) PH102	15.00 重量%
米特希 (Methocel) E4M	10.00 重量%
阿斯巴甜	0.67 重量%
硬脂酸鎂	0.33 重量%

4 毫克錠劑

阿朴嗎啡鹽酸鹽	2.66 重量%
甘露糖醇	66.00 重量%
抗壞血酸	3.33 重量%
檸檬酸	2.00 重量%
艾維希 PH102	15.00 重量%
米特希 E4M	10.00 重量%
阿斯巴甜	0.67 重量%
硬脂酸鎂	0.33 重量%

5 毫克錠劑

阿朴嗎啡鹽酸鹽	3.33 重量%
甘露糖醇	65.34 重量%



五、發明說明 (7)

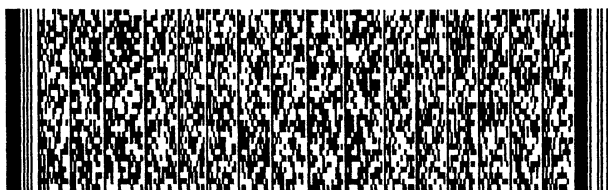
抗壞血酸	3.33 重量%
檸檬酸	2.00 重量%
艾維希 PH102	15.00 重量%
米特希 E4M	10.00 重量%
阿斯巴甜	0.67 重量%
硬脂酸鎂	0.33 重量%

若需要時，及為了促進吸收及生物可利用率時，本文所涵括之劑型中，除了製錠賦形劑，亦可包含 β -環糊精或 β -環糊精衍生物如：羥丙基- β -環糊精(HPBCD)。含HPBCD之劑型範例示於下表II與III。

表 II

含羥丙基- β -環糊精之阿朴嗎啡鹽酸鹽舌下錠劑

	毫克/錠
阿朴嗎啡鹽酸鹽	4.0
HPBCD	5.0
抗壞血酸	10.0
PEG8000	39.5
甘露糖醇	39.5
阿斯巴甜	2.0
總量	100.0



五、發明說明 (8)

表 III

含 β -環糊精之阿朴嗎啡鹽酸鹽舌下錠劑

	<u>毫克/錠</u>
阿朴嗎啡鹽酸鹽	5.0
β -環糊精	20.0
抗壞血酸	5.0
甘露糖醇	68.9
硬脂酸鎂	1.0
D&C 黃色10號鋁顏料	<u>0.1</u>
總量	100.0

當阿朴嗎啡依控制之溶解速率傳送，使循環之血清中及中腦組織中之阿朴嗎啡濃度足以使陰道及陰蒂充血且不會誘發噁心時，即可避免引發噁心或延遲出現噁心。當阿朴嗎啡之投藥劑量高達或接近上述劑量範圍之相當高劑量時，同樣可藉由同時投與神經節藥劑(神經節反應抑制劑)(如：尼古丁或山梗菜素硫酸鹽)，減少出現噁心之現象。因此，阿朴嗎啡對神經節藥劑之重量比在約10至約1之範圍內。

可與阿朴嗎啡組合使用之其他止吐劑為抗多巴胺激導性劑如：米克普醯胺(metoclopramide)，及吩酞吡(phenothiazines)，例如：氯普吡(chlorpromazine)、普克普吡(prochlorperazine)、皮馬吡(pipamazine)、地普拉吡(thiethylperazine)、歐本地(oxypendyl)鹽酸鹽，等等。亦適合使用羥色胺(5-羥基色胺或5-HT)拮抗劑，

五、發明說明 (9)

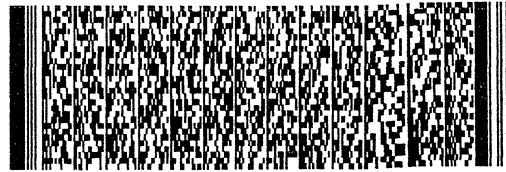
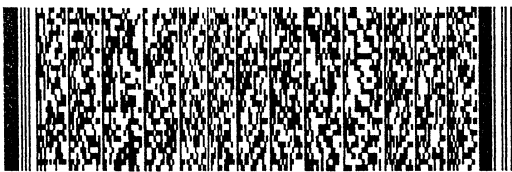
如：登普酮(domperidone)、歐丹酮(odansetron)(商品為取名“Zofran[®]”之鹽酸鹽型)，等等，組織胺拮抗劑如：布克吡(buclicline)鹽酸鹽，賽克吡(cyclizine)鹽酸鹽，代明海吡(dimenhydrinate)(Dramamine)，等等，副交感神經抑制劑如：莨菪鹼，等等，及其他止吐劑，如：米特馬吡(metopimazine)、三甲氧苯醯胺(trimethobenzamide)、苯克胺(benzquinamine)鹽酸鹽、二吩朵(diphenidol)鹽酸鹽，等等。

含尼古丁之劑型及含登普酮之劑型例舉說明於下表IV。

表 IV

含止吐劑之阿朴嗎啡鹽酸鹽舌下錠劑

	<u>毫克/錠</u>
阿朴嗎啡鹽酸鹽	5.0
抗壞血酸	5.0
甘露糖醇	67.9
硬脂酸鎂	1.0
尼古丁	1.0
β -環糊精	20.0
D&C 黃色10號鋁顏料	<u>0.1</u>
總量	100.0



五、發明說明 (10)

	<u>毫克/錠</u>
阿朴嗎啡鹽酸鹽	5.0
抗壞血酸	5.0
甘露糖醇	58.9
硬脂酸鎂	1.0
登普酮	10.0
β -環糊精	20.0
D&C 黃色10號鋁顏料	<u>0.1</u>
總量	100.0

較佳舌下劑型在至少約2分鐘內溶解，至少約10分鐘內較佳。然而，只要可保持血漿中必要之阿朴嗎啡濃度，若需要時，溶解時間可更長。更佳者，對本文所涵括之劑型而言，溶於水中之時間為約3分鐘至約5分鐘。

下列實例採用適當之雌性動物模式，進一步說明阿朴嗎啡對女性陰道及陰蒂血流量之血管性效應。

方法

取紐西蘭白色雌兔(n=6，約3.5至4公斤)經靜脈內投與戊巴比妥麻醉。取20號血管導管插入右頸動脈，供測量全身性動脈壓。自腹部中線切開，切開連接陰道與陰蒂之骨盆神經分支。在連接陰道與陰蒂之骨盆神經分支周圍放置哈瓦(Harvard)超小型化電極，並連接葛拉斯(Grass)SD-9刺激器，進行神經刺激。利用雷射杜普勒(Doppler)流量探針直接置入陰蒂海綿體組織或陰道壁內，與雷射杜普勒流量計連接，測定陰蒂海綿體內及陰道壁之血流量。



五、發明說明 (11)

分別在刺激連接陰蒂及陰道之骨盆神經分支之前及之後，記錄基礎動脈血壓及陰蒂與陰道血流量。之後，經由耳靜脈，依劑量效應關係投與阿朴嗎啡(0.05毫克/公斤，0.1毫克/公斤，0.2毫克/公斤，0.3毫克/公斤及0.4毫克/公斤)。分別在刺激神經之前及之後，記錄投與阿朴嗎啡對動脈血壓及陰道與陰蒂血流量之影響。

結果

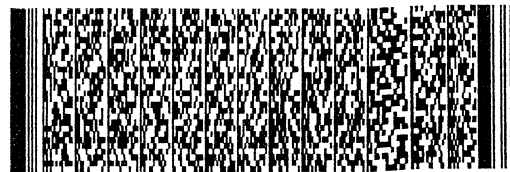
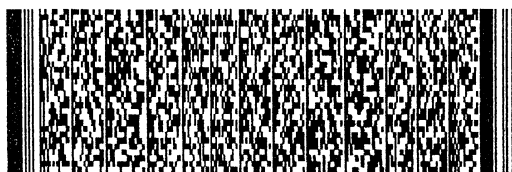
1. 阿朴嗎啡對陰蒂海綿體內血流量之影響

刺激連接陰道與陰蒂之骨盆神經分支，使陰蒂海綿體內血流量顯著增加。靜脈內投與阿朴嗎啡並不會影響陰蒂海綿體內血流量底線值。靜脈內投與阿朴嗎啡濃度0.05毫克/公斤至0.2毫克/公斤時，導致神經刺激所誘發之陰蒂海綿體內血流量波峰隨濃度升高而增加，如圖1所示。特定言之，0.1毫克/公斤，0.2毫克/公斤及0.3毫克/公斤阿朴嗎啡所增加之神經刺激所誘發之陰蒂海綿體內血流量波峰統計上顯著高於投與阿朴嗎啡之前(圖1)。

2. 阿朴嗎啡對陰道壁血流量之影響

靜脈內投與阿朴嗎啡不會影響陰道壁基礎血流量。濃度在0.05及0.2毫克/公斤之阿朴嗎啡使神經刺激所誘發陰道壁血流量波峰隨濃度上升而增加，如圖2所示。靜脈內投與0.1及0.2毫克/公斤阿朴嗎啡所增加之神經刺激所誘發陰道壁血流量波峰統計上顯著高於投與阿朴嗎啡之前(圖2)。

濃度在0.4毫克/公斤之阿朴嗎啡對神經刺激所誘發增加



五、發明說明(12)

陰道壁血流量有不良效果。

3. 阿朴嗎啡對全身性動脈壓之影響

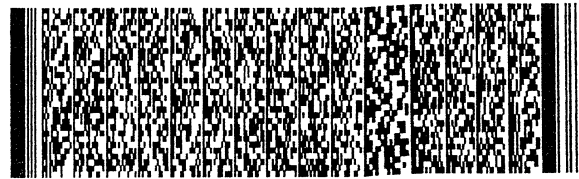
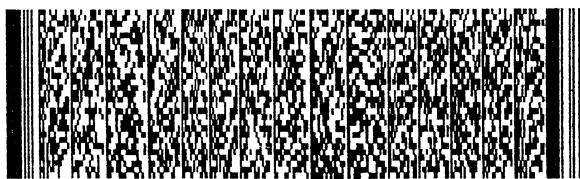
阿朴嗎啡劑量提高對動脈舒張壓之影響示於圖3。靜脈內投與阿朴嗎啡使動脈舒張壓隨濃度上升而有適度下降之現象，同時對動脈收縮壓之影響最小。

結論

靜脈內投與0.1毫克/公斤，0.2毫克/公斤及0.3毫克/公斤濃度之阿朴嗎啡會使神經刺激所誘發陰蒂海綿體內血流量波峰顯著增加。靜脈內投與0.1毫克/公斤與0.2毫克/公斤濃度之阿朴嗎啡使陰道壁血流量顯著增加。靜脈內投與阿朴嗎啡所出現之主要副作用為使動脈舒張壓適度下降。經判斷之最適當劑量為約0.1毫克/公斤。

採用此雌兔模式之研究顯示，陰蒂勃起與陰道充血之血液動力學機轉與陰蒂海綿體及陰道壁平滑肌之放鬆作用相關。亦已知女性人類陰道血管充血時，會潤滑陰道，使性興奮期間之外生殖器腫脹。因此，阿朴嗎啡加強雌兔陰蒂血流量之現象即表示可改善陰蒂勃起，且阿朴嗎啡加強陰道血流量之現象表示可使女性人類增加陰道潤滑性及增加陰道充血。

已知阿朴嗎啡鹽酸鹽之劑量範圍隨物種而異。人類之有效劑量為動物之約1/10。因此，根據雌兔實驗，經靜脈內投與約0.1毫克/公斤之最適當劑量相當於女性人類之約0.01毫克/公斤有效劑量。由於已知舌下投與阿朴嗎啡所提供之生物可利用率為皮下投與阿朴嗎啡之約13%，因此



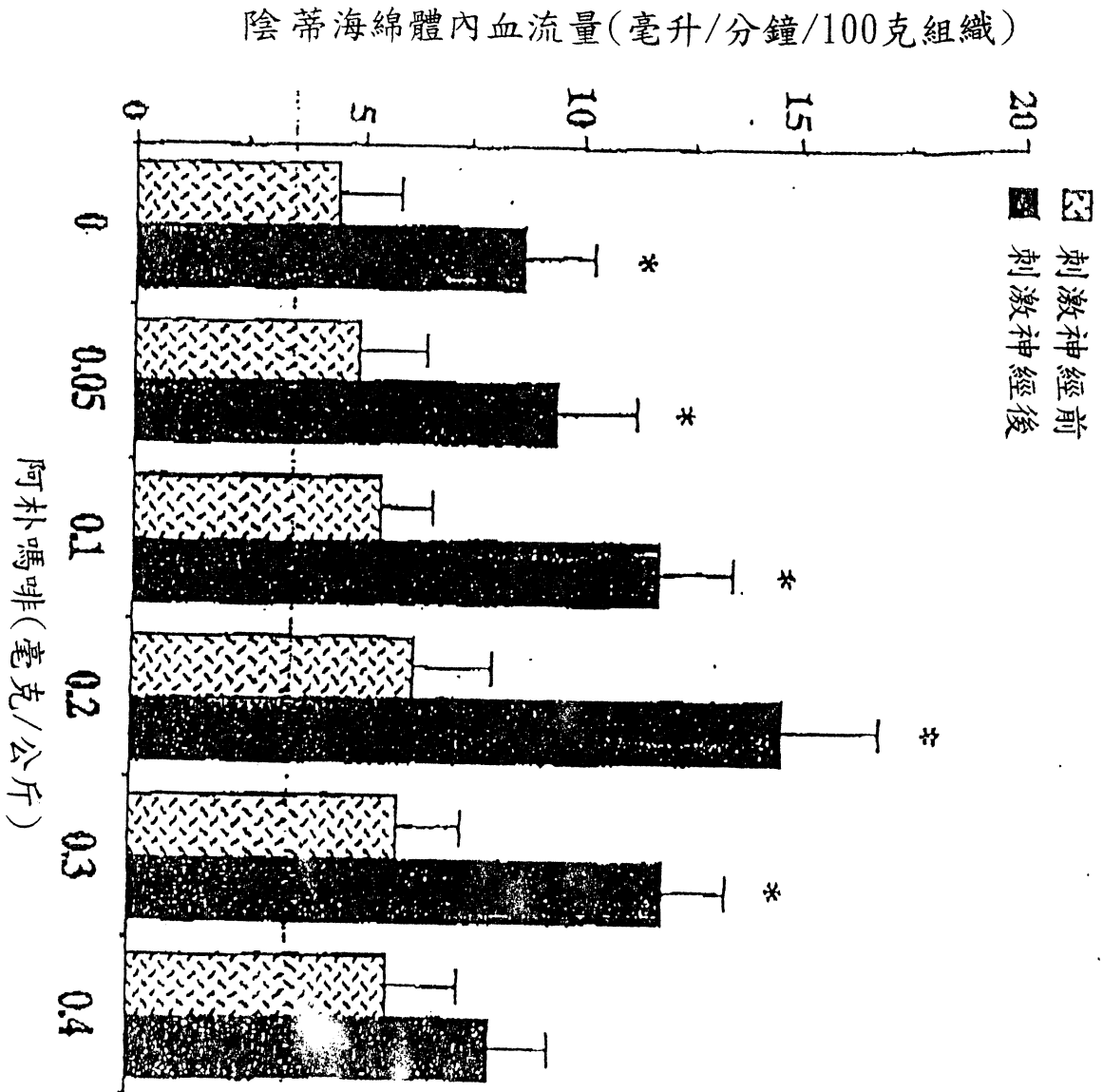
五、發明說明 (13)

對70公斤重之女性投與約76微克/公斤劑量或約5.3毫克錠劑將可產生顯著性慾(性刺激時之陰蒂勃起及陰道充血)。因此約2至約12毫克之劑量範圍，約2至約8毫克較佳，約4至約6毫克更佳，足以使婦女產生性慾，不會誘發顯著之噁心現象。

上述討論及所報告之實驗係說明本發明，並未限制本發明。但仍可能在本發明內涵及範圍內進行其他變化，且此等變化係相關技藝專家們咸了解者。



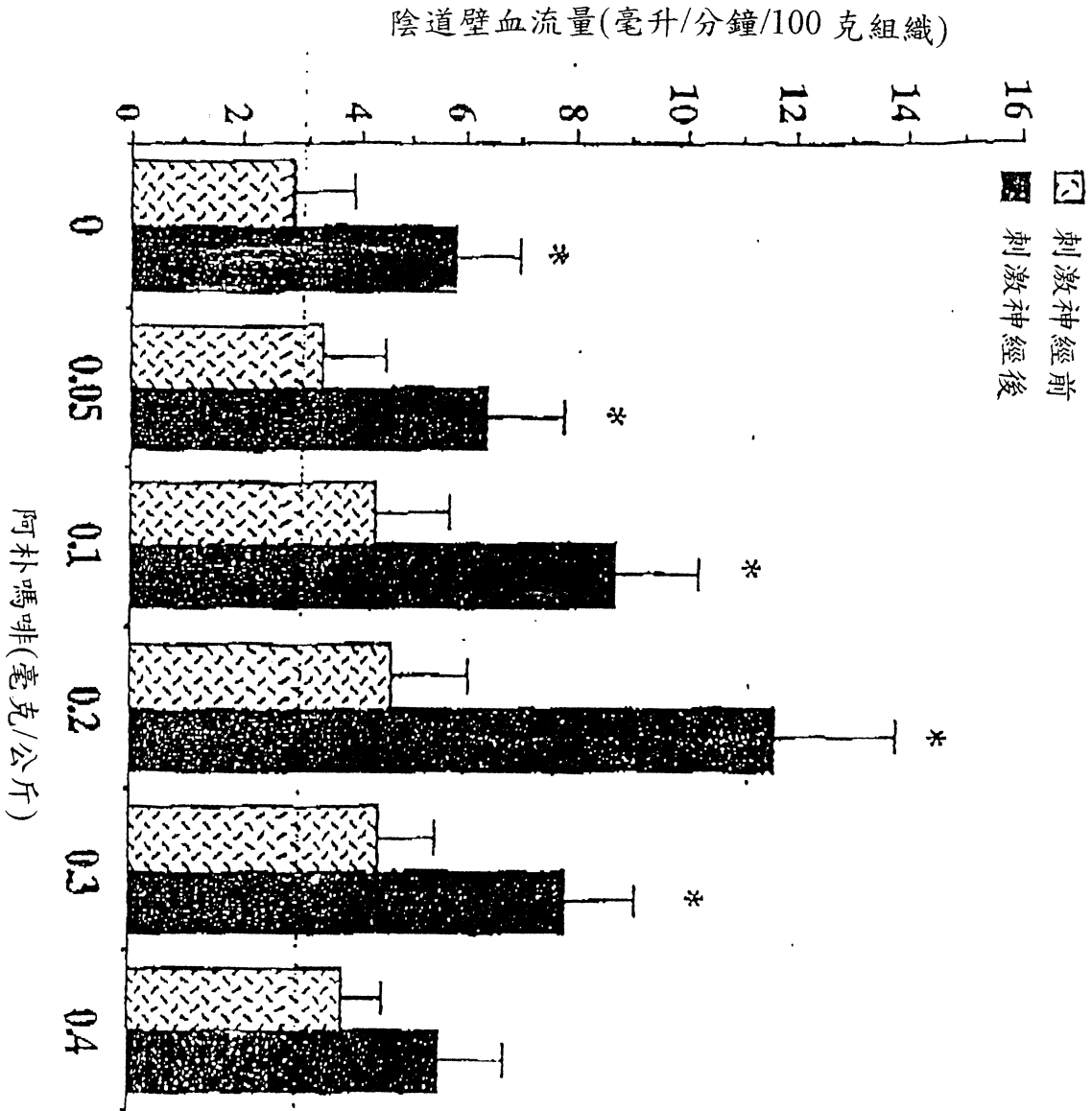
阿朴嗎啡對陰蒂血流量之影響



圖式

圖 1

阿朴嗎啡對陰道壁血流量之影響



圖式

圖 2

圖式

阿朴嗎啡對全身性動脈壓之影響

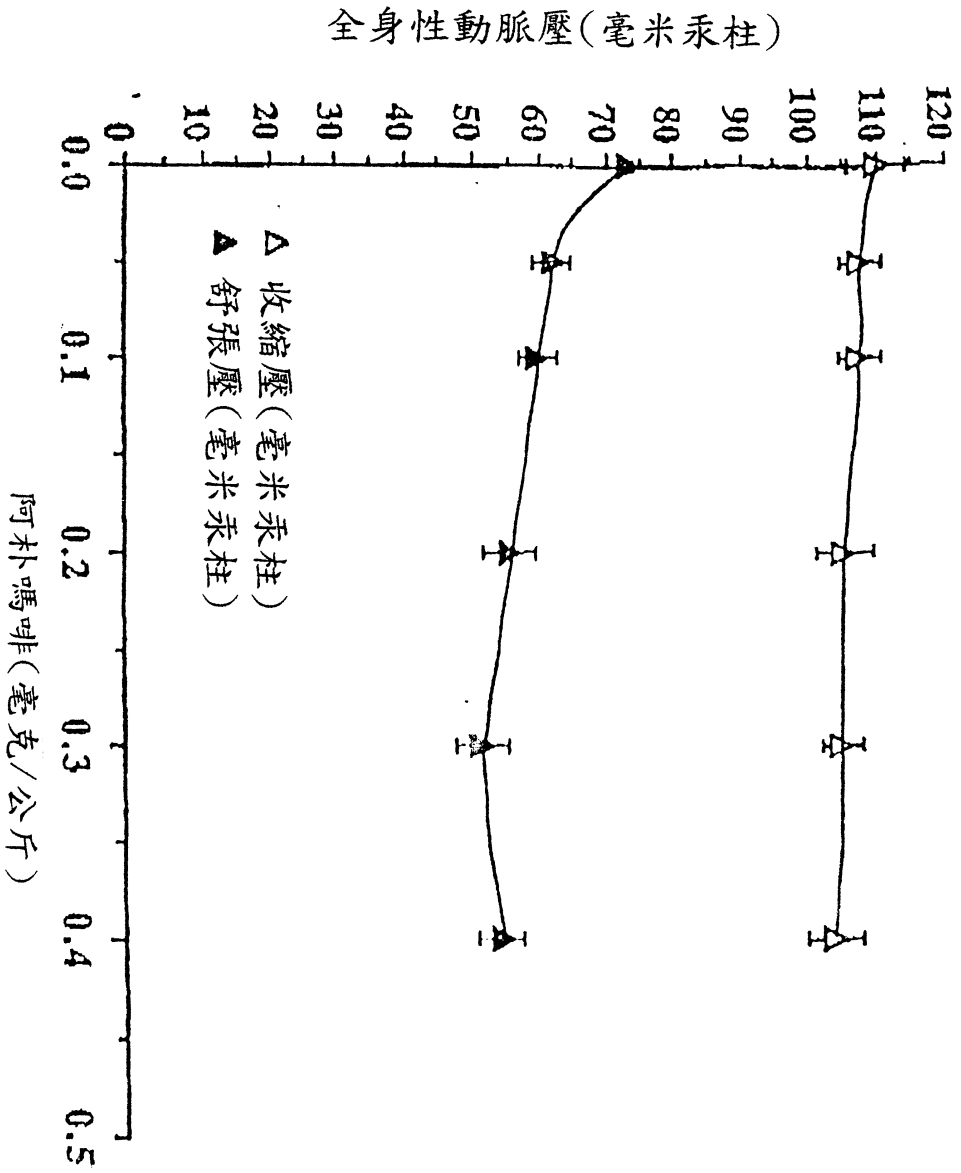


圖3

修正
 本年 月 日
 補充 91.10.22

91 年 10 月 日 修正

申請日期: 88.1.29 案號: 88101384
 類別: A61k 3/00

公告本

(以上各欄由本局填註)

發明專利說明書 550069

一、發明名稱	中文	用於女性性功能障礙之治療之醫藥組合物
	英文	PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR USE IN TREATMENT OF FEMALE SEXUAL DYSFUNCTION
二、發明人	姓名 (中文)	1. 羅格 伊-羅希迪 2. 布魯斯 羅森
	姓名 (英文)	1. RAGAB EL-RASHIDY 2. BRUCE RONSEN
	國籍	1. 美國 2. 美國
	住、居所	1. 美國 伊利諾州迪爾菲市艾斯摩苑130號 2. 美國 伊利諾州河流區奇石大道1414號
三、申請人	姓名 (名稱) (中文)	1. 美商 潘特克製藥公司
	姓名 (名稱) (英文)	1. PENTECH PHARMACEUTICALS, INC.
	國籍	1. 美國
	住、居所 (事務所)	1. 美國 伊利諾州巴伐洛格羅夫市司威特區雷克庫克路1110號
	代表人姓名 (中文)	1. 瑞格 艾爾-瑞旭得
代表人姓名 (英文)	1. RAGAB EL-RASHIDY	



圖式簡單說明

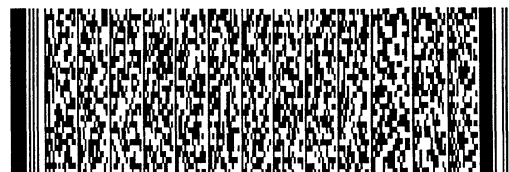
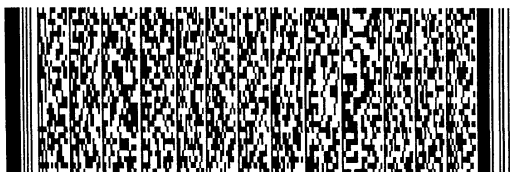


四、中文發明摘要 (發明之名稱：用於女性性功能障礙之治療之醫藥組合物)

經由舌下投與阿朴嗎啡劑型，可改善女性人類性功能障礙，且無顯著不良副作用。投與阿朴嗎啡可增加受神經刺激之陰蒂海綿體內血流量及陰道壁血流量，以加強女性陰蒂勃起及陰道充血。血漿中阿朴嗎啡濃度最好保持不超過每毫升約5.5毫克。

英文發明摘要 (發明之名稱：PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR USE IN TREATMENT OF FEMALE SEXUAL DYSFUNCTION)

Sexual dysfunction in human females can be ameliorated, without substantial undesirable side effects, by sublingual administration of apomorphine dosage forms. Administration of apomorphine increases nerve stimulated clitoral intracavernosal blood flow and vaginal wall blood flow for enhanced clitoral erection and vaginal engorgement in a female. A plasma concentration of apomorphine of no more than about 5.5 nanograms per milliliter is



四、中文發明摘要 (發明之名稱：用於女性性功能障礙之治療之醫藥組合物)

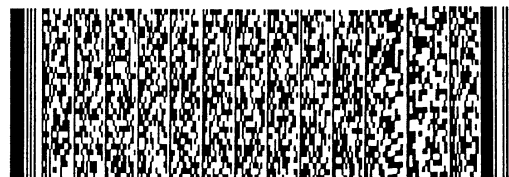
英文發明摘要 (發明之名稱：PHARMACEUTICAL COMPOSITIONS FOR USE IN TREATMENT OF FEMALE SEXUAL DYSFUNCTION)

preferably maintained.



六、申請專利範圍

1. 一種用於改善女性人類性功能障礙之醫藥組合物，其包含阿朴嗎啡(apomorphine)或其醫藥上可接受之酸加成鹽形成舌下劑型，當刺激該女性時，其量係足以增加海綿體內血流量及陰道壁血流量，但不足以誘發顯著之噁心現象。
2. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中該舌下劑型包含自2毫克至12毫克之阿朴嗎啡。
3. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中阿朴嗎啡之量為每公斤體重25至80微克。
4. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其中阿朴嗎啡係呈鹽酸鹽之形式。
5. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其另外包含 β -環糊精。
6. 根據申請專利範圍第5項之醫藥組合物，其中該 β -環糊精為羥丙基- β -環糊精。
7. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其係用於刺激女性人類中腦區中多巴胺受體，以導致陰蒂勃起及陰道充血，且包含呈舌下劑型之阿朴嗎啡，該舌下劑型係含有每公斤體重25至80微克之阿朴嗎啡，其劑量可使性行為期間之血漿中阿朴嗎啡濃度不超過每毫升5.5毫微克。
8. 根據申請專利範圍第7項之醫藥組合物，其中性行為期間之血漿中阿朴嗎啡濃度保持在每毫升0.3至4毫微克之範圍內。
9. 根據申請專利範圍第7項之醫藥組合物，其中性行



六、申請專利範圍

為期間之血漿中阿朴嗎啡濃度保持在每毫升1至2毫微克之範圍內。

10. 根據申請專利範圍第1項之醫藥組合物，其係於性行為之前使用，其量係於性行為期間保持血漿中阿朴嗎啡濃度為不超過每毫升5.5毫微克。

11. 根據申請專利範圍第10項之醫藥組合物，其中血漿中阿朴嗎啡濃度保持在每毫升0.3至4毫微克。

12. 根據申請專利範圍第10項之醫藥組合物，其中血漿中阿朴嗎啡濃度保持在每毫升1至2毫微克。

13. 根據申請專利範圍第10項之醫藥組合物，其中阿朴嗎啡之量為2毫克至12毫克之範圍內。

14. 根據申請專利範圍第10項之醫藥組合物，其中阿朴嗎啡之量為每公斤體重25至80微克之範圍內。

15. 根據申請專利範圍第10項之醫藥組合物，其中阿朴嗎啡係呈鹽酸鹽之形式。

16. 一種劑型，其包含根據申請專利範圍第10項之醫藥組合物，且另外包含 β -環糊精。

17. 根據申請專利範圍第16項之劑型，其中 β -環糊精為羥丙基- β -環糊精。

