

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公布说明书

[21] 申请号 200780049131.7

[51] Int. Cl.

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

A61K 31/568 (2006.01)

[43] 公开日 2009 年 11 月 4 日

[11] 公开号 CN 101573119A

[22] 申请日 2007.11.2

[21] 申请号 200780049131.7

[30] 优先权

[32] 2006.11.3 [33] EP [31] 06076976.7

[86] 国际申请 PCT/NL2007/050535 2007.11.2

[87] 国际公布 WO2008/054215 英 2008.5.8

[85] 进入国家阶段日期 2009.7.2

[71] 申请人 情感智能有限责任公司

地址 荷兰阿尔梅勒

[72] 发明人 扬·约翰·阿德里安·图伊滕

约翰内斯·马蒂纳斯·马利亚·布勒默斯

罗伯托斯·彼得鲁斯·约翰内斯·德朗厄

[74] 专利代理机构 北京康信知识产权代理有限公司

代理人 吴贵明 张 英

权利要求书 2 页 说明书 18 页

[54] 发明名称

3- α -雄甾烷二醇在治疗性功能障碍中的应用、可选地与 5-HT_{1A} 激动剂联合应用

[57] 摘要

本发明涉及男性和/或女性性功能障碍领域。本发明特别涉及 3- α -雄甾烷二醇的应用、优选与 5-HT_{1A} 激动剂联合的应用。可选地，所述 3- α -雄甾烷二醇和所述 5-HT_{1A} 激动剂进一步与 5 型磷酸二酯酶 (PDE5) 抑制剂联合的应用。

1. 3- α -雄甾烷二醇在制备用于治疗性功能障碍的药物中的应用。
2. 3- α -雄甾烷二醇和 5-HT_{1A} 激动剂在制备用于治疗性功能障碍的药物中的应用。
3. 根据权利要求 2 所述的应用, 其中所述 3- α -雄甾烷二醇和所述 5-HT_{1A} 激动剂基本上同时释放。
4. 根据权利要求 2 或 3 所述的应用, 进一步包括 5 型磷酸二酯酶 (PDE5) 抑制剂。
5. 根据权利要求 4 所述的应用, 其中所述 3- α -雄甾烷二醇、所述 PDE5 抑制剂和所述 5-HT_{1A} 激动剂基本上同时释放。
6. 一种药物组合物, 包括 3- α -雄甾烷二醇。
7. 一种药物组合物, 包括 3- α -雄甾烷二醇和 5-HT_{1A} 激动剂。
8. 根据权利要求 7 所述的药物组合物, 其中所述组合物被设计成基本上同时释放所述 3- α -雄甾烷二醇和所述 5-HT_{1A} 激动剂。
9. 根据权利要求 7 或 8 所述的药物组合物, 进一步包括 PDE5 抑制剂。
10. 根据权利要求 9 所述的药物组合物, 其中所述组合物被设计成基本上同时释放所述 3- α -雄甾烷二醇、所述 PDE5 抑制剂和所述 5-HT_{1A} 激动剂。

-
11. 一种包含多个部分的药剂盒, 包括至少一种包括 3- α -雄甾烷二醇的药物组合物和至少一种包括 5-HT_{1A} 激动剂的组合物, 其中所述药剂盒进一步包括关于给予所述组合物的说明书。
 12. 根据权利要求 11 所述的药剂盒, 进一步包括包含 PDE5 抑制剂的药物组合物。
 13. 一种包含多个部分的药剂盒, 包括根据权利要求 7 至 10 中任一项所述的药物组合物。
 14. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的应用, 其中所述性功能障碍是男性性功能障碍。
 15. 根据权利要求 1 至 5 中任一项所述的应用, 其中所述性功能障碍是女性性功能障碍。

3- α -雄甾烷二醇在治疗性功能障碍中的应用、可选地与 5-HT_{1A} 激动剂联合应用

技术领域

本发明涉及男性和/或女性性功能障碍。本发明特别涉及 3- α -雄甾烷二醇按需要的应用，优选与 5-HT_{1A} 激动剂联合应用。所述 3- α -雄甾烷二醇和所述 5HT_{1a} 激动剂进一步优选与 5 型磷酸二酯酶（PDE5）抑制剂联合应用。

背景技术

男性性功能障碍（MSD）指男性性功能的各种紊乱或损伤，包括性欲抑制（或性欲不振，ISD）、勃起功能障碍（ED）或阳痿和早泄（PE，也称为快速射精、提前射精、或射精早发）和性快感缺乏。使用 PDE5 抑制剂如西地那非（sildenafil）、伐地那非（vardenafil）和他达拉非（tadalafil）可成功治疗 ED。目前对 PE 的成功疗法包括减少阴茎感觉的麻醉霜（如利多卡因、丙胺卡因及其组合）和 SSRI 抗抑郁剂，如帕罗西汀、氟西汀和舍曲林。但目前还没有已知的用于 ISD 的成功药物。

女性性功能障碍（FSD）是指性功能的各种紊乱或损伤，包括对性活动缺乏兴趣、在获得或保持性冲动上反复失败、充分唤起后不能获得性高潮。近期研究估计美国有 43% 的女性受到性功能障碍的困扰[1]。低性欲（22% 患病率）和性唤起问题（14% 患病率）属于女性性功能障碍的最常见类型。这些类型便于研究人员和临床医学家给出可用的定义和可普遍采纳的专业词汇。然而，认定这些疾

病（或障碍，disorder）彼此完全无关可能是不正确的。病例研究和流行病学研究都证明这些疾病可以交错存在并且可能是相互依赖的。在某些情况下，识别导致其他疾病的原发疾病（primary disorder）是可能的，但在许多情况下，这是不可能的。

US 6,242,436 B1 中描述了 3- α -雄甾烷二醇作为雄激素补充疗法（androgen repletion therapy）的替代品以及用于人类雄激素减少/耗尽相关的问题。所描述的该替代品的目的在于，通过给予 3- α -雄甾烷二醇补充双氢睾酮（DHT）的低于生理水平（subphysiological）的血清浓度。而且，根据 US 6,242,436 B1，减少雄激素减少/耗尽相关问题的作用机理在于补充（DHT）。雄激素耗尽可减少性冲动。然而，性冲动的减少经常不是由异常的雄激素浓度引起的。

为了治疗男性和/或女性性失调（或功能障碍），建议和采用了大量不同的疗法，获得了程度或大或小的成功。例如 WO 2005/107810 描述了睾酮和 5 型磷酸二酯酶（PDE5）抑制剂的应用，其中各组分必须相对性活动以一定的顺序和时间安排释放。虽然该疗法提供了有前景的结果，但认为所采用的时间安排在性活动的期望情境内不期望地过长。而且，WO 2005/107810 中描述的疗法有些复杂，因为依赖于活性成分的剂型，活性成分必须以一定的顺序和/或时间安排给予。对于不能非常精确地在正确的时间点服用正确的活性成分的人，治疗性功能障碍的目的可能不能达到或仅能部分地达到。

发明内容

本发明披露了给予 3- α -雄甾烷二醇可诱导患有 MSD 的男性和患有 FSD 的女性增加性冲动并且增加对性暗示的注意力。这些 3- α -雄甾烷二醇给药的对象冲动增加，而注意力与先前的生理雄激素浓度无关；给予 3- α -雄甾烷二醇同样将增加具有正常（即，生理）

或具有低于生理水平雄激素的男性和女性的性冲动和对性暗示的注意力。

本发明披露了在摄入活性成分和性活动之间的时间安排可通过应用 3- α -雄甾烷二醇（与舌下睾酮（sublingual testosterone）相比）而缩短。而且，在一种实施方式中，多种活性成分可以在同一时间点给予，因此将完全忘记服用或忘记及时服用某种成分的风险降至最低。获得的结果与 WO 2005/107810 中描述的化合物所获得的结果相当。这是令人惊讶的，因为与睾酮相比，3- α -雄甾烷二醇是一种弱得多的雄激素，而且因为 3- α -雄甾烷二醇被认为对不同的受体，GABA_A 受体有作用[2]（仍然与睾酮相比）。3- α -雄甾烷二醇相比睾酮的另一个优点是具有较低的男性化的副作用，并具有较低的癌风险，因为没有给予睾酮因此不会被还原为雌二醇。

具体实施方式

在第一种实施方式中，本发明提供 3- α -雄甾烷二醇在制备用于治疗性功能障碍的药物中的应用。术语性功能障碍指男性和/或女性性功能障碍。

3- α -雄甾烷二醇也称为 5 α -雄甾烷 3 α ,17 β -二醇，并且是一种睾酮代谢物。睾酮可以通过 5 α -还原酶转化为 5 α -双氢睾酮（DHT）。然后 DHT 进一步由 3 α -羟基类固醇脱氢酶（也称为 3-氧化环原酶和 3 α -羟基类固醇-氧化还原酶，以下称为 3 α -HSD 还原酶）转化为 3- α -雄甾烷二醇。从睾酮转化为 DHT 是单向的；DHT 转化为 3- α -雄甾烷二醇是双向的；3 α -HSD 氧化酶也可将 3- α -雄甾烷二醇转化为 DHT。3 α -HSD 还原酶/氧化酶平衡看起来是通过循环甾类激素，如睾酮、DHT 和 3- α -雄甾烷二醇以及雌激素、生长激素和压力相关的糖皮质激素而自动调节的[3]。存在 3 α -HSD 还原酶的三种人类同种

型，其中两种也存在于大脑中（ $h3\alpha$ -HSD2 和 3，也称为 AKR 1C2 和 AKR 1C3）。

根据本发明，游离 3- α -雄甾烷二醇的水平应优选峰值血浆水平为正常血清水平的至少 10 - 100 倍并优选 5 - 100 倍[4]（即，女性为 0.6-6 ng/l 且优选 0.3-6 ng/l 而男性为 2.2-22 ng/l 且优选 1.1-22 ng/l），峰值通常在给予 3- α -雄甾烷二醇后 1 至 60 分钟之间出现。

3- α -雄甾烷二醇优选以这样的剂型给予，其中在给予该剂型的受治疗者的血液循环中 3- α -雄甾烷二醇急剧并快速增加。因此本发明提供了一种应用，其中 3- α -雄甾烷二醇以舌下剂型的形式提供，例如包括环糊精作为载体的舌下剂型。合适的给药途径的另一个实例是颊-粘膜（bucco-mucosally）或鼻内给药，这也可通过使用环糊精剂型或其他常用的赋形剂、稀释剂等实现。剂型的典型实例以羟丙基- β 环糊精给出，但其他的 β 环糊精和其他常用的赋形剂、稀释剂等也在用于制备包括 3- α -雄甾烷二醇的剂型的领域的技术范围内，该剂型基本在一个短爆发期之内释放所有的 3- α -雄甾烷二醇。所述爆发期通常是在给予后的短时间间隔内（例如在 60 - 120 秒内，更优选在 60 秒内），导致约 1 - 60 分钟后血液中 3- α -雄甾烷二醇达到峰值水平，并从使用时间起持续至少 180 分钟。

循环中 3- α -雄甾烷二醇由 SHBG（甾类激素结合球蛋白）和白蛋白结合。重要的是，如在本发明中所限定的 3- α -雄甾烷二醇的峰值血浆水平是以游离的 3- α -雄甾烷二醇表示和计算的，游离的 3- α -雄甾烷二醇正是没有被白蛋白和 SHBG 结合的一部分。因此，给予的 3- α -雄甾烷二醇的剂量应足够高以便饱和白蛋白和 SHBG（即，3- α -雄甾烷二醇的浓度必须足够高从而克服 3- α -雄甾烷二醇被 SHBG 或白蛋白完全结合），或者必须设计另一种方式避免结合白蛋白或 SHBG，如使用针对 SHBG 上的 3- α -雄甾烷二醇结合位点的竞争物（competitor）。

与基于 3- α -雄甾烷二醇的其他性功能障碍疗法相比,这里所述的应用(和方法)旨在暂时增加治疗对象体内的 3- α -雄甾烷二醇的水平。其他方法旨在恢复/替代/补充 3- α -雄甾烷二醇水平(或其代谢物,如 DHT)到如正常受治疗者体内测定的正常(即生理)水平。在优选的实施方式中,应用 3- α -雄甾烷二醇,使得在所给药的受治疗者的血液循环内获得 3- α -雄甾烷二醇的短时间的持续(几个小时)超生理峰值。

在第二种实施方式中,本发明提供了 3- α -雄甾烷二醇和另一种化合物的有效组合,即本发明提供了 3- α -雄甾烷二醇和 5-HT_{1A} 激动剂在制备用于治疗男性和/或女性性功能障碍的药物中的应用。在一种优选的实施方式中,所述 3- α -雄甾烷二醇和所述 5-HT_{1A} 激动剂基本上同时释放。

优选地,所用的 5-HT_{1A} 激动剂对 5-HT_{1A} 受体的选择性优先于其他 5-HT 受体和 α -肾上腺素受体和多巴胺受体。5-HT_{1A} 激动剂的非限制性实例是 8-OH-DPAT、阿奈螺酮(Alnespirone)、AP-521、布斯帕(Buspar)、丁螺环酮(Buspirone)、二丙基-5-CT(Dipropyl-5-CT)、DU-125530、E6265、艾巴佐坦(Ebalzotan)、依他匹隆(Eptapirone)、氟辛克生(Flesinoxan)、氟班色林(Flibanserin)、吉哌隆(Gepirone)、伊沙匹隆(Ipsapirone)、来索吡琼(Lesopitron)、LY293284、LY301317、MKC242、R(+)-UH-301、瑞匹诺坦(Ropinotan)、SR57746A、舒奈吡琼(Sunepitron)、SUN-N4057、坦度螺酮(Tandospirone)、U-92016A、乌拉地尔(Urapidil)、VML-670、扎螺酮(Zalospirone)或齐拉西酮(Zaprasidone)。

如上面所述,与当前治疗相关的一个问题是活性成分的摄入与性活动之间的长时间延迟。利用本发明的 3- α -雄甾烷二醇的实施方式,时间延迟从约 4 小时缩短到约 1 小时。这导致约 3 小时的缩短。

对于技术人员而言清楚的是，多种活性成分优选被给予/释放，以便它们的峰值效果（即，它们的活性）至少部分重叠/一致，并优选完全重叠。对于睾酮和 3- α -雄甾烷二醇，峰值效果意味着对性欲刺激的注意力和性冲动的最大限度的增强。对于 5-HT_{1A} 激动剂，这意味着最大限度的行为去抑制（behavioural disinhibition）。该目标可通过应用不同方法而达到。下面提供一个非限制性实例。

在一个优选实施方式中，所述 3- α -雄甾烷二醇和所述 5-HT_{1A} 激动剂基本上同时释放。术语“基本上同时”应理解为是指优选 3- α -雄甾烷二醇和 5-HT_{1A} 激动剂在受治疗者体内互相间隔 30 分钟、优选 25 - 30 分钟、更优选 20 - 25 分钟、甚至更优选 15 - 20 或 10 - 15 分钟内达到它们的峰值血清水平，最优选这两种化合物互相间隔 0 至 10 分钟内在受治疗者体内释放。

如上所述，为了实现 3- α -雄甾烷二醇和 5-HT_{1A} 激动剂的最优效果，所期望的是两种化合物的峰值效果同时发生。然而，即使峰值效果仅部分重叠，这也会导致所需的效果（例如，治疗 FSD）。3- α -雄甾烷二醇的生效，有约 1-60 分钟的时间滞后（口服给予 3- α -雄甾烷二醇可更加延长该时间滞后），且 3- α -雄甾烷二醇的效果持续约 3 小时。不同 5-HT_{1A} 激动剂在不同时间达到它们的峰值血浆浓度，但技术人员应当明了的是，如果给予 3- α -雄甾烷二醇和 5HT_{1A} 受体激动剂使得这两种物质的峰值浓度同时发生，则 3- α -雄甾烷二醇和不同 5HT_{1A} 受体激动剂的给予时间可以不同。通过基本上同时释放 3- α -雄甾烷二醇和 5-HT_{1A} 激动剂，它们的效果至少部分同时发生。技术人员应该明了，3- α -雄甾烷二醇和 5-HT_{1A} 激动剂可制成制剂使得它们的释放被延迟。例如，活性成分提供有或包裹着包衣，其 2 小时后溶解。在该情形中，活性成分必须在性活动前 2-3 小时服用。其他变化可由技术人员容易地实现并在本发明的范围内。

在另一种实施方式中,本发明提供了 3- α -雄甾烷二醇、5-HT1A 激动剂和 5 型磷酸二酯酶 (PDE5) 抑制剂在制备用于治疗性功能障碍的药物中的应用。

多种 PDE5 抑制剂可用。PDE5 抑制剂的一个实例是盐酸伐地那非,其在化学上表示为 1-[[3-(1,4-二氢-5-甲基-4-氧代-7-丙基咪唑[5,1-*f*][1,2,4]三嗪-2-基)-4-乙氧基苯基]磺酰基]-4-乙基-哌嗪单盐酸盐

(piperazine, 1-[[3-(1,4-dihydro-5-methyl-4-oxo-7-propylimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]-4-ethyl-, monohydrochloride)。除了活性成分,盐酸伐地那非,每片包含微晶纤维素、交联聚维酮(交联聚乙烯吡咯烷酮)、胶态二氧化硅、硬脂酸镁、羟丙基甲基纤维素、聚乙二醇、二氧化钛、黄色氧化铁、和红色氧化铁。另一个实例给出了柠檬酸西地那非,其在化学上表示为 1-[[3-(6,7-二氢-1-甲基-7-氧代-3-丙基-1*H* 吡唑[4,3-*d*]嘧啶-5-基)-4-乙氧基苯基]磺酰基]-4-甲基哌嗪柠檬酸盐 (1-[[3-(6,7-dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1*H*pyrazolo[4,3-*d*]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]-4-methylpiperazine)。除了活性成分,柠檬酸西地那非,每片包含以下成分:微晶纤维素、无水磷酸氢钙、交联羧甲基纤维素钠、硬脂酸镁、羟丙基甲基纤维素、二氧化钛、乳糖、甘油醋酸酯、和 FD & C 蓝色 #2 铝色淀。另一个实例给出他达拉非,其在化学上表示为 (6*R*,12*aR*)-6-(1,3-苯并二氧-5-基)-2,3,6,7,12,12*a*-六氢-2-甲基-,吡嗪[1',2':1,6]吡啶并[3,4-*b*]吡啶-1,4-二酮

(pyrazino[1',2':1,6]pyrido[3,4-*b*]indole-1,4-dione, 6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2,3,6,7,12,12*a*-hexahydro-2-methyl-, (6*R*,12*aR*)-)。除了活性成分,他达拉非,每片还含以下成分:交联羧甲基纤维素钠、羟丙基甲基纤维素、氧化铁、乳糖一水合物、硬脂酸镁、微晶纤维素、十二烷基硫酸钠、滑石、二氧化钛、和甘油醋酸酯。

PDE5 抑制剂的数目还在增加,且其他非限制性实例是 E-4021、E-8010、E-4010、AWD-12-217 (苯氮嘌呤酮 (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 或 KS-505a 或在 WO 96/26940 中披露的化合物。

技术人员明了的是,给予/释放活性成分优选使它们的峰值效果(即,它们的活性)至少部分重叠/一致,并优选完全重叠。对于睾酮和 3- α -雄甾烷二醇,峰值效果意味着对性欲刺激的注意力和性冲动的最大限度的增加。对于 PDE5 抑制剂,峰值效果是植物性神经系统的 NANC (非肾上腺素能非胆碱能) 路径的活性的最大限度的增加,而对于 5-HT_{1A} 激动剂,这意味着最大限度的行为去抑制。该目标可通过应用不同方法实现。提供一个非限制性实例。

在一个优选实施方式中,本发明提供了 3- α -雄甾烷二醇、5-HT_{1A} 激动剂和 PDE5 抑制剂在制备用于治疗性功能障碍的药物中的应用,其中所述 3- α -雄甾烷二醇、所述 5-HT_{1A} 激动剂和所述 PDE5 抑制剂基本上同时释放。

而且,很清楚不同组分的效果(即,活性)至少部分重叠并优选完全重叠。这是通过基本上同时释放活性成分达到。这样的释放模式可通过使用不同方法得到。优选地,活性成分,3- α -雄甾烷二醇、5-HT_{1A} 激动剂以及 PDE5 抑制剂配制成使它们在给药后立即释放他们的活性成分。在该情形中,所有活性成分可同时给药/服用。在另一个实例中,3- α -雄甾烷二醇、5-HT_{1A} 激动剂以及 PDE5 抑制剂配制成使他们的活性成分在约 1 小时后释放。在该情形中,活性成分在性活动前约 1-2 小时服用。技术人员清楚的是,依赖于活性成分所使用的剂型,对于给药的多种变化是可能的。

这里提到的性功能障碍包括男性和/或女性性功能障碍。男性性功能障碍包括性欲抑制 (ISD)、勃起功能障碍 (ED) 和早泄 (PE)。提到的女性性功能障碍包括性欲减退 (HSDD)、女性性唤起障碍 (FSAD) 和女性性高潮障碍 (FOD)。

关于 5-HT_{1A} 激动剂的实施方式优选用来治疗女性性功能障碍, 即通过去抑制大脑的性行为抑制而改善主观性唤起 (女性性唤起障碍) 并对患有女性性唤起障碍的女性特别有效。

对于本发明, 所选择的给药途径为侵入性最小的那些 (例如, 口服、颊-粘膜或鼻内)。对性行为的冲动应当不会受到侵入性给药方式的负面影响。

这里描述的应用可替换地被设计成如下:

(i) 3- α -雄甾烷二醇和 5-HT_{1a} 激动剂用于治疗性功能障碍的方法中; 或

(ii) 3- α -雄甾烷二醇、5-HT_{1a} 激动剂和 PDE5 抑制剂用于治疗性功能障碍的方法中。

在一个优选的实施方式中, 本发明提供了 3- α -雄甾烷二醇和 5-HT_{1a} 激动剂 (且可选地还有 PDE5 抑制剂) 在制备用于治疗女性性功能障碍的药物中的应用。在另一个优选的实施方式中, 本发明提供了 3- α -雄甾烷二醇和 5-HT_{1a} 激动剂 (且可选地还有 PDE5 抑制剂) 在制备用于治疗男性性功能障碍的药物中的应用。

本发明还提供了包括 3- α -雄甾烷二醇的药物组合物。

3- α -雄甾烷二醇优选以舌下剂型的形式提供, 例如包括环糊精作为载体的舌下剂型。合适的给药途径的另一个实例是颊-粘膜或鼻

内,这也可使用环糊精剂型或其他有用的赋形剂、稀释剂等来实现。在优选的实施方式中,将药物设计为用于舌下给药,例如所述组合物包括环糊精,如羟丙基- β 环糊精。所制备的 3- α -雄甾烷二醇样品的典型非限制性实例(0.1-0.5 mg 的 3- α -雄甾烷二醇)由 0.1-0.5 mg 的 3- α -雄甾烷二醇、5 mg 羟丙基- β 环糊精(载体)、5 mg 乙醇、和 5 ml 水组成,但每种物质的量可更高或更低。

在另一种实施方式中,本发明提供了一种药物组合物,其包括 3- α -雄甾烷二醇和 5-HT1a 激动剂。包括 5-HT1a 激动剂的药物组合物可根据所用的 5-HT1a 激动剂的类型而改变剂量。而且其剂量可随患者体重改变,并优选由医生确定。

在一个优选的实施方式中,本发明提供了一种包括 3- α -雄甾烷二醇和 5-HT1a 激动剂的药物组合物,其中所述组合物被设计成基本上同时释放所述 3- α -雄甾烷二醇和所述 5-HT1a 激动剂。该药物组合物设计长使 3- α -雄甾烷二醇和 5-HT1a 激动剂在给予后(直接)释放,或使 3- α -雄甾烷二醇和 5-HT1a 激动剂在经过一定时间后(例如 2 小时)释放。这取决于两种成分所采用的剂型。

在又一个实施方式中,本发明提供了一种药物组合物,包括 3- α -雄甾烷二醇、5-HT1A 激动剂和 PDE5 抑制剂。包括 PDE5 抑制剂的药物组合物优选包括至少 25 mg 西地那非(或 5 mg 伐地那非、或 5 mg 他达拉非)和至多 100 mg 西地那非(或 20 mg 伐地那非、或 20 mg 他达拉非),或相当剂量的其他 PDE5 抑制剂。相比基于两种活性成分的治疗,使用至少 3 种不同活性成分的优点是单别组分的使用量减少。

在一个优选实施方式中,本发明提供了一种包括 3- α -雄甾烷二醇、5-HT1A 激动剂和 PDE5 抑制剂的药物组合物,其中所述组合物被设计成基本上同时释放所述 3- α -雄甾烷二醇、所述 5-HT1A 激

动剂和所述 PDE5 抑制剂。各成分被配制(例如,直接/立即或延迟)以便活性成分可同时服用,且因此这样的方法可减小忘记及时服用活性成分的机会。

活性成分(例如 3- α -雄甾烷二醇和/或 5-HT1a 激动剂和/或 PDE5 抑制剂)可以以合适的形式提供,如片剂、胶囊、多颗粒(multi-particulate)、凝胶、膜剂、溶液或悬浮液形式,并可包括稀释剂和/或赋形剂和/或粘合剂和/或崩解剂和/或润滑剂和/或着色剂。而且可采用不同类型的释放模式,如直接释放或延迟释放。

由于不同活性成分的效果必须至少部分重合,并优选完全重合,本发明优选还提供关于给药的说明书。因此,本发明还提供了包含多个部分的药剂盒(kit of parts),其包括至少一种包括 3- α -雄甾烷二醇的药物组合物、和至少一种包括 5-HT1a 激动剂的组合物、其中所述药剂盒进一步包括关于给予所述组合物的说明书。在又一个实施方式中,本发明也提供了包含多个部分的药剂盒,其包括至少一种包括 3- α -雄甾烷二醇的药物组合物、至少一种包括 5-HT1A 激动剂的组合物和至少一种包括 PDE5 抑制剂的组合物,其中所述药剂盒进一步包括关于给予所述组合物的说明书。

本发明还提供了包含多个部分的药剂盒,其包括这里所述的药物组合物,即包括 3- α -雄甾烷二醇和 5-HT1a 激动剂,以及可选地 PDE5 抑制剂的药物组合物。

为了进一步增强本发明的包含多个部分的药剂盒的效果,所述药剂盒可进一步包括认知干预和刺激的方式。这些信息可以提供在任何数据载体(纸张、CD、DVD)上,被动或交互式地,或可以链接到至少部分被设计成用于所述认知刺激目的的网站。有时优选下意识地,如潜意识地提供所述认知刺激性信息。

这里所述的活性成分的组合可进一步伴随以其他合适的活性成分。

本发明进一步提供了一种通过向患有性功能障碍的男性或女性提供有效量的 3- α -雄甾烷二醇和 5-HT_{1A} 激动剂(和可选地 PDE5 抑制剂)的组合治疗患性功能障碍的男性和女性的方法。

本发明将通过以下非限制性实例更详细地进行说明。

实验部分

实验 1 FSD 中 3- α -雄甾烷二醇和氟辛克生 (flesinoxan)

组合给予 3- α -雄甾烷二醇和 5-HT_{1A} 受体激动剂 - 氟辛克生, 对患 FSD 的女性响应于色情电影片段的 VPA 效果。

在双盲随机分配安慰剂对照交叉设计中, 一组 16 名患女性性功能障碍 (FSD) 的女性将在 4 个隔开的实验日接受以下治疗:

1. 3- α -雄甾烷二醇 (0.1 mg) 和氟辛克生 (1 mg)
2. 仅 3- α -雄甾烷二醇 (0.1 mg)
3. 仅氟辛克生 (1 mg)
4. 安慰剂。

在给药后直接、和给药后 1 小时, 测量响应于中性和色情电影片段的阴道搏动振幅。4 个实验日间隔 (至少) 3 天的时间。关于所有的给药, 受治疗者将接受一种由氟辛克生或安慰剂构成的胶囊, 和一种具有 3- α -雄甾烷二醇或安慰剂的液体制剂。胶囊和液体

制剂在测试前 1 小时同时服用。舌下 3- α -雄甾烷二醇和氟辛克生的效果重叠，这是由于它们的时间滞后类似（0-1 小时）。

实验 2 FSD 中 3- α -雄甾烷二醇、氟辛克生和西地那非

组合给予 3- α -雄甾烷二醇、5-HT_{1A} 受体激动剂 - 氟辛克生、以及 PDE5 抑制剂 - 西地那非，对患 FSD 的女性响应于色情电影片段的 VPA 效果。

在双盲随机分配安慰剂对照交叉设计中，一组 16 名患女性性功能障碍（FSD）的女性将在 6 个隔开的实验日接受以下治疗：

1. 3- α -雄甾烷二醇（0.1 mg）和氟辛克生（1 mg）和西地那非（10 mg）
2. 3- α -雄甾烷二醇（0.1 mg）和氟辛克生（1 mg）
3. 氟辛克生（1 mg）和西地那非（10 mg）
4. 仅 3- α -雄甾烷二醇（0.1 mg）
5. 仅氟辛克生（1 mg）
6. 安慰剂。

在给药后直接、和给药后 1 小时，测量响应于中性和色情电影片段的阴道搏动振幅。6 个实验日间隔（至少）3 天的时间。关于所有的给药，受治疗者将接受一种由氟辛克生、或西地那非、或西地那非和氟辛克生或安慰剂构成的胶囊，和一种具有 3- α -雄甾烷二醇或安慰剂的液体制剂。胶囊和液体制剂在测试前 1 小时同时服用。舌下 3- α -雄甾烷二醇和氟辛克生的效果将重叠，这是由于它们的时

间滞后类似 (0-1 小时), 并将与高西地那非血清浓度 (西地那非的 T_{max} 为 30 - 120 分钟; $T_{1/2}$ = 3.5 小时) 重叠。

在实验 1-2 的实验期间, 受治疗者必须插入卫生棉条状 (tampon-shaped) 阴道探针 (光体积描记器) 以测量 VPA。然后, 受治疗者将观看 10 分钟中性片段, 然后 5 分钟色情电影片段。在这些基线测量 (baseline measurement) 后, 受治疗者接受上述四种药物组合中的一种。给药后, 播放另一组中性 (5 分钟) 和色情 (5 分钟) 电影片段。然后抽出阴道探针。在 4 小时后, 再一次进行响应于中性 (5 分钟) 和色情 (5 分钟) 电影片段的 VPA 测量。在整个实验日内监测血压 (仰卧和站立)、心率、呼吸速率、和体温。

在实验期以前要进行筛选访问 (screening visit)。在筛选访问中, 受治疗对象将被 Almere 的 Flevo 医院妇科医生会见和检查以便诊断 FSD 并判断是否适于参与研究。受治疗者将被要求填写调查问卷; 女性性功能指数 (FSFI)。将筛选受治疗对象以排除怀孕或哺乳、阴道感染、阴道和/或外阴大手术、未发现的主要妇科病或不清楚的妇科问题。测量体重、身高、血压 (仰卧和站立)。测量心血管状况并检查 ECG 是否有重大异常。

实验 3 MSD 中 3- α -雄甾烷二醇和氟辛克生

组合给予 3- α -雄甾烷二醇和 5-HT_{1A} 受体激动剂 - 氟辛克生对患 MSD 的男性响应于色情电影片段的男性性功能的功效

在双盲随机分配安慰剂对照交叉设计中, 一组 16 名患男性性功能障碍 (MSD) 的男性将在 4 个隔开的实验日接受以下治疗:

1. 3- α -雄甾烷二醇 (0.5 mg) 和氟辛克生 (1 mg)

2. 仅 3- α -雄甾烷二醇 (0.5 mg)

3. 仅氟辛克生 (1 mg)

4. 安慰剂。

在给药后直接, 和给药后 1 小时, 测量响应于中性和色情电影视听刺激 (VSTR) 的阴茎膨大和坚硬度, 然后直接测量震动触觉刺激射精潜伏时间和射精后勃起持续时间。4 个实验日将间隔 (至少) 3 天时间。关于所有的给药, 受治疗者将接受一种由氟辛克生或安慰剂构成的胶囊, 和一种具有 3- α -雄甾烷二醇或安慰剂的液体制剂。胶囊和液体制剂在测试前 1 小时同时摄取。舌下 3- α -雄甾烷二醇与氟辛克生的效果将重叠, 这是由于它们的时间滞后类似 (0-1 小时)。

排除有内分泌、神经或精神病和/或治疗史的受治疗对象。进行标准血液化学和血液学测试。参试者被要求不能在实验的当天和前一天晚上使用酒精或精神药物。血经 (月经) 期间, 受治疗者不能测试。

实验 4 MSD 中 3- α -雄甾烷二醇、氟辛克生和西地那非

组合给予 3- α -雄甾烷二醇、5-HT_{1A} 受体激动剂 - 氟辛克生、以及 PDE5 抑制剂 - 西地那非, 对患 MSD 的男性响应于色情电影片段的男性性功能的效果。

在双盲随机分配安慰剂对照交叉设计中, 一组 16 名患男性性功能障碍 (MSD) 的男性将在 6 个隔开的实验日接受以下治疗:

1. 3- α -雄甾烷二醇 (0.5 mg) 和氟辛克生 (1 mg) 和西地那非 (10 mg)

2. 3- α -雄甾烷二醇 (0.5 mg) 和氟辛克生 (1 mg)
3. 氟辛克生 (1 mg) 和西地那非 (10 mg)
4. 仅 3- α -雄甾烷二醇 (0.5 mg)
5. 仅氟辛克生 (1 mg)
6. 安慰剂。

在给药后直接, 和给药后 1 小时, 测量响应于中性和色情电影视听刺激 (VSTR) 的阴茎膨大和坚硬度, 然后直接测量震动触觉刺激射精潜伏时间和射精后勃起持续时间。6 个实验日将间隔 (至少) 3 天时间。关于所有的给药, 受治疗对象将接受一种由氟辛克生、或西地那非、或西地那非和氟辛克生或安慰剂构成的胶囊, 和一种具有 3- α -雄甾烷二醇或安慰剂的液体制剂。胶囊和液体制剂在测试前 1 小时同时服用。舌下 3- α -雄甾烷二醇与氟辛克生的效果将重叠, 这是由于它们的时间滞后类似 (0-1 小时), 并将与高西地那非血清浓度 (西地那非 T_{max} 为 30 - 120 分钟; $T_{1/2}$ 为 3.5 小时) 重叠。

在实验 3 - 4 之前要进行筛选访问。在筛选访问中, 受治疗对象将被 Almere 的 Flevo 医院妇科医生会见和检查以便诊断 MSD 并判断是否适于参与研究。受治疗者将被要求填写调查问卷; 国际勃起功能指数问卷 (IIEF)。测量体重、身高、血压 (仰卧和站立)。测量心血管状况并检查 ECG 是否有重大异常。参试者被要求不能在实验当天和前一天晚上使用酒精或精神药物。

实验 5 动物模型 FSD

组合给予 3- α -雄甾烷二醇、PDE5 抑制剂和/或 5-HT_{1A} 受体激动剂对雌性性功能的效果。

研究单独或组合给予 3- α -雄甾烷二醇、西地那非和氟辛克生对大鼠雌性性行为的影响。特别地，在注射并与单只性活跃雄性大鼠放置在一起后 3 小时期间内，记录雌性大鼠邀配行为 (proceptive behaviour) (引诱、交相感应、嗅闻) 和受配行为 (receptive behaviour) (性行为 (lordosis))。

以单盲随机分配安慰剂对照交叉设计的方式，对一组 32 只健康、性活跃成年的雌性大鼠进行实验。雌性和雄性大鼠应在其 (第一个) 测试日前分开养两周。所有药物和安慰剂应通过单次腹膜内注射给予。药物剂量是基于文献确定的。各个大鼠接受不超过两次的治疗，其间隔一周。

实验 6 动物模型 MSD

组合给予 3- α -雄甾烷二醇、PDE5 抑制剂和/或 5-HT_{1A} 受体激动剂对雄性性功能的效果。

研究单独或结合给予 3- α -雄甾烷二醇、西地那非和氟辛克生对大鼠雄性性行为的影响。特别地，在注射并与单只性活跃雄性大鼠放置后 3 小时期间内，记录雄性大鼠骑上潜伏期、骑上频率、插入潜伏期、插入频率、射精潜伏期和射精后间隔期。

以单盲随机分配安慰剂对照交叉设计的方式，对一组 32 只健康、性活跃成年的雄性大鼠进行实验。雌性和雄性大鼠应在其 (第一个) 测试日前分开养两周。所有药物和安慰剂应通过单次腹膜内注射给予。药物剂量是基于文献确定的。各个大鼠接受不超过两次的治疗，其间隔一周。

参考文献

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.