

[19] 中华人民共和国国家知识产权局



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 200480009614.0

[51] Int. Cl.

A61K 31/5575 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/18 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61P 15/10 (2006.01)

[43] 公开日 2006 年 5 月 10 日

[11] 公开号 CN 1771041A

[22] 申请日 2004.3.18

[21] 申请号 200480009614.0

[30] 优先权

[32] 2003.3.21 [33] US [31] 60/456,597

[86] 国际申请 PCT/US2004/008222 2004.3.18

[87] 国际公布 WO2004/084908 英 2004.10.7

[85] 进入国家阶段日期 2005.10.10

[71] 申请人 尼克美制药控股有限公司

地址 美国新泽西州

[72] 发明人 林桂亭 Y.·约瑟夫·莫 吕明启
郭应禄

[74] 专利代理机构 隆天国际知识产权代理有限公司
代理人 高龙鑫 颜 薇

权利要求书 5 页 说明书 38 页 附图 2 页

[54] 发明名称

治疗勃起功能障碍的前列腺素组合物

[57] 摘要

本发明提供了用于治疗与糖尿病、前列腺切除术、膀胱前列腺切除术、根治性膀胱切除术、直肠经腹会阴联合切除术、冷冻治疗或放射治疗相关性神经疾病有关的勃起功能障碍的组合物和方法。

1. 一种组合物，其包括：

占组合物总重量 0.001wt%-1wt%的血管活性前列腺素，所述血管活性前列腺素选自前列腺素 E₁、前列腺素 E₂、它们的药学可接受盐、它们的低级烷基酯以及这些物质的混合物；

聚合物载体，其选自医药级别的硅树脂弹性体、可生物降解的聚合物和剪切变稀的聚合物增稠剂；

亲脂性成分，其选自 C₁-C₈ 脂肪醇、C₈-C₃₀ 脂肪酯、液态多元醇及它们的混合物；

水；以及

缓冲液，该缓冲液使所述组合物的 pH 值缓冲至约 3-约 7.4 的范围。
2. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中，血管活性前列腺素为占组合物总重量 0.05wt-1wt%的前列腺素 E₁。
3. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中，所述聚合物载体为室温下可流动的可生物降解的聚合物。
4. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中，所述聚合物载体为选自聚交酯、丙交酯乙交酯共聚物、聚原酸酯、聚磷腈、聚酞和聚磷酸酯的可生物降解的聚合物。
5. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中，所述聚合物载体为可生物降解的聚合物，其为选自丙交酯乙交酯共聚物-聚乙二醇-丙交酯乙交酯共聚物的共聚物、聚交酯-聚乙二醇-聚交酯的共聚物、聚乙二醇-丙交酯乙交酯共聚物-聚乙二醇的共聚物以及聚乙二醇-聚交酯-聚乙二醇的共聚物的可生物降解的三嵌段共聚物。
6. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中，所述聚合物载体为选自剪切变稀的多糖胶和剪切变稀的聚丙烯酸聚合物的剪切变稀的聚合物增稠剂。
7. 根据权利要求 1 所述的组合物，其中，液态多元醇为选自聚乙二醇 200、聚乙二醇 400 和聚乙二醇 600 的聚乙二醇。
8. 根据权利要求 1 所述的组合物，其进一步包括促渗剂，所述促渗剂选自 (N-取代的氨基)-链烷酸烷基酯、2-(N, N-二取代的氨基)-链烷酸烷基酯、(N-取代的氨基)-链烷醇链烷酸酯、(N, N-二取代的氨基)-链烷醇链烷酸

酯、它们的可药用盐及上述物质的混合物。

9. 根据权利要求 1 所述的组合物, 其进一步包括乳化剂。

10. 根据权利要求 1 所述的组合物, 其进一步包括芳香剂。

11. 根据权利要求 1 所述的组合物, 其进一步包括局部用麻醉剂。

5 12. 一种促进保留神经的根治性耻骨后前列腺切除术后患者恢复自主性勃起功能的方法, 其包括给所需治疗的患者在术后第一年内阴茎口施用一种局部用组合物, 该组合物包括组合物总重量的 0.001%-1wt% 的血管活性前列腺素、剪切变稀的聚合物增稠剂、亲脂性成份、水和缓冲液; 其中所述血管前列腺素选自前列腺素 E_1 、前列腺素 E_2 、它们的药学可接受的盐、它们的低级烷基酯以及这些物质的混合物; 所述剪切变稀的聚合物增稠剂选自剪切变稀的多糖胶和剪切变稀的聚丙烯酸聚合物; 所述亲脂性成分选自 C_1 - C_8 脂肪醇、 C_8 - C_{30} 脂肪酯, 液态多元醇及其混合物; 所述缓冲液使组合物的 pH 值被缓冲在约 3 至约 7.4 的范围内; 根据周期性施用制剂的治疗方案连续施用局部用组合物。

13. 根据权利要求 12 所述的方法, 其中, 所述组合物进一步包括促渗剂, 15 所述促渗剂选自 (N-取代的氨基)-链烷酸烷基酯、2-(N, N-二取代的氨基)-链烷酸烷基酯、(N-取代氨基)-链烷醇链烷酸酯、(N, N-二取代氨基)-链烷醇链烷酸酯、它们的可药用盐及上述物质的混合物。

14. 根据权利要求 12 所述的方法, 其进一步包括将药物储库置于与海绵体神经相接触的溶液流动相通的部位, 其中所述药物储库包括占组合物总重量 20 0.001wt%-1wt% 的血管活性前列腺素和聚合物载体; 所述血管活性前列腺素选自前列腺素 E_1 、前列腺素 E_2 、它们的药学可接受盐、它们的低级烷基酯以及这些物质的混合物; 所述聚合物载体选自医药级别的硅树脂弹性体和可生物降解的聚合物。

15. 根据权利要求 14 所述的方法, 其中, 所述药物储库在进行前列腺切除术时被放置。 25

16. 根据权利要求 12 所述的方法, 其中, 所述血管活性前列腺素为组合物总重量的 0.05wt-1wt% 的前列腺素 E_1 。

17. 根据权利要求 14 所述的方法, 其中, 所述聚合物载体为选自聚交酯、丙交酯乙交酯共聚物、聚原酸酯、聚磷腈、聚酐和聚磷酸酯的可生物降解的聚合 30 物。

18. 根据权利要求 14 所述的方法, 其中, 所述聚合物载体为可生物降解的聚合物, 其为选自丙交酯乙交酯共聚物-聚乙二醇-丙交酯乙交酯共聚物的共聚物、聚交酯-聚乙二醇-聚交酯的共聚物、聚乙二醇-丙交酯乙交酯共聚物-聚乙二醇的共聚物以及聚乙二醇-聚交酯-聚乙二醇的共聚物的可生物降解的
5 三嵌段共聚物。

19. 根据权利要求 14 所述的方法, 其中, 所述聚合物载体为室温下可流动的可生物降解的聚合物。

20. 根据权利要求 14 所述的方法, 其中, 与海绵体神经相接触的溶液至少包括 $1\ \mu\text{mol}$ 的前列腺素 E_1 。

10 21. 根据权利要求 14 所述的方法, 其中, 与海绵体神经相接触的溶液包括约 $1\ \mu\text{mol}$ 至约 $30\ \mu\text{mol}$ 的前列腺素 E_1 。

22. 一种促进一氧化氮合酶正调节的骨盆神经节神经细胞上生长神经突的方法, 其包括将神经细胞的一部分与溶液相接触, 该溶液包括组合物总重量的约 $1\ \mu\text{mol}$ 至约 $100\ \mu\text{mol}$ 的血管活性前列腺素, 该血管前列腺素选自前列腺
15 素 E_1 、前列腺素 E_2 、它们的药学可接受的盐、它们的低级烷基酯以及这些物质的混合物。

23. 根据权利要求 22 所述的方法, 其中与一氧化氮合酶正调节的神经细胞相接触的溶液是与组合物流动相通的, 该组合物包含组合物总重量的 0.001%-1wt%的血管活性前列腺素和聚合物载体; 所述血管前列腺素选自前列腺
20 素 E_1 、它的药学可接受的盐、它的低级烷基酯以及这些物质的混合物; 所述聚合物载体选自医药级别的硅树脂弹性体、可生物降解的聚合物和剪切变稀的聚合物增稠剂。

24. 根据权利要求 23 所述的方法, 其中, 所述聚合物载体为选自剪切变稀的多糖胶和剪切变稀的聚丙烯酸聚合物的剪切变稀的聚合物增稠剂。

25 25. 一种促进保留神经的根治性耻骨后前列腺切除术后使需要治疗的患者的自主性勃起功能恢复的方法, 其包括阴茎口施用一种局部用组合物, 该组合物包括占组合物总重量 0.001wt%-1wt%的血管活性前列腺素, 所述血管活性前列腺素选自前列腺素 E_1 、前列腺素 E_2 、它们的药学可接受盐、它们的低级烷基酯以及这些物质的混合物;

30 剪切变稀的聚合物增稠剂, 其选自剪切变稀的多糖胶和剪切变稀的聚丙烯

酸聚合物;

亲脂性成分, 其选自 C_1 - C_8 脂肪醇、 C_8 - C_{30} 脂肪酯、液态多元醇及它们的混合物;

水; 和

5 促渗剂, 其选自 (N-取代的氨基)-链烷酸烷基酯、2-(N, N-二取代的氨基)-链烷酸烷基酯、(N-取代氨基)-链烷醇链烷酸酯、(N, N-二取代氨基)-链烷醇链烷酸酯、它们的药学可接受盐及上述物质的混合物; 以及

缓冲液, 该缓冲液使所述组合物的 pH 值缓冲至约 3-约 7.4 的范围;

在术后第一年内, 根据周期性施用制剂的治疗方案连续施用该局部用组合
10 物。

26. 一种恢复患者海绵体神经功能的方法, 其包括将权利要求 1 的组合物沉积在与海绵体神经细胞流动相通的部位, 组合物的量足以使前列腺素 E_1 在与海绵体神经细胞的神经元细胞体、轴突或轴突末端相接触的溶液中至少约 3 天保持为至少 $1 \mu\text{mol}$ 的浓度。

15 27. 一种恢复患者海绵体神经功能的方法, 其包括将权利要求 1 的组合物沉积在与海绵体神经细胞流动相通的部位, 组合物的量足以使前列腺素 E_1 在与海绵体神经细胞的神经元细胞体、轴突或轴突末端相接触的溶液中的浓度至少约 3 天保持为约 $10 \mu\text{mol}$ 至约 $30 \mu\text{mol}$ 。

28. 根据权利要求 26 所述的方法, 其中, 所述海绵体神经细胞是由一氧化
20 氮合酶正调节的。

29. 根据权利要求 27 所述的方法, 其中, 所述聚合物载体为剪切变稀的聚合物增稠剂, 所述部位为舟状窝。

30. 根据权利要求 29 所述的方法, 其中, 组合物进一步包括促渗剂, 该促渗剂选自 (N-取代的氨基)-链烷酸烷基酯、2-(N, N-二取代的氨基)-链
25 烷酸烷基酯、(N-取代氨基)-链烷醇链烷酸酯、(N, N-二取代氨基)-链烷醇链烷酸酯、它们的药学可接受盐及上述物质的混合物。

31. 权利要求 1-11 中任意一项所述的组合物在制备治疗与神经疾病有关的勃起功能障碍的药物中的应用。

32. 根据权利要求 31 所述的方法, 其中, 所述神经疾病为糖尿病神经病。

30 33. 权利要求 1-11 中任意一项所述的组合物在制备治疗与前列腺切除

术、膀胱前列腺切除术、根治性膀胱切除术、直肠经腹会阴联合切除术、冷冻治疗或放射治疗有关的勃起功能障碍的药物中的应用。

34. 权利要求 1-11 中任意一项所述的组合物在制备治疗海绵体神经功能丧失的药物中的应用。

治疗勃起功能障碍的前列腺素组合物

相关文献

- 5 本申请要求 2003 年 3 月 21 日提交的美国临时申请号 60/456, 597 的申请为优先权，该申请全文包括在本申请中。

背景技术

- 10 阴茎勃起的神经控制包括海绵体神经中的肾上腺素能神经效应器、胆碱能神经效应器、非肾上腺素能神经效应器以及非胆碱能神经效应器(NANC)系统，这些系统离前列腺囊仅数毫米之差。治疗前列腺癌和膀胱癌的常用方法有，如膀胱前列腺切除术、根治性膀胱切除术、直肠经腹会阴联合切除术、根治性前列腺切除术、冷冻治疗和放射治疗。在美国，这些治疗是导致勃起功能障碍(ED)的一些最常见的原因。这些患者表现出的神经性勃起功能障碍，被认为是由于
15 支配阴茎海绵体的血管平滑肌细胞的海绵体神经遭到损坏所导致。

- 耻骨后前列腺根除术(RPP)是几十年来治疗局限于器官/样本(organ/specimen-confined)的前列腺癌的标准方法，然而手术之后的勃起障碍的发生率在选中的病例中高达 90%，伴随着外科技术和经历的不同而影响着结果(Zippe, C.D., et al., Management of erectile dysfunction following radical prostatectomy, Current Urology Reports, 2: 495-503
20 (2001)。年龄也是一个因素。尽管约 50-70%的年轻男性经过保留神经的前列腺切除术之后能够重新获得勃起功能，而对于年过 70 的患者其勃起功能恢复率不足 10% (Catalona, W. J., et al., Nerve-sparing radical prostatectomy: evaluation of results after 250 patients. JUrol 1990; 143:
25 538-43; discussion 44;Quinlan, D. M., et al., Sexual function following radical prostatectomy: influence of preservation ofneurovascularbundles. J Urol 1991 ; 145: 998-1002)。

- 因此，大多数男性需要进行勃起障碍治疗以求前列腺切除术之后能够获得性功能。采用真空收缩装置、体内注射血管活性药物以及经尿道的血管扩张剂
30 的有效率报道为 50-70%，但难以长期维持，一年后的中断率将近 50%。

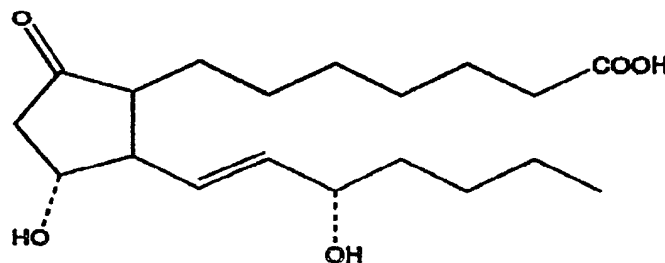
保留神经的 RRP 是寻求保存勃起功能的技术,使前列腺邻近的海绵体神经束免受损坏。要使术后勃起功能恢复到报道的正常勃起程度,通常需要几个月的时间(Montorsi F, et al. Recovery of spontaneous erectile function after nerve-sparing radical retropubic prostatectomy with and without
5 early intracavernous injections of alprostadil: results of a prospective, randomized trial. J Urol. 1997;158 : 1408-1410)。外科手术进行对海绵体神经进行电刺激而引起的阴茎肿胀常被用于外科手术中确定神经位置和评价神经功能。但是,确定海绵体神经位置还没有与术后勃起功能的增加相关联。

10 阴茎的海绵体受到接受来自于脊髓的骶骨副交感核中的神经细胞的突触传输的骨盆神经节中的神经细胞所控制,并将它们的轴突作为海绵体神经的一部分。海绵体神经起源于直肠侧面的骨盆神经丛。这些神经从后外侧抵达位于 Denonvilliers' 筋膜前的前列腺的顶端、中间部分以及底部,该筋膜位于前列腺的后外侧表面与直肠之间,直肠在骨盆筋膜侧面与前列腺筋膜之间。从海绵
15 体神经的分支伴随着“神经血管丛”中的前列腺动脉和静脉的分支,“神经血管丛”为保留神经的根治性前列腺切除术提供了肉眼可见的标识。海绵体神经穿过骶骨弓下面,然后横穿会阴肌肉和膜状尿道之间的骨盆而抵达各海绵体。海绵体神经较少的分支抵达海绵体和阴茎尿道,并截止于阴茎组织周围的精密网状物中。参见 Rehman, J. &Melman 的“Normal Anatomy and
20 Physiology,”pp.1-46 in Mulcahy, J. J. , ed., Male Sexual Function : A Guide to Clinical Management, Humana Press, Totowa, NJ, 2001。

产生勃起作用和促进勃起作用的给药方法在 LaTorre 的美国专利号 4,127,118 中已公开。该专利公开了治疗男性阳痿的方法,通过在阴茎内注射
25 适宜的血管扩张剂,尤其是肾上腺素阻断剂或平滑肌松弛剂以引起并促进勃起。

近来,Voss 等的美国专利号 4,801,587 的专利公开了利用药膏治疗阳痿。该药膏由血管扩张剂罂粟碱、胍啶嗪、硝普纳、苯氧基苯沙明或芬妥胺及促进吸收的载体组成的经皮初级制剂。El-Rashidy 的美国专利 U. S. Pat. No. 5,256,652 公开了使用水性局部用血管扩张剂组合物,例如罂粟碱和羟丙基- β -环糊
30 精组成的组合物。

前列腺素 E₁ (PGE₁) 是前列腺烷酸的衍生物, 前列腺烷酸是具有 20 个碳原子的脂质酸, 由通式表示:



该物质可购得, 如购自 Chinoïn Pharmaceutical and Chemical Works Ltd. (匈牙利, 布达佩斯), 其产品名称为“Alprostadil USP,”; 或购自 Phannacia & Upjohn, 其产品名称为“Caverject”。前列腺素 E₁ 与 α-环糊精混合可以得到 Ono Phannaceuticals (日本) 的产品 alprostatil alfadex, 以及注射形式的 Schwarz Pharma (德国) 的产品“Edex®”或“Viradex®”。海绵体内注射前列腺素 E₁ 或与芬妥胺和/或罂粟碱联合用药是标准的诊断和治疗勃起功能障碍的方法, 但是, 注射部位的创伤和疼痛降低了患者将海绵体内注射作为一种常规或长期治疗方法的愿望。

一种商业可购得的产品形式 (MUSE®, Vivus, Menlo Park CA) 是前列地尔 (alprostadil) 以小球形式施用, 该小球借助敷药器被沉积在尿道中, 该敷药器具有长为 3.2 cm 直径为 3.5 mm 的孔洞 (Padma-Nathan, H., et al., N. Engl. J. Med., 336: 1-7 (1997), 参见图 1)。Padma-Nathan 等对家庭治疗群进行了研究, 32.7% 的患者 (占给药的 10.8%) 接受 MUSE® 后抱怨阴茎疼痛, 5.1% 经受轻微尿道损伤, 而接受安慰剂作对照组的上述患者比例分别为 3.3% 和 1.0%。这些副作用的报导频率在随后的研究中各有不同: 有 17-23.6% 的患者给予 MUSE® 后感到阴茎疼痛, 而给予安慰剂的对照组有 1.7%; 有 4.8% 的患者有轻微尿道出血 (Peterson, C. A., et al., J. Urol., 159: 1523-1528 (1998))。在一项对欧洲人种的研究中, 31% MUSE® 的患者感觉阴茎疼痛或灼烧感, 4.8% 有尿道出血, 有 2.9% 有严重的睾丸疼痛 (Porst, H., Int. J. Impot. Res., 9: 187-192 (1997))。经受 MUSE® 治疗的患者能够产生至少足以进行性交的勃起的比例是 43% (Porst, 1997)、65.9% (Padma-Nathan et al., 1997) 和 70.5% (Peterson et al., 1998), 不过公开的评论已暗示: 在后两项研究

中，患者响应的比例在 30-40%之间更准确（Benson, G., J. Urol., 159:1527-1528(1998)。据报导，尿道内给予溶于 1ml 聚氧乙烯乙二醇中的 1mg 卵磷脂脂质体形式的前列腺素 E₁ 比海绵腔体内注射前列腺素 E₁ 的效果差（Englehardt, P.F., et al., British J. Urology, 81:441-444, 1998）。

5 近来，阴茎口内（intrameatal（或 meatal））施用的至少包括一种促渗剂的局部用（topical）PGE₁ 组合物已经显示将成为治疗勃起障碍的海绵体内注射剂或尿道内栓剂的非侵入性施用的可选择制剂（参见美国专利号 6, 323, 241 的专利，其内容在此被全文引用）。阴茎口内施用是指将药物施用于阴茎顶端而进入舟状窝内，用药时将阴茎竖起使阴茎口张开，将药物滴入舟状窝内，
10 而不将药物容器置入阴茎口内。

有一些报道已报道了利用海绵体内注射罂粟碱、芬妥胺和/或前列腺素 E₁ 用于诱导男性的勃起，其自然或自主性勃起功能得到改善，但根据这些报道可
15 得出的结论是平均发生率低于给予安慰剂的发生率（Sharlip I. D. , Does natural erectile function improve following intracavernous injections of vasoactive drugs? Int J Impot Res. 1997 (4): 193-6）。

保留神经的 RRP 后的功能恢复通常都是晚些时候，如在术后约 1 年的时间才见效。目前有一种假设，由于海绵体组织氧化不足的缺氧状态引起的缺血损伤是限制勃起功能恢复的一个因素。缺氧状态促使形成病态的纤维化，并促使海绵体平滑肌的退化。有人提出，勃起期间流入含氧动脉血可弥补缺氧。参见
20 Novak, T.E. 的 "Management of Erectile Dysfunction Following Radical Prostatectomy," pp. 109-122 in Mulcahy, J.J., ed., Male Sexual Function: A Guide to Clinical Management, Humana Press, Totowa, NJ, 2001。

关于保留神经的 RRP 之后海绵体内注射前列腺素 E₁ 的作用的研究，有 3 个简要报道。在一个不受控的研究中，40 名患者中有 31 名完成了治疗过程
25 （Padma-Nathan, H. , et al. , The impact on return of spontaneous erections of short-term Alprostadil therapy post nerve sparing prostatectomy, J.Urol., 1997, 157 (Suppl. 4): 363 (abstract 1422) ）。外科手术 300 天以内开始治疗的患者比手术后 300 天以后的患者的阳性结果好。对保留神经的 RRP 后进行预期的随机试验，海绵体内注射前列地尔，
30 15 名患者中有 12 名完成了治疗过程（海绵体内注射前列地尔 3 个月，每周注射

3 次), 有 3 名未进行治疗, 接受治疗的 12 名中有 8 名被报道恢复了足以进行性交的自主性勃起(Montorsi F., et al. , 1997)。这种改善归功于通过注射前列地尔的治疗方案使海绵体内的氧化得到改善, 限制了发展成缺氧诱导的组织损伤。第 3 个研究报道, 这些患者不仅是接受了 3 个月的海绵体内注射前列地尔(每周注射 3 次)有利于恢复自主勃起, 他们对口服西地那非治疗也有反应(Montorsi F 等, 美国泌尿学协会 2002 年年会摘要, 对保留神经的根治性前列腺切除术患者进行海绵体内施用前列地尔和口服西地那非的治疗比单独服用西地那非的疗效更好)。

已熟知, 前列腺素 E_1 能使体外成神经细胞瘤细胞的神经突延长(Prasad, K. N., Morphological differentiation induced by prostaglandin in mouse neuroblastoma cells in culture, *Nature New Biol.*, 236: 49-52 (1972))。Prasad (1972) 报道了 PGE_1 的最佳浓度为约 $10 \mu g/ml$, 相当于约 $30 \mu mol$, 最佳施用时间为 3-5 天。使用相同的最佳浓度, 前列腺素 E_2 (PGE_2) 也能使神经突延长。参见, Lazo, J. S., Ruddon, R. W., Neurite extension and malignancy of neuroblastoma cells after treatment with prostaglandin Eland papaverine, *J Natl. Cancer Inst.*, 59 (1): 137-43 (1977)。“神经突”是用于描述神经细胞产生的轴突和树突的宽泛术语; 最常被用于囊括培养物中神经细胞产生的所有细胞的凸起(process)(Kendrew, J., editor, *The Encyclopedia of Molecular Biology*, Blackwell Science ltd., Oxford, 1994, page 709)。

已经表明, PGE_1 体外延长神经突的作用由 PGE_1 已表明通过第二信使环腺苷单磷酸(cAMP) 细胞内水平的增加而介导。参见, Prasad, K. N., Neuroblastoma clones: prostaglandin versus dibutyryl cyclic AMP, 8-benzylthio-cyclic AMP, phosphodiesterase inhibitors and x-rays. *Proc Soc Exp Biol Med.*, 140(1):126-9(1972); Prasad, K. N., & Kumar, S., Role of cyclic AMP in differentiation of human neuroblastoma cells in culture, *Cancer*, 36(4):1338-43(1975)。通过特异性结合膜上受体 EP_2 或 EP_4 亚型能提高细胞内第二信使环腺苷单磷酸(cAMP) 的水平(Narumiya, S., et al., Prostanoid receptors: Structures, Properties and Functions, *Physiological Reviews*, 1999, 79 :1193-1226)。有报道, PGE_1 或内源性配基 PGE_2 与 EP_2 受体

的亲合力为约 10nM, 与 EP₄受体的亲合力约为 2nM (Narumiya, S. , et al. , 1999)。EP₂和 EP₄受体与配基结合的活性使平滑肌松弛(Zhang, Y. , et al., Characterization of murine vasopressor and vasodepressor prostaglandin E₂ receptors, Hypertension, 35: 1129-1134 (2000))。

5 PGE₁ 或 PGE₂ 在成神经细胞瘤细胞以外的其他细胞中也显示了延长神经突的作用, 包括由原始神经外胚层瘤来源的人细胞系 (Fukushige, T., et al., Establishment and characterization of a cell line of congenital primitive neuroectodermal tumor of soft tissue, Virchows Arch. B Cell. Pathol. 62(3):159-66(1992)) 和鼠外周背根神经节细胞原代培养物(Hiruma, 10 H., et al., Prostaglandin E₂ enhances axonal transport and neuriteogenesis in cultured mouse dorsal root ganglion neurons, Neuroscience, 100(4):885-91(2000))。Hiruma 等报道了 20 μmol 前列腺素 E₂在培养2个小时时使鼠外周背根神经节细胞原代培养物的神经突产生与对照明显不同的延长。

15 然而, 上述报道都没有披露或暗示 PGE₁ 或 PGE₂ 有可能对体内或体外原代培养物的成熟节后副交感神经细胞, 如海绵神经的 NANC 神经细胞有延长神经突的作用。

在阴茎组织, PGE₁ 刺激 cAMP 的生成, 由此诱导平滑肌松弛而使阴茎勃起。据推测, 在培养的神经细胞中, PGE₁ 通过 c-Jun 蛋白 N-末端激酶(JNK)的失活 20 而阻止凋亡, 并通过 cAMP 的积累促进神经突的生长(Kato, H. , et al. , Prostaglandin E receptor EP₃ subtype induces neurite retraction via small GTPase Rho*, J ; Biol. Chem. 1996, 271 : 29780-29784; Kogawa, S. , et al., Apoptosis and impaired axonal regeneration of sensory neurons after nerve crush in diabetic rats. Neuroreport 2000, 11 : 663-9)。已经报道 PGE₁ 的一个类似物 OP-1206, 能通过抑制凋亡而改善神经受伤的糖尿病 25 大鼠的神经功能(Kawamura, T. , et al. , Prostaglandin E₁ transported into cells blocks the apoptotic signals induced by nerve growth factor deprivation. J Neurochem. 1999 72: 1907-14; Lando, M., et al., Modulation of intracellular cyclic adenosine monophosphate levels and 30 the differentiation response of human neuroblastoma cells. Cancer Res.

- 1990 50: 722-7; Yasuda, H., et al., Metabolic effect of PGE₁ analogue 01206 alpha CD on nerve Na (+)-K (+)-ATPase activity of rats with streptozocin-induced diabetes is mediated via cAMP: possible role of cGMP in diabetic neuropathy. Prostaglandins. 1994 47:367-78)。在
- 5 PC12 细胞培养物中, 通过添加 PGE₁ 能抑制与神经生长因子有关的神经突的收缩 (Yasuda, H., et al., A combination of the aldose reductase inhibitor, statil, and the prostaglandin E₁ analogue, OP-1206. CD, completely improves sciatic motor nerve conduction velocity in streptozocin-induced chronically diabetic rats. Metabolism. 1992 41: 778-82;
- 10 Yamashita, M., et al., Amelioration of nerve Na(+)-K (+)-ATPase activity independently of myo-inositol level by PGE₁ analogue OP-1206. alpha-CD in streptozocin-induced diabetic rats. Diabetes. 1991 40 : 726-30; Lando, M., et al., 1990)。尽管, 目前, 没有直接的证据证明 PGE₁ 能促进海绵体神经的再生。
- 15 大鼠的体内研究表明海绵体神经轴突在损害后约 6 个月的时间再生 (Carrier, S., et al., Regeneration of nitric oxide synthase-containing nerves after cavernous nerve neurotomy in the rat, J Urol. 1995, 153 (5): 1722-7; Zhang, X-H., et al., Regeneration of neuronal nitric oxide synthase (nNOS) -containing nerve fibers in rat corpus cavernosum,
- 20 Asian J. Andrology, 1999, 1: 135-138)。已有提议, 各种源自靶组织的生长因子 (target-derived growth factors) 可能在损伤的海绵体神经的轴突再生中起作用。一个大鼠的体内研究检测出胰岛素样生长因子 (IGF)-I、神经生长因子 (NGF)、转化生长因子 (TGF)- α 、TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3 的表达, 并报道了 IGF-I 和 TGF- β 2 的表达的显著增加 (Jung, G. W., et al., The
- 25 role of growth factor on regeneration of nitric oxide synthase (NOS)--containing nerves after cavernous neurotomy in the rats. Int J Impot Res. 1999, 11 (4): 227-35; Jung, G. W., et al., IGF-I and TGF-beta2 have a key role on regeneration of nitric oxide synthase (NOS) -containing nerves after cavernous neurotomy in rats. Int J Impot Res.
- 30 1999, 11 (5): 247-59)。已报道, 利用源自大脑的神经营养因子的基因疗法能

改善神经性阳痿的大鼠模型体内海绵体压力并使性交能力再生(Bakircioglu, M. E., et al. 9 The effect of adeno-associated virus mediated brain derived neurotrophic factor in an animal model of neurogenic impotence, J Urol. 2001, 165 (6 Pt 1): 2103-9)。

5 另一个大鼠模型研究报道了与血胆固醇过多相关的神经性和血管生成性勃起功能障碍的改善,该方法是通过血管内皮生长因子(VEGF)和腺病毒相关病毒(AAV)来介导以及大脑来源的神经营养因子(BDNF)的治疗而得到改善(Gholami, S. S., et al., The effect of vascular endothelial growth factor and adeno-associated virus mediated brain derived neurotrophic factor on neurogenic and vasculogenic erectile dysfunction induced by hyperlipidemia. J Urol., 2003, 169 (4): 1577-1581)。已报道 VEGF 在其它系统中具有神经遗传和神经营养的作用(Sondell, M., et al., Vascular endothelial growth factor has neurotrophic activity and stimulates axonal outgrowth, enhancing cell survival and Schwann cell proliferation in the peripheral nervous system, J Neurosci. 1999, 19 (14): 5731-40; Sondell, M., et al., Vascular endothelial growth factor is a neurotrophic factor which stimulates axonal outgrowth through the flk-1 receptor, Eur J Neurosci. 2000, 12 (12): 4243-54; Jin, K., et al., Vascular endothelial growth factor (VEGF) stimulates neurogenesis in vitro and in vivo, Proc Natl Acad Sci USA. 2002, 99 (18): 11946-50)。

前列腺素能增加 VEGF 的生成。在体外内皮细胞中, PGE₂ 已表现出上调 VEGF 的活性(Pai, R., et al., PGE₂ stimulates VEGF expression in endothelial cells via ERK2/JNK1 signaling pathways. Biochem Biophys Res Commun., 2001, 286 (5): 923-8)。对患者进行 PGE₁ 系统性治疗, 也报道了其上调 VEGF 表达的作用(Mehrabi, M. R., et al., Clinical and experimental evidence of prostaglandin E₁-induced angiogenesis in the myocardium of patients with ischemic heart disease, Cardiovasc Res., 2002, 56 (2): 214-24)。

30 发明概述

在一个实施例中，本发明提供了一种便利的、非侵入性的方法用以促进保留神经的根治性前列腺切除术后自主性勃起功能的恢复，该方法包括在术后第一年内为需要这种治疗的患者施用一种包括血管活性前列腺素和促渗剂的组合物，所述血管活性前列腺素选自前列腺素 E_1 和前列腺素 E_2 。在优选的实施例中，前列腺素组合物为包括前列腺素 E_1 和促渗剂的一种局部用 (topical) 组合物，该局部用组合物通过阴茎顶端的阴茎口 (intrameatally) 施用。通常，前列腺素 E_1 的含量为能有效产生勃起的量。在其它实施例中，在一个治疗方案中，前列腺素组合物至少每周施用一次，优选每周至少施用 3 次，持续至少一个月，优选持续至少三个月。在一个优选实施例中，治疗是在一完成手术就开始，优选在术后的第一个月末前开始。治疗方案适宜在不迟于术后一年时开始，优选不迟于术后 6 个月，最优选在术后的 1 个月时开始。

在其它实施例中，本发明提供了包含组合物总重量的 0.001%-1wt% 的血管活性前列腺素、聚合物载体、亲脂性成份、水和缓冲液的组合物，所述血管前列腺素选自前列腺素 E_1 、前列腺素 E_2 、它们的药学可接受的盐、它们的低级烷基酯以及这些物质的混合物；所述聚合物载体选自可生物降解的聚合物、剪切变稀的聚合物增稠剂；所述亲脂性成分选自 C_1 - C_8 脂肪醇、 C_8 - C_{30} 脂肪酯、液态多元醇及上述物质的混合物；所述缓冲液使组合物的 pH 值被缓冲在约 3 至约 7.4 的范围内。优选的实施例中，血管活性前列腺素是组合物总重量的 0.05-1wt% 的前列腺素 E_1 。在某些优选实施例中，可生物降解的聚合物是室温下可流动的聚合物。这些可生物降解的聚合物适宜地选自聚交酯、丙交酯乙交酯共聚物、聚原酸酯、聚磷腈、聚酞和聚磷酸酯。在另外的优选实施例中，可生物降解的聚合物是可降解的三嵌段共聚物，其选自丙交酯乙交酯共聚物-聚乙二醇-丙交酯乙交酯共聚物的共聚物、聚交酯-聚乙二醇-聚交酯的共聚物、聚乙二醇-丙交酯乙交酯共聚物-聚乙二醇的共聚物以及聚乙二醇-聚交酯-聚乙二醇的共聚物。优选地，剪切变稀的聚合物增稠剂选自剪切变稀的多糖胶和剪切变稀的聚丙烯酸聚合物。当包括液态多元醇时，该液态多元醇为选自聚乙二醇 200、聚乙二醇 400 和聚乙二醇 600 的聚乙二醇。

在优选地实施例中，组合物还包括促渗剂，该促渗剂选自 (N-取代的氨基)-链烷酸烷基酯、2-(N, N-二取代的氨基)-链烷酸烷基酯、(N-取代的氨基)-链烷醇链烷酸酯、(N, N-二取代的氨基)-链烷醇链烷酸酯、它们的药学可接

受的盐及这些物质的混合物。该组合物还包括乳化剂、芳香剂或局部用（topical）麻醉剂。

本发明还提供了促进保留神经的根治性耻骨后前列腺切除术患者的勃起功能恢复的方法，该方法包括给需要治疗的患者在术后第一年内阴茎口施用包含组合物总重量的 0.001%-1wt% 的血管活性前列腺素、剪切变稀的聚合物增稠剂、亲脂性成份、水和缓冲液的组合物，所述血管前列腺素选自前列腺素 E₁、前列腺素 E₂、它们的药学可接受的盐、它们的低级烷基酯以及这些物质的混合物；所述聚合物增稠剂选自剪切变稀的多糖胶和剪切变稀的聚丙烯酸聚合物；所述亲脂性成分选自 C₁-C₈ 脂肪醇、C₈-C₃₀ 脂肪酯、液态多元醇及上述物质的混合物；所述缓冲液使组合物的 pH 值被缓冲在约 3 至约 7.4 的范围内；根据周期性施用制剂的治疗方案连续施用局部用组合物。

通常，组合物进一步包括促渗剂，该促渗剂选自 (N-取代的氨基)-链烷酸烷基酯、2-(N,N-二取代的氨基)-链烷酸烷基酯、(N-取代的氨基)-链烷醇-链烷酸酯、(N,N-二取代的氨基)-链烷醇-链烷酸酯、它们的药学可接受盐、以及上述物质的混合物。

在优选的实施例中，该方法进一步包括放置与海绵体神经相接触的溶液流动相通（fluid communication）的药物储库的步骤，其中所述药物储库包括组合物总重量的 0.001%-1wt% 的血管活性前列腺素和可生物降解的聚合物的组合物，所述血管前列腺素选自前列腺素 E₁、前列腺素 E₂、它们的药学可接受的盐、它们的低级烷基酯以及这些物质的混合物。可在进行前列腺切除术时放置该药物储库。在某些实施例中，可生物降解的聚合物选自聚交酯、丙交酯乙交酯共聚物、聚原酸酯、聚磷腈、聚酞和聚磷酯。在某些实施例中，可生物降解的聚合物是可降解的三嵌段共聚物，其选自丙交酯乙交酯共聚物-聚乙二醇-丙交酯乙交酯共聚物的共聚物、聚交酯-聚乙二醇-聚交酯的共聚物、聚乙二醇-丙交酯乙交酯共聚物-聚乙二醇的共聚物以及聚乙二醇-聚交酯-聚乙二醇的共聚物。优选的可生物降解的聚合物在室温下是可流动的。在优选实施例中，与海绵体神经细胞相接触的溶液包括约 1 μmol 至约 30 μmol 的前列腺素 E₁。

在其它实施例中，本发明提供了一种促进一氧化氮合酶正调节的骨盆神经节神经细胞上生长神经突的方法，其包括将神经细胞的一部分与溶液相接触，该溶液包括组合物总重量的约 1 μmol 至约 100 μmol 的血管活性前列腺素，该

血管前列腺素选自前列腺素 E₁、前列腺素 E₂、它们的药学可接受的盐、它们的低级烷基酯以及这些物质的混合物。

通常,与一氧化氮合酶正调节的神经细胞相接触的溶液是与组合物流动相通的,该组合物包含组合物总重量的 0.001%-1wt% 的血管活性前列腺素和聚合物载体,所述血管前列腺素选自前列腺素 E₁、它的药学可接受的盐、它的低级烷基酯以及这些物质的混合物;所述聚合物载体选自可生物降解的聚合物和剪切变稀的聚合物增稠剂。该剪切变稀的聚合物增稠剂选自剪切变稀的多糖胶和剪切变稀的聚丙烯酸聚合物。

本发明还提供了一种促进保留神经的根治性耻骨后前列腺切除术患者的自主性勃起功能恢复的方法,该方法包括给需要治疗的患者阴茎口施用包含组合物总重量的 0.001%-1wt% 的血管活性前列腺素、剪切变稀的聚合物增稠剂、亲脂性成份、水、促渗剂和缓冲液的局部用组合物,所述血管前列腺素选自前列腺素 E₁、前列腺素 E₂、它们的药学可接受的盐、它们的低级烷基酯以及这些物质的混合物;所述聚合物增稠剂选自剪切变稀的多糖胶和剪切变稀的丙烯酸聚合物;所述亲脂性成分选自 C₁-C₈ 脂肪醇、C₈-C₃₀ 脂肪酯、液态多元醇及上述物质的混合物;所述促渗剂选自 (N-取代的氨基)-链烷酸烷基酯、2-(N, N-二取代的氨基)-链烷酸烷基酯、(N-取代的氨基)-链烷醇-链烷酸酯、(N, N-二取代的氨基)-链烷醇-链烷酸酯、它们的药学可接受盐、以及上述物质的混合物;所述缓冲液使组合物的 pH 值被缓冲在约 3 至约 7.4 的范围内;在术后第一年内,根据周期性施用制剂的治疗方案连续施用局部用组合物。

在进一步实施例中,本发明提供了一种恢复患者海绵体神经功能的方法,其包括将权利要求 1 的组合物沉积在与海绵体神经流动相通的部位,组合物的量足以使前列腺素 E₁ 在与海绵体神经细胞的神经元细胞体、轴突或轴突末端相接触的溶液中的浓度至少约 3 天保持为约 10 μ mol 至约 30 μ mol。通常,海绵体神经细胞是受一氧化氮合酶正向调节的。

在优选实施例中,包括可释放的血管活性前列腺素和生物相容性聚合物的组合物与海绵体神经细胞是流动相通的。血管活性前列腺素可以连续或周期性施用。海绵体神经细胞可以通过将包含血管活性前列腺素组合物的药物储库置于骨盆神经节、骨盆神经丛、海绵体神经或神经血管丛附近的与海绵体神经细胞流动相通的小室内 (compartment) 而直接靶向。在另外的实施例中,海绵

体细胞可通过将组合物置于与海绵体神经细胞间接流动相通（如，通过心血管系统或淋巴系统的脉管）的小室内而间接靶向。没有特定机理的支持，相信在本发明的一个实施例中，包括将半固体前列腺素组合物置于舟状窝内的疗法能使前列腺素 E_1 渗透到龟头组织中并进入海绵体内（corpus spongiosum）和一对海绵体（corpora cavernosum）内，然后进入局部循环中。

在其它的实施例中，本发明提供了通过给予所需治疗的患者在术后第一年内施用包括前列腺素的组合物而促进膀胱前列腺切除术后、根治性膀胱切除术后、直肠经腹会阴联合切除术后、冷冻治疗和放射治疗后自主性勃起功能恢复的方法。在另一个实施例中，本发明提供了一种由糖尿病神经病导致丧失自主勃起功能的恢复方法，包括给阴茎口内施用包括促渗剂的局部用前列腺素组合物。

在另外的实施例中，本发明提供了一种促进保留神经的根治性耻骨后前列腺切除术患者的自主性勃起功能恢复的方法，该方法包括将可释放前列腺素的储库植入骨盆神经节或骨盆神经丛附近。在另一个实施例中，可释放前列腺素的储库被植入到海绵体神经或神经血管丛附近。植入可释放前列腺素的储库可与其它方法，如神经嫁接或注射生长因子的疗法或基因疗法相结合。可释放血管活性前列腺素的储库可以是在适宜的可植入的、可渗透性容器中的硅树脂弹性体胶囊中的前列腺素、嵌入可变形基质中的前列腺素或与环糊精复合的前列腺素。

在另一个实施例中，本发明提供了一种恢复患者海绵体神经功能的方法，其包括给予所需治疗的患者施用前列腺素 E_1 组合物，该组合物的量足以使前列腺素 E_1 在患者的海绵体神经细胞的神经元细胞体、轴突或轴突末端附近的细胞外浓度至少约 3 天保持为约 $10\ \mu\text{mol}$ 至约 $30\ \mu\text{mol}$ 。前列腺素 E_1 可连续性或周期性存在。在另一个实施例中，本发明提供了一种促进海绵体神经细胞上生长神经突的方法，其包括施用前列腺素 E_1 组合物，该组合物的量足以使前列腺素 E_1 在海绵体神经细胞的神经元细胞体、轴突或轴突末端附近的细胞外浓度至少约 3 天保持为约 $10\ \mu\text{mol}$ 至约 $30\ \mu\text{mol}$ 。

本发明的方法可与其它疗法如神经嫁接或生长因子疗法等联合使用。在其它实施例中，本发明的方法是涉及肽或蛋白质疗法的低抗原性的可选择性疗法。

根据说明书和权利要求书的内容，其它的进一步目的、用途、特征、优点、实施例等对于本领域技术人员是显而易见的。

附图说明

5 图 1A-F 为大鼠后背部位的主骨盆神经节切片的原代培养物中神经突的生长照片。

将 PGE_1 (Sigma, Inc., USA) 加到培养基中，使最终浓度为 $0\ \mu\text{M}$ (图 1A)、 $1\ \mu\text{M}$ (图 1B)、 $10\ \mu\text{M}$ (图 1C)、 $30\ \mu\text{M}$ (图 1D)、 $60\ \mu\text{M}$ (图 1E) 和 $100\ \mu\text{M}$ (图 1F)。将神经节培养物在 37°C 、含有 $5\%\text{CO}_2$ 的潮湿空气中温育。

10 图 2 为不同浓度的 PGE_1 对大鼠后背部位的主骨盆神经节培养物中神经突生长的研究结果图表。

发明详述

定义

15 除非另有说明，本申请，包括说明书和权利要求书中所使用的以下术语具有下述定义。必须要指出，本文说明书以及权利要求中，如果没有详细指出例外，单数型的“一个”以及“该（这一）”也包含复数的内容。

“自主性勃起功能”是指产生勃起的能力，包括夜间勃起 (NPT) 或夜间勃起并坚硬 (NPTR)，没有急性药理学干预。

20 “阴茎口内”或“阴茎口”是指将药物用于阴茎顶端，并由此进入舟状窝内。给药时，须将阴茎竖起，并将阴茎口张开，在无需将药物容器置入阴茎口内的情况下将药物滴入舟状窝中。

“阴茎肿胀”是指阴茎勃起组织肿胀，包括至少其中一个阴茎头、海绵体 (corpora cavernosa) 或海绵体 (corpus spongiosa) 肿胀。

25 “海绵体神经细胞”是指将凸起 (process)，如轴突，传到海绵体神经的神经细胞。

药物储库与药物作用部位之间的“流动相通”包括将药物经心血管系统和淋巴系统的脉管进行传输以及通过细胞外液体使药物进行扩散。

30 除非另有说明，“烷基”是指单键直链或支链的饱和烃基，其仅含有碳原子和氢原子，具有 1-20 个碳原子。烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、

丙基、异丙基、异丁基、仲丁基、叔丁基、戊基、正己基、辛基、十二烷基、十四烷基、二十烷基等。

除非另有说明，“低级烷基”是指单键直链或支链的饱和烃基，其仅含有碳原子和氢原子，具有1-6个碳原子。低级烷基的实例包括但不限于甲基、乙基、丙基、异丙基、叔丁基、正丁基、正己基等。

“低级烷氧基”是指基团-O-R，其中，R为如上定义的低级烷基。低级烷氧基的实例包括但不限于甲氧基、乙氧基、异丙氧基等。

“卤素”是指基团氟、溴、氯和/或碘。

“任选”是指以下描述的情况或情形可能但不是一定要发生，以及包括发生的情况或情形以及没有发生的情况和情形。例如，“任选的键”是指该键可以存在也可以不存在，该描述包括单键、双键或三键。

“药学可接受的”是指在制备药物组合物中可被利用的，即在生物上安全、无毒、合乎要求的，包括在兽药上和人类药物应用上可接受的。

化合物的“药学可接受的盐”是指一种如上定义的药学上可接受的盐，其具有母体化合物的预期药理活性。这种盐包括：

1. 与无机酸形成的酸加成盐，所述无机酸为如盐酸、氢溴酸、氢氟酸、氢碘酸、三氟醋酸、硫酸、硝酸、磷酸、硼酸等；或与有机酸形成的酸加成盐，所述有机酸如乙酸、苯磺酸、苯甲酸、樟脑磺酸、对氯苯磺酸、肉桂酸、柠檬酸、环戊烷丙酸、乙磺酸、1,2-乙基二磺酸、甲酸、富马酸、葡庚糖酸、葡萄糖酸、谷氨酸、羟基乙酸、己酸、庚酸、邻-(羟基苯甲酰基)苯甲酸、羟基萘甲酸(hydroxynaphtoic acid)、2-羟基乙磺酸、乳酸、十二烷基硫酸、马来酸、苹果酸、丙二酸、扁桃酸、甲磺酸、4-甲基二环[2.2.2]辛-2-烯-1-羧酸、4,4'-亚甲基双(3-羟基-2-烯-1-羧酸)、粘康酸、2-萘磺酸、草酸、3-苯基丙酸、丙酸、丙酮酸、水杨酸、硬脂酸、琥珀酸、酒石酸、叔丁基乙酸、对-甲

2. 母体化合物中的一个酸性质子被一种金属离子取代所形成的盐，所述金属离子例如为碱金属离子、碱土金属离子或铝离子；或与有机碱或无机碱形成的配合物，可接受的有机碱包括二乙醇胺、乙醇胺、N-甲基葡萄糖胺、三乙醇胺、氨丁三醇、甲胺、乙胺、羟乙胺、丙胺、二甲胺、二乙胺、三甲胺、三乙胺、乙二胺、羟乙胺、吗啉、哌嗪和胍等。可接受的无机碱包括氢氧化铝、氢氧化

铵、氢氧化钙、氢氧化钾、碳酸钠、氢氧化钠和胍。优选的药学可接受的盐是与盐酸、三氟醋酸形成的盐。

“患者”是指哺乳动物和非哺乳动物。“哺乳动物”是指哺乳纲的任何动物，其包括但不限于人类、非人类灵长目动物，如黑猩猩以及其它猿类和猴类；
5 畜牧动物，如牛、马、绵羊、山羊和猪；家养动物，如兔、狗和猫；实验室动物，包括啮齿类，如大鼠、小鼠和豚鼠等。非哺乳类的实例包括但不限于鸟类等。术语“患者”并不限定年龄或性别。

“治疗有效量”是指当给患者施用以治疗某种疾病时，能足以治疗该疾病的化合物的量。“治疗有效量”依据化合物、所治疗疾病状况、疾病的严重程度、
10 患者年龄和健康状况、给药途径和给药形式、医生或兽医的判断准确度等各因素所决定。

本发明的术语“药理学作用”包括接受治疗的患者获得预期目的治疗效果。在一个优选实施方式中，药理学作用是指接受治疗的患者的血管痉挛症状得到防止、减轻或减小。例如，药理学作用是指接受治疗的患者的血管痉挛得
15 到防止或减轻。

“病状”是指任何疾病、症状、征兆或适应症。

病状的“治疗”包括：

1. 预防疾病，即，使可能发展成或倾向于发展成该疾病的临床症状没有得到发展，从而还没有形成或表现出疾病的症状，
- 20 2. 抑制疾病，即，抑制疾病或其临床症状的发展，或
3. 减轻疾病，即，使疾病或其临床症状暂时或长期得到减轻。

“前药”是指化合物的药理学非活性形式，其必须在体内代谢后转变成药理学活性形式才产生所需的药理学作用。给药后，在生物体液或酶的参与下，药理学非活性形式的化合物在体内转变成药理学活性形式。尽管很多化合物最初在肝脏中进行代谢，但其它组织和器官，尤其是肺也能不同程度地进行代谢。
25 前药可改善生物利用度，使不良特性，如苦味得到掩盖，可改善溶解度以适于静脉内使用或使化合物被运送到特定靶位。本发明的化合物包括前药形式。

在一个优选的实施方式中，药物组合物至少包括血管活性前列腺素，优选为前列腺素 E₁；烷基（N-取代的氨基）酯；聚合物；亲脂性成分；以及酸缓冲
30 液。

血管活性前列腺素是指作用同外周血管扩张剂的前列腺素,包括天然的前列腺素,如 PGE₁、PGA₁、PGB₁、PGF_{1α}、19-羟基-PGA₁、19-羟基-PGB₁、PGE₂、PGA₂、PGB₂、19-羟基-PGA₂、19-羟基-PGB₂、PGE₃、PGF_{3α};天然前列腺素的半合成或合成的衍生物,包括卡波前列素缓血酸胺、地诺前列素缓血酸胺、地诺前列酮、脂前列腺素(lipoprost)、吉美前列素、甲烯前列素(metenoprost)、硫前列酮和噻前列素。前列腺素 E₁和前列腺素 E₂是尤其优选的用于本发明方法和组合物的血管活性前列腺素。

另外,同时施用一种或多种非内生性荷尔蒙血管扩张剂是理想的,并且在某些情形下表现出协同作用。已经发现哌唑嗪和前列腺素 E₁的组合在这点上

是特别有益的,后者药物似乎是哌唑嗪的强化剂。

适宜的非内生性荷尔蒙血管扩张剂包括但不限于:硝酸酯(盐),如硝化甘油、硝酸异山梨酯、丁四硝酯、硝酸戊酯、硝普酸钠、吗多明(molsidomine)、林西多明氯化水合物(linsidomine chlorhydrate)("SIN-1")和 S-亚硝基-N-乙酰基-d, l-青霉胺("SNAP");氨基酸,如 L-精氨酸;长效和短效 α-阻断剂,例如苯氧基苯沙明、双卞胺(dibenamine)、酚妥拉明(phentolamine)、坦索罗辛(tamsulosin)和吲哚拉明(indoramin),尤其是喹唑啉衍生物,如多沙唑嗪(doxazosin)、特拉唑嗪(terazosin)、布那唑嗪(bunazosin)、哌唑嗪(prazosin)、曲马唑嗪(trimazosin)、阿夫唑嗪(alfuzosin);血管舒张的天然草药组合物和其生物活性提取物,例如 gosyajinki-gan, Satureja obovata, 白花前胡(bai-hua qian-hu), lipotab, saiboku-to, 长春乙酯(vinpocetine), 银杏叶(Gingko biloba), 虎耳草(bacopa), 绞股蓝七叶胆(Gynostemma pentaphyllum), 绞股蓝总皂甙(gypenosides), 吴茱萸(Evocia rutaecarpa), 吴茱萸次碱(rutaecarpine), 去氢吴茱萸碱(dehydroevodiamine), 丹参(dan-shen), 丹参根(salviae miltiorrhizae radix), 柴胡(shosaikoto), 大枣(Zizyphi fructus), 人参以及它们的混合物(美国专利 6,007,824);麦角生物碱类,如麦角胺和麦角胺类似物,例如,乙酰二氢麦角胺(acetergamine), 巴西麦角林(brazergoline), 溴麦角脲(bromerguride), 氰麦角林(cianergoline), 德勒够腓(delorgotrile), 地舒勒近(disulergine), 麦角新碱马来酸盐(ergonovine maleate), 麦角胺酒石酸盐, 乙舒麦角(etisulergine), 麦角腓(lergotrile), 麦角酸酐二乙胺,

美舒麦碱 (mesulergine), 甲麦角林 (metergoline), 甲基麦角胺 (metergotamine), 尼麦角林 (nicergoline), 培高利特 (pergolide), 普罗麦角 (propisergide), 丙麦角脲 (proterguride) 和特麦角脲 (terguride); 抗高血压药, 如二氮嗪, 肼苯哒嗪 (hydralazine) 和米诺地尔 (minoxidil); 血管舒张剂, 例如尼莫地平 (nimodipine), 吡那地尔 (pinacidil), 环扁桃酯, 双嘧达莫 (dipyridamole) 和异克舒令 (isoxsuprine); 盐酸氯丙嗪 (chlorpromazine); 氟哌啶醇 (haloperidol); 育亨宾 (yohimbine); 氯哌三唑酮 (trazodone) 和血管活性肠肽。

前列腺素 E_1 是本领域所熟知的。对于其药理活性、副作用和正常剂量范围在不同的文献中都有引用。例如, Plzysician's Desk Reference, 51 st Ed. (1997), The Merck Index, 12th Ed., Merck & Co., N. J. (1996), 和 Martindale The Extra Pharmacopoeia, 28th Ed. , London, The Pharmaceutical Press (1982)。前列腺素 E_1 以及其它在此引用的化合物都包括其药学可接受的衍生物以及其生理相容的盐和酯。

本发明药物组合物中血管活性前列腺素如前列腺素 E_1 的含量是治疗有效量, 并根据具体血管活性前列腺素、所需剂量、剂型 (如栓剂或局部用药剂) 进行必要的调整。本发明中所用术语“前列腺素”通常指前列腺素游离酸和其药学可接受的衍生物, 例如包括 PGE_1 、其药学可接受衍生物, 如 PGE_1 和其药学可接受盐和低级烷基酯 (术语低级烷基是指含有 1-4 个碳原子的直链或支链烷基)。组合物通常包含组合物总重量的 0.001%-1% 的血管活性前列腺素, 如前列腺素 E_1 , 尤其是 0.05%-1%, 优选为 0.1%-0.5%。

当与血管活性前列腺素联合使用时, 哌嗪基喹啉抗高血压药, 如哌唑嗪的使用量为每单位剂量约 0.1 mg 至约 2.0 mg, 该使用量依据具体哌嗪基喹啉抗高血压药的效力以及所使用血管活性前列腺素的类型和剂量而定。血管活性前列腺素和哌嗪基喹啉的剂量和比例可以由本领域普通技术人员根据常规进行确定, 而无需试验。

如果只单独起作用, 前列腺素制剂所包括的大多数药物都不能足够渗透到皮肤中而达到其它给药途径所达到的药物浓度水平。为了解决该问题, 局部用药物制剂通常包含皮肤促渗剂。皮肤促渗剂也称为促吸收剂、促进剂、辅料、增溶剂、促吸附剂等。无论如何称谓, 该物质是用于促进药物经皮吸收的。理

想的促渗剂不仅能增加药物经皮吸收而且不会刺激皮肤、使皮肤过敏或损伤皮肤。而且，理想的促渗剂在适用剂型（如，霜剂或凝胶剂）上不应该对身体有副作用。

从促进药物经皮渗透的作用角度出发，对大量化合物进行了评价。参见，
5 如，*Percutaneous Penetration Enhancers*, Maibach h.I. and Smith H.E. (eds.), CRC Press, Inc., Boca Raton, FL. (1995), 该文献研究了各种皮肤促渗剂并进行了试验测试，以及 Büyüktimkin, N. ,等, *Chemical Means of Transdermal Drug Permeation Enhancement in Transdermal and Topical Drug Delivery Systems*, Gosh, T. K., 等, (eds.), Interpharm Press, Inc. ,
10 Buffalo Grove, IL. (1997)。前列腺素局部用组合物适用的促渗剂在美国专利号为 4,980,378、5,082,866 和 6,118,020 中公开，并且还在 WO 95/095590 中公开。利用这些促渗剂输送前列腺素的局部用组合物在美国专利号为 6,046,244、6,323,241、6,414,028 和 6,489,207 中公开。

本发明的局部用组合物可以包括一种或多种促渗剂。本发明的优选促渗剂
15 为乙醇、丙二醇、甘油、月桂酸乙酯、棕榈酸异丙酯、豆蔻酸异丙酯、月桂氮卓酮(Azone™)、二氧戊环(在美国专利号为 4,861,764 中有描述)、大环酮、HP-101、唑烷酮、可生物降解的促渗剂(在 Wong 等的美国专利号为 4,980,378 和 5,082,866 中有描述，如 2-(N,N-二取代的氨基)链烷酸酯(例如，N,N-二甲氨基异丙酸十二烷基酯(DDAIP))，N,N-二取代的氨基烷醇链烷酸酯)，及
20 这些物质的混合物。促渗剂的含量足以促进血管活性前列腺素如前列腺素 E₁ 的渗透。具体含量根据所需释放速率和具体前列腺素 E₁ 的剂型而不同。通常，渗透剂的含量为组合物总重量的约 0.5 至约 20wt%，优选为约 1 至约 10wt%，更优选为约 1 至约 5wt%。

通常，适宜的促渗剂可以是上述所列物质，也可以是亚砷、醇、脂肪酸、
25 脂肪酸酯、多元醇、酰胺、表面活性剂、萜、链烷酮(alkanones)、有机酸及这些物质的混合物。参见 Chattaraj, S. C. and Walker, R. B. , *Penetration Enhancer Classification*, pp. 5-20 in Maibach, H. I. , and Smith, H. E. , (eds.), *Percutaneous Penetration Enhancers*, CRC Press, Inc., Boca Raton, FL (1995), 以及 Büyüktimkin, N. , 等, *Chemical Means of*
30 *Transdermal Drug Permeation Enhancement*, in Gosh, T. K., 等, (eds.)

Transdermal and Topical Drug Delivery Systems, Interpharm Press, Inc., Buffalo Grove, IL (1997)。适宜的亚砷包括二甲亚砷、癸基甲基亚砷及其混合物。适宜的醇包括乙醇、丙醇、丁醇、戊醇、己醇、辛醇、壬醇、正癸醇、2-丁醇、2-戊醇、苄醇、辛醇、癸基醇、月桂醇、2-月桂醇、肉豆蔻醇、十六烷醇、硬脂醇、油醇 (olcyl alcohol)、亚油醇 (linolyl alcohol)、亚麻醇 (linolenyl alcohol) 及这些物质的混合物。适宜的脂肪酸包括戊酸、庚酸、壬酸、己酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、硬脂酸、油酸、亚油酸、亚麻酸、辛酸、异戊酸、新戊酸、新庚酸、新壬酸、三甲基己酸、新癸酸和异硬脂酸及这些物质的混合物。

适宜的脂肪酸酯包括正丁酸异丙酯、正己酸异丙酯、正癸酸异丙酯、豆蔻酸异丙酯、棕榈酸异丙酯、豆蔻酸辛基十二醇酯、乙酸乙酯、乙酸丁酯、乙酸甲酯、戊酸甲酯、丙酸甲酯、癸二酸二乙酯、油酸乙酯、月桂酸乙酯及这些物质的混合物。适宜的多元醇包括 1, 3-丙二醇、聚乙二醇、乙二醇、二甘醇、三甘醇、双丙二醇、甘油、1, 2-丙二醇、山梨醇、葡聚糖、丁二醇、戊二醇 (pentanediol)、己三醇 (hexanetriol) 及这些物质的混合物。

适宜的酰胺包括脲、二甲基乙酰胺、二乙基甲苯酰胺、二甲基甲酰胺、二甲基辛酰胺、二甲基癸酰胺、1-烷基-4-咪唑啉-2-酮、吡咯烷酮衍生物、环酰胺、环六亚甲基月桂酰胺及其衍生物、二乙醇胺、三乙醇胺及这些物质的混合物。适宜的吡咯烷酮衍生物包括 1-甲基-2-吡咯烷酮、2-吡咯烷酮、1-月桂基-2-吡咯烷酮、1-甲基-4-羧基-2-吡咯烷酮、1-己基-4-羧基-2-吡咯烷酮、1-月桂基-4-羧基-2-吡咯烷酮、1-癸基-硫乙基-2-吡咯烷酮 (HP-101)、1-甲基-4-甲氧羰基-2-吡咯烷酮、1-己基-4-甲氧羰基-2-吡咯烷酮、1-月桂基-4-甲氧羰基-2-吡咯烷酮、N-环己基吡咯烷酮、N-二甲氨基丙基吡咯烷酮、N-椰油烷基吡咯烷酮、N-牛油脂肪烷基吡咯烷酮、N-(2-羟甲基)-2-吡咯烷酮的脂肪酸酯、及这些物质的混合物。适宜的环酰胺包括 1-十二烷基氮杂环庚-2-酮 (月桂氮卓酮, Azone®)、1-香叶基氮杂环庚-2-酮、1-法呢基氮杂环庚-2-酮、1-香叶基香叶基氮杂环庚-2-酮、1-(3, 7-二甲基辛基)氮杂环庚-2-酮、1-(3, 7, 11-三甲基辛基)氮杂环庚-2-酮、1-香叶基氮杂环己-2-酮、1-香叶基氮杂环戊-2, 5-二酮、1-法呢基氮杂环戊-2-酮、及这些物质的混合物。

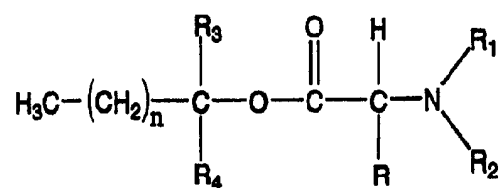
适宜的表面活性剂包括阴离子表面活性剂、阳离子表面活性剂、非离子表

面活性剂、胆盐和卵磷脂。适宜的阴离子表面活性剂包括月桂酸钠、月桂基硫酸钠及这些物质的混合物。适宜的阳离子表面活性剂包括溴化十六烷基三甲基铵、溴化十四烷基三甲基胺、氯化苄烷铵、氯化十八烷基三甲基铵、氯化十六烷基吡啶、氯化十二烷基三甲基铵、氯化十六烷基三甲基铵、及这些物质的混合物。适宜的非离子表面活性剂包括 α -氢- ω -羟基-聚(氧乙烯)-聚(氧丙基)聚(氧乙烯)嵌段共聚物、聚氧乙烯醚、聚氧乙烯山梨醇酯、脂肪酸聚乙二醇酯、及这些物质的混合物。适宜的 α -氢- ω -羟基-聚(氧乙烯)-聚(氧丙基)聚(氧乙烯)嵌段共聚物包括泊洛沙姆 231、182 和 184、及这些物质的混合物。适宜的聚氧乙烯醚包括 4-月桂醚(Brij 30™)、(Brij 93™)、(Brij 96™)、20-油醚(Brij 99™)、及这些物质的混合物。适宜的聚氧乙烯山梨醇酯包括单月桂酸酯(Tween 20™, Span 20™)、单棕榈酸酯(Tween 40™)、单硬脂酸酯(Tween 60™)和单油酸酯(Tween 80™)、及这些物质的混合物。适宜的脂肪酸聚乙二醇酯包括 8-氧乙烯硬脂酸酯(8-oxyethylene stearate ester(Myrij 45™))、(Myrij51™)、40-氧乙烯硬脂酸酯(Myrij 52™)及这些物质的混合物。适宜的胆盐包括胆酸钠、月桂胆酸钠、羟基乙酸钠、脱氧胆酸钠及这些物质的混合物。

适宜的萜类包括 D-柠檬油精、 α -蒎烯、 β -蒎烯、 α -松油醇、松油烯-4-醇、香芹醇、香芹酮、蒲勒酮、薄荷酮(piperitone)、孟酮(menthone)、薄荷醇、香叶醇、氧化环己烯、氧化柠檬油精、 α -氧化蒎烯、氧化环戊烯、1,8-桉叶油素、依兰油、茴香油、土荆芥油、桉叶油、及这些物质的混合物。适宜的链烷酮(alkanone)包括 N-庚烷、N-辛烷、N-壬烷、N-癸烷、N-十一烷、N-十二烷、N-十三烷、N-十四烷、N-十六烷、及这些物质的混合物。适宜的有机酸包括柠檬酸、琥珀酸、水杨酸、水杨酸酯(包括甲基、乙基和丙基二醇衍生物)、酒石酸、及这些物质的混合物。

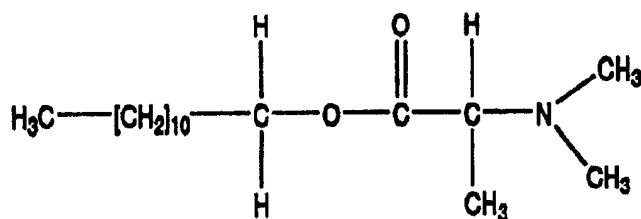
在一个优选的实施方式中，促渗剂为 2-(N-取代的氨基)-链烷酸烷基酯、(N-取代的氨基)链烷醇链烷酸酯或其混合物。为便于参考，2-(N-取代的氨基)-链烷酸烷基酯和(N-取代的氨基)链烷醇链烷酸酯可归为一组，标记为烷基(N-取代的氨基)酯。

适于本发明的 2-(N-取代的氨基)链烷酸烷基酯如下式所示：



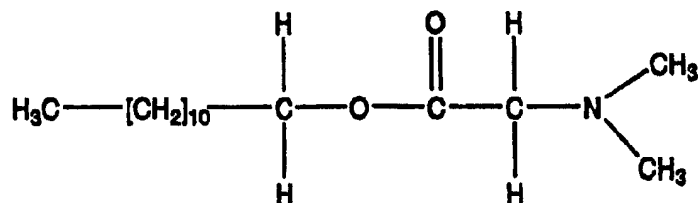
其中 n 是约 4-约 18 范围内的整数；R 选自氢、C₁-C₇ 烷基、苄基和苯基；R₁ 和 R₂ 选自氢和 C₁-C₇ 烷基；R₃ 和 R₄ 选自氢、甲基和乙基。

优选的是 (N, N-二取代的氨基) 链烷酸烷基酯，如 (N, N-二取代氨基)-乙酸的 C₄-C₁₈ 烷基酯和 (N, N-二取代氨基)-丙酸的 C₄-C₁₈ 烷基酯和其药学上可接受的盐和衍生物。具体的 2-(N, N-二取代氨基)-链烷酸烷基酯包括 2-(N, N-二甲氨基)-丙酸十二烷基酯 (DDAIP)；



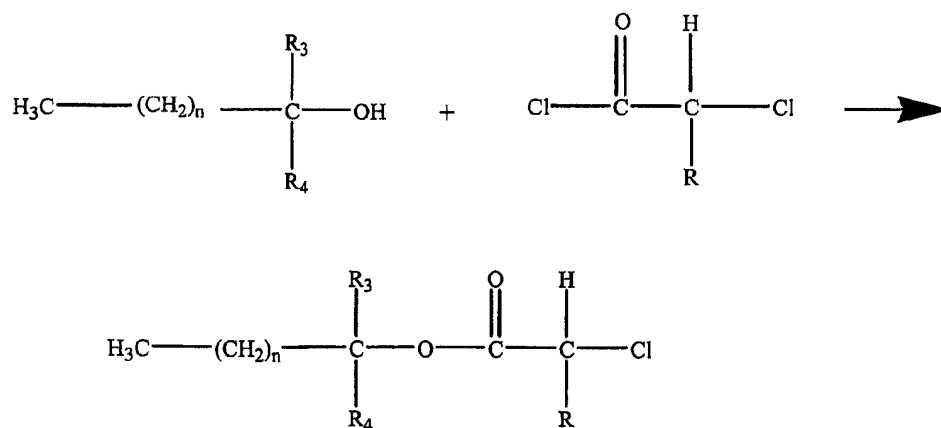
10

和 2-(N, N-二甲氨基)-乙酸十二烷基酯 (DDAA)；



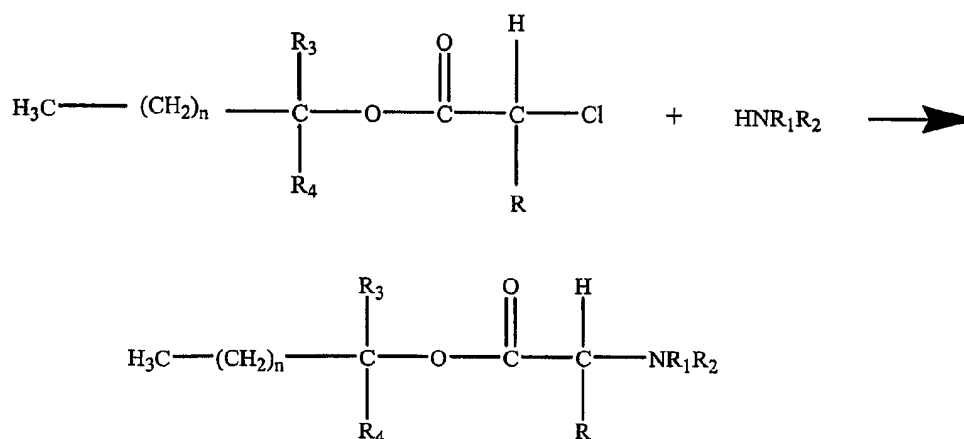
2-(N-取代氨基)链烷酸烷基酯是已知的。例如，2-(N, N-二甲氨基)-丙酸十二烷基酯 (DDAIP) 得自 Steroids, Ltd. (Chicago, IL)。此外，如 Wong 等的美国专利 No. 4, 980, 378 中所描述的，2-(N, N-二取代氨基)-链烷酸烷基酯可由更易得到的化合物合成，该文献不同程度地列于此以作参考。如其介绍，2-(N, N-二取代氨基)-链烷酸烷基酯易于经两步合成而制备。在第一步中，氯代乙酸长链烷基酯通常在合适的溶剂(如氯仿)中，通过相应的长链烷醇与氯甲酸氯甲酯等在合适的碱(如三乙胺)存在下，在适宜溶剂如氯仿中反应而制备得。反应描述如下：

20



其中 R, R₃, R₄ 和 n 如上定义。反应温度选自约 10℃ 至 200℃ 或者回流，
 优选室温。可使用溶剂，也可不使用溶剂。如果使用溶剂，可以选择宽范围的
 5 有机溶剂。碱的选择同样不是很重要。优选的碱包括叔胺，例如三乙胺、吡啶
 等。反应时间一般为约 1 小时至 3 天。

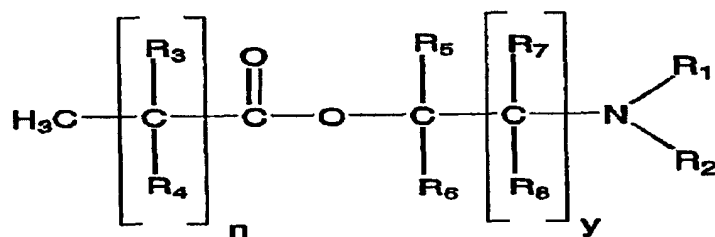
在第二步中，氯代乙酸长链烷基酯与合适的胺根据如下路线缩合：



10

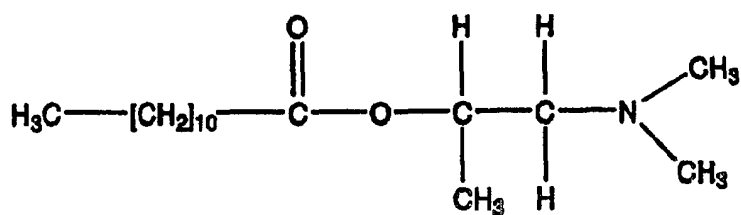
其中 n, R, R₁, R₂, R₃ 和 R₄ 如前定义。过量的胺反应物一般用作碱，反应
 在合适的溶剂(如醚)中容易进行。尽管温度可以改变，但第二步优选在室温下
 进行。反应时间通常从约 1 小时至几天。可以采用常规的纯化技术，很容易得
 到用于药物化合物的酯。

15 适宜的(N-取代的氨基)-链烷醇链烷酸酯通过以下化学式表示：



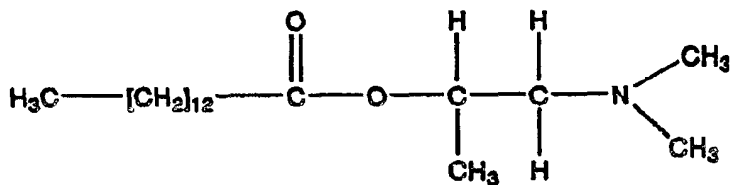
其中 n 是约 5 至约 18 范围内的整数；y 是 0 至约 5 范围内的整数；R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, 和 R₇ 选自氢、C₁-C₈ 烷基和 C₁-C₈ 芳基；R₈ 选自氢、羟基、C₁-C₈ 烷基和 C₁-C₈ 芳基。(N-取代的氨基)-链烷醇链烷酸酯的制备及其作为促渗剂的应用在已公布的 PCT 国际申请 W095/09590 中公开，其在此被参考引用。

优选的是(N-取代的氨基)-链烷醇链烷酸酯，如 C₅-C₁₈ 羧酸酯和其药学上可接受的盐。示例性具体的(N, N-二取代氨基)-链烷醇链烷酸酯包括 1-(N, N-二甲氨基)-2-丙醇十二烷酸酯(DAIPD)；



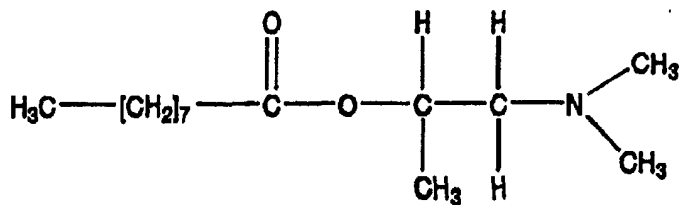
10

1-(N, N-二甲氨基)-2-丙醇豆蔻酸酯(DAIPM)；



15

1-(N, N-二甲氨基)-2-丙醇油酸酯(DAIPO)；



(N, N-二取代氨基)-链烷醇链烷酸酯易于通过相应的氨基链烷醇和月桂酰氯在三乙胺存在的条件下反应制备。溶剂, 例如氯仿, 是可有可无的, 但是优选有溶剂。例如在氯仿中在三乙胺存在的条件下, 1-(N, N-二甲氨基)-2-丙醇可与月桂酰氯反应生成 1-(N, N-二甲氨基)-2-丙醇月桂酸酯(DAIPD)。在本发明适宜的促渗剂中, 通常优选的是 DDAIP。

促渗剂的含量足以促进血管活性前列腺素如前列腺素 E_1 的渗透。具体含量根据所需释放速率和具体前列腺素 E_1 的剂型而不同。通常, 渗透剂的含量为组合物总重量的约 0.5 至约 10wt%。在一个实施例中, 组合物中血管活性前列腺素是前列腺素 E_1 , 促渗剂 DDAIP 的含量为组合物总重的约 0.01 至约 5wt%。

此外, 如果需要, 也可添加其它已知的透皮促渗剂, 例如, 二甲亚砜(DMSO)、二甲基乙酰胺(DMA)、2-吡咯烷酮、N, N-二乙基-间甲苯酰胺(DEET)、1-十二烷基氮杂环庚-2-酮(AzoneTM, Nelson Research 的注册商标)、N, N-二甲基甲酰胺、N-甲基-2-吡咯烷酮、巯基乙酸钙、噁唑烷酮、二氧戊环衍生物、月桂氮卓酮衍生物和大环类促进剂, 如大环酮。

天然的和修饰的多糖胶也是组合物的一种重要成份。适宜的代表性胶属于天然的和修饰的半乳甘露聚糖胶。类半乳甘露聚糖胶是包括 D-半乳糖和 D-甘露糖单元的碳水化合物聚合物, 或这类聚合物的其它衍生物。组合物中的半乳甘露聚糖种类很多, 根据其来源而不同。半乳甘露聚糖胶特征为(1→4)连接为直链结构的 β -D-甘露吡喃糖单元。和主链发生(1→6)连接的单一成员 α -D-甘露吡喃糖基(manopyranosyl)单元作为侧链存在。半乳甘露聚糖胶包括瓜儿豆胶, 其是在两种豆科植物(*Cyamposis tetragonalobus* 和 *psoraloids*)的种子胚乳研磨成粉而得, 以及刺槐豆胶, 其是在 carobtree(*ceratonia siliqua*)的种子胚乳中发现的。适宜修饰的多糖胶包括天然的或取代的多糖胶的醚, 如羧甲基醚、乙二醇醚和丙二醇醚。取代的多糖胶的示例为甲基纤维素。

其它适宜的代表性胶包括瓜儿豆胶、角叉胶、达瓦树胶(ghatti gum)、刺梧桐树胶、鼠李聚糖胶(rhamsan gum)和黄原胶。本发明的组合物可以包括各种胶的混合物或胶和酸性聚合物的混合物。

胶, 尤其是半乳甘露聚糖胶是一种熟知的物质。参见, 例如, *IndustrialGums : Polysaccharides & Their Derivatives*, Whistler R. L. and BeMiller J. N. (eds.), 3rd Ed. Academic Press (1992) and Davidson R.

L., *Handbook of Water-Soluble Gums & Resins*, McGraw-Hill, Inc., N. Y. (1980)。大多数的胶是可购得的,其形式多种,通常是粉末状,便于用在食品和局部用组合物中。例如,刺槐豆胶的粉末可购自 Tic Gums Inc. (Belcam, MD)。

当组合物中添加多糖胶时,多糖胶的含量是组合物总重量的约 0.1%-约 5%,优选为 0.5%-3%。在一个优选实施方式中,多糖胶的含量为 2.5wt%。示例的组合物在下述实施例中给出。

可选择性替代多糖胶的物质是聚丙烯酸聚合物。常见的聚丙烯酸聚合物通常被称作“卡波姆”(“carbomer”)。卡波姆是与聚链烯基聚醚轻度交联的聚丙烯酸聚合物,可从 B. F. Goodrich Company (Akron, Ohio)购得,商品名称为“CARBOPOL™”。尤其优选的卡波姆是被称作“CARBOPOL 940”的物质。

适用的其它聚丙烯酸聚合物是可购得的名为“Pemulen™”(B. F. Goodrich Company)和“POLYCARBOPHIL™”(A. H. Robbins, Richmond, VA)的聚合物。Pemulen™聚合物是丙烯酸 C₁₀至 C₃₀烷基酯和一个或多个丙烯酸、甲基丙烯酸单体或者它们与蔗糖烯丙醚或季戊四醇烯丙醚交联的简单酯的共聚物。POLYCARBOPHIL™促进剂是聚丙烯酸与联乙二醇的交联物。如果组合物中添加聚丙烯酸聚合物,则其含量占组合物总重量的约 0.5%-约 5wt%。

在某些优选实施例中,半固体组合物具有适宜的粘度从而使组合物存留在舟状窝内。半固体组合物能够表现牛顿流变学特征或非牛顿流变学特征。在一些优选实施方式中,本发明的半固体组合物表现了非牛顿流变学特征,即表观粘度由施加到组合物的剪切速率所决定。优选的组合物具有“剪切变稀”的流变学性质。本发明所用“剪切变稀”是指随着剪切速率的提高,表观粘度(剪切应力与剪切速率的比例)明显降低,无论是表观粘度的显著降低不随时间改变(假塑性)、随时间改变(触变性),还是与屈服应力相关,其中屈服应力被定义为在流动开始之前必须超越的应力, (Bingham plastics and generalized Bingham plastics)。参见 Harris, J., & Wilkinson, W. L., “Non-newtonian Fluid,” pp. 856-858 in Parker, S. P., ed., McGraw-Hill Encyclopedia of Physics, Second Edition, McGraw-Hill, New York, 1993。组合物适宜的粘度范围为约 5,000 厘泊(cps)至约 20,000cps,优选为约 7,000 厘泊(cps)至约 13,000cps。

在某些优选的实施方式中,血管活性前列腺素从药物储库中释放一段时

间。应该认为，血管活性前列腺素从经阴茎口施用并停留在舟状窝内的半固体组合物中一段时间的释放是从药物储库释放的一种类型。在其它类型中，血管活性前列腺素可以从已置入其它部位的包括其它聚合物载体的组合物中释放出来。在其它优选的实施例中，包括有效量的血管活性前列腺素和生物相容性聚合物的组合物被置于与骨盆神经节、骨盆神经丛或海绵体神经流动相通的部位。在优选实施例中，生物相容性聚合物是可生物降解的，优选在室温下是可流动的。

在优选实施例中，药物储库包括血管活性前列腺素和生物相容性聚合物。生物相容性聚合物在血管活性前列腺素的存在下基本保持均一性，并释放血管活性前列腺素。生物相容性聚合物可以是亲水性的或疏水性的，其可选自：多羧酸、包括醋酸纤维素和硝酸纤维素的纤维素聚合物、凝胶、聚乙烯吡咯烷酮、交联的聚乙烯吡咯烷酮、包括马来酸酐聚合物的聚酐、聚酰胺、聚乙烯醇、聚烯烃、如 EVA 的乙烯基单体的共聚物、聚乙烯醚、聚乙烯芳香化物、聚氧乙烯、葡胺多糖 (glycosaminoglycans)、多糖、聚酯，包括聚对苯二甲酸乙二醇酯的聚酯、聚丙烯酰胺、聚醚、聚醚砜、聚碳酸酯、包括聚丙烯、聚乙烯和高分子量的聚乙烯的聚烯烃、包括聚四氟乙烯的卤代聚烯烃、聚氨酯、聚原酸酯、蛋白质、多肽、硅树脂、硅氧烷聚合物、聚乳酸、聚羟基乙酸、聚己酸内酯、聚羟基丁酸酯戊酸酯 (polyhydroxybutyrate valerate) 以及其混合物和其共聚物，还有其它可生物降解的、可吸收的以及生物稳定的聚合物和共聚物。生物相容性聚合物可以是蛋白质聚合物、纤维蛋白、胶原质以及它们的衍生物、多糖，如纤维素、淀粉、右旋糖苷、藻酸盐以及这些多糖的衍生物、细胞外基质成份，如透明质酸、或其它生物物质或适宜的上述任意物质的混合。将乙烯-醋酸乙烯共聚物 (EVA, ELVAX-40 DuPont, Wilmington, DE, USA) 和聚-2-羟基乙基-甲基丙烯酸酯聚合物 (HYDRONTM) 用于前列腺素的药物储库中在本领域是已知的，如参见, BenEzra, D., 1978; Form, D. M., & Auerbach, R., 1983; Ziche, M., et al., 1982 and Diaz-Flores, L., et al., Intense vascular sprouting from rat femoral vein induced by prostaglandins E1 and E2, AnatRec., 1994, 238 (1) : 68-76。这些聚合物，尽管是生物相容性的，但存在不能被利用的缺陷。

硅树脂弹性体药物储库，如用作皮下埋植剂的 (Norplant (Wyeth)) 是本

领域所已知的。涉及改变储库表面性质的药物储库的改进在美国专利号 6, 274, 159 的专利中披露。优选的硅树脂弹性体是药用级的硅树脂弹性体, 例如 SILASTICTM (Dow-Corning, Midland, MI)。这样的药物储库, 尽管是生物相容的, 仍存在需要被去除的缺陷。

5 在某些优选实施例中, 植入剂是由可吸收或可生物降解的聚合物制得。适宜的可生物降解的聚合物包括聚交酯 (PLA) 和丙交酯乙交酯共聚物 (PLGA)、聚原酸酯、聚磷腈、聚酐以及聚磷酸酯。在尤其优选的实施例中, 可生物降解的聚合物是聚交酯聚合物或丙交酯乙交酯共聚物聚合物。可生物降解的水性聚合物溶液通常为约 9-30% 的可生物降解共聚物, 优选为 20-30% 的可生物降解共聚物。

10 包括药物储库的可生物降解的聚合物可以是嵌段共聚物。在某些优选实施例中, 聚合物是 ABA-或 BAB-型嵌段共聚物, 其中 A-嵌段为相对疏水的丙交酯乙交酯共聚物 (PLGA) 或疏水的聚交酯 (PLA), B-嵌段为相对亲水的聚乙二醇 (PEG), 疏水含量为约 51wt 至 83wt%, 整个嵌段共聚物的分子量为约 2000-4990, 15 低温下表现出水相溶性, 在哺乳动物生理体温下, 可进行可逆的热凝胶化过程。这些嵌段共聚物的制备和使用在美国专利号 6, 117, 949 的专利和美国公开号为 20040001872 的申请中有披露。可生物降解的三嵌段聚合物通常在水溶液中使用, 水溶液中共聚物的含量为约 9-30wt%, 优选约 20-30wt%。

20 在进一步优选的实施例中, 前列腺素药物储库组合物在室温下是可流动的, 由于生物相容性聚合物剪切变稀的性质或在哺乳动物生理体温下进行热凝胶化的原因而使组合物在某部位沉积。

25 在优选的实施例中, 将在 C₁-C₈ 脂肪醇中的血管活性前列腺素溶液加至选自 PLGA-PEG-PLGA 共聚物、PLA-PEG-PLA 共聚物、PEG-PLGA-PEG 共聚物以及 PEG-PLA-PEG 共聚物的可生物降解的三嵌段共聚物的水溶液中, 使血管活性前列腺素的最终浓度为占组合物总重量的 0.001-1wt%。

30 另一种重要的组分是亲脂性成分。本发明的“亲脂性成分”是指既亲脂又亲水的物质。药学领域普通技术人员会理解一个化合物的亲脂性是利用分配系数与其它化合物相比较的常规定性方法而确定的。分配系数是国际纯粹和应用化学联合会 (IUPAC) 所定义的, 其为在不同种类的体系 (两相) 的平衡状态时, 物质在两相中的分配比值; 在恒定温度下, 相同物质分子在两相中的浓度

(或严格的说是活度)的比值是常数。

C_1 - C_8 脂肪醇、 C_2 - C_{30} 脂肪酯及其混合物可作为亲脂性成分。示例的适宜醇为乙醇、正丙醇和异丙醇，适宜的脂为乙酸乙酯、乙酸丁酯、月桂酸乙酯、丙酸甲酯、豆蔻酸异丙酯和棕榈酸异丙酯。本发明中的术语“脂肪醇”包括多元醇，如甘油、丙二醇和聚乙二醇。在一个实施方式中，醇和酯的混合物是优选的，尤其是乙醇和月桂酸乙酯的混合物是优选的。

在一些实施方式中，亲脂性成分包括至少一种液态多元醇。在优选的实施方式中，液态的多元醇为聚乙二醇，其选自聚乙二醇 200、聚乙二醇 400 和聚乙二醇 600。当包含聚乙二醇时，组合物中聚乙二醇的含量为组合物总重量的约 1-约 25wt%。优选地，聚乙二醇为聚乙二醇 400 (PEG400)。聚乙二醇 400 的含量为组合物总重量的约 1-约 25wt%，优选为约 3-约 20wt%。

在一个实施方式中，亲脂性成分 C_2 - C_{30} 脂肪酯及其混合物包括甘油的 C_8 - C_{30} 脂肪酯，其选自甘油一酸酯、甘油二酸酯、甘油三酸酯及它们的混合物。适宜的脂肪酯包括饱和脂肪酸甘油酯、不饱和脂肪酸甘油酯及它们的混合物。适宜的饱和脂肪酸包括己酸、辛酸、癸酸、月桂酸、肉豆蔻酸、棕榈酸、硬脂酸、花生酸、二十二酸和二十四烷酸。适宜的不饱和脂肪酸包括油酸、亚麻油酸和亚麻酸。适宜的甘油酯包括甘油一油酸酯、甘油三油酸酯、三豆蔻酸甘油酯和三硬脂酸甘油酯，优选为三豆蔻酸甘油酯。

所需亲脂性成分的浓度依其它各因素而变，如所需半固体的稠度和所需皮肤渗透的效果。适宜的亲脂性成分的浓度占组合物总重量的 0.5%-40%。优选的局部用组合物包含的亲脂性成分的浓度占组合物总重量的 7%-40%。

当采用脂肪醇和脂肪酯的混合物时，醇的适宜含量为 0.5%-10%。在一个优选实施方式中，醇的含量占组合物总重量的 5%-15%，而脂肪酯占 2%-15%。在另一个优选实施方式中，醇的含量占组合物总重的 0.5%-10%，而脂肪酯占 0-10% (仍然是占组合物总重量的比例)。

亲脂性成分的浓度依其它因素而改变，如所需半固体的稠度和所需皮肤渗透的效果。优选的局部用组合物包含的亲脂性成分占组合物总重量的 7%-40%。当采用脂肪醇和脂肪酯的混合物时，优选的醇含量占组合物总重量的 5%-15%，而脂肪酯占 2%-15%。

可选择性加入的，但优选是加入的组分是乳化剂。尽管不是关键因素，适

5 宜的乳化剂通常的亲水-亲脂平衡常数大于 10。蔗糖酯，尤其是硬脂酸蔗糖酯，能够作为组合物中的乳化剂。硬脂酸蔗糖酯是熟知的乳化剂，其能够从各种商业途径获得。当使用乳化剂时，硬脂酸蔗糖酯占组合物总重量的比例优选至多为约 2%。硬脂酸蔗糖酯乳化剂的优选含量也可以用乳化剂与多糖胶的重量比例表示。优选乳化剂与胶的比例为 1: 6，最优选 1: 4，可以产生预期的半固体稠度和分层阻力。

也适用的其它乳化剂包括聚氧乙烯山梨醇酯、长链醇，优选为鲸蜡硬脂醇 (cetostearyl alcohol) 以及脂肪酸甘油酯。适宜的聚氧乙烯山梨醇酯包括单月桂酸酯 (Tween 20™, Span 20™)、单棕榈酸酯 (Tween 40™)、单硬脂酸酯 10 (Tween 60™) 和单油酸酯 (Tween 80™) 及它们的混合物。优选的脂肪酸甘油酯包括甘油一油酸酯、甘油三油酸酯、三豆蔻酸甘油酯和三硬脂酸甘油酯。

本发明包括酸性缓冲液。酸性缓冲液有助于维持或缓冲组合物的 pH 落在预期的范围内。本文使用的术语“缓冲液”或“缓冲剂”指溶质试剂或试剂，当它们溶于水溶液时，能够稳定该溶液，使溶液中加入酸或碱时 pH 值 (或者氢离子 15 浓度或活度) 不发生大的变化。阻止 pH 值从起始缓冲的 pH 值起发生变化而偏离上述范围内的上述溶质试剂或试剂都是公知的。尽管有许多其它合适的缓冲剂，但已经证明了磷酸钾一水合物对本发明的组合物具有有效的作用。

药物组合物的最终 pH 值可以在生理相容的范围内变化。必要的是最终 pH 值不能刺激人的皮肤或药物储库放置的位置。在没有违背这一限制条件下，可以选择既促进前列腺素 E₁ 的稳定性又能调节所需稠度的 pH 值。在一个实施方式中，优选的 pH 值为约 3.0-约 7.4，更优选为约 3.0-约 6.5，最优选为约 3.5-约 6.0。 20

组合物的其余组成是水，而且是必须纯化后的水。组合物包含的水占组合物总重量的约 50%-约 90%。水的具体含量要求不严，只要其能够调节其它组成以获得所需稠度和/或浓度。 25

前列腺素 E₁ 稳定剂、着色剂、流变学改进剂和防腐剂的添加量不能过度限制前列腺素 E₁ 的皮肤渗透性或对所需半固体稠度不利。

在优选的实施例中，半固体药物组合物的剂型为霜剂、凝胶剂、软膏剂、胶状悬浮液及类似剂型，也包括但不限于适用于透皮贴剂及类似装置的组合物。 30

上述所列组成可以以能够制备稳定组合物的任何顺序和方式进行混合，以制得包括均匀分散于半固体制剂中的前列腺素 E_1 的稳定组合物。制备该组合物的一种可行方法包括将多糖胶（或聚丙烯酸聚合物）均匀分散于预先混合的水/缓冲液中，然后充分匀化（混合）所得混合物，该混合物为“A部分”。

- 5 如果需要加入乳化剂，则在分散多糖胶之前将乳化剂加入到水/缓冲液中。可以采用任何适宜的方法调节A部分的pH值以达到可使用的程度，例如，加入浓磷酸或氢氧化钠的方法。

- 单独地，在搅拌下，将前列腺素 E_1 溶于亲脂性成分中，该亲脂性成分可以是多种醇、多种酯或醇与酯的混合物，然后，加入促渗剂。或者，当亲脂性成分包括醇和酯时，前列腺素 E_1 在加入促渗剂之前可先溶于醇中，然后再加入酯。无论采取何种方法，得到的混合物都为“B部分”。最后步骤是在持续混合下，将B部分缓慢加入（如，逐滴加入）A部分中。

- 得到的局部用组合物表现出改善了前列腺素 E_1 的渗透性和生物利用度，没有过量施用药物而减少了对皮肤的伤害和相关感染，增加了剂型的可选择范围。这些组合物可用前列腺素 E_1 长时间地治疗外周血管疾病、男性阳萎和其它疾病，而避免了低生物利用度和其它传输途径相关的快速化学降解。前列腺素 E_1 在用于患者皮肤的局部用组合物中的应用使得前列腺素 E_1 能够预先确定持续给药量，避免了通过注射途径的一次或多次给予较大剂量而产生的不良作用。通过维持持续的剂量速率，前列腺素 E_1 在患者靶组织中的浓度能够更好地被维持在最佳治疗范围内。

- 在一个实施方式中，组合物包括占组合物总重量约0.01%-约5%的修饰的多糖胶；约0.001%-1%的前列腺素，其选自 PGE_1 、其可药用盐、其低级烷基酯及它们的混合物；约0.05%-约10%的DDAIP或其盐；约0.5%-约10%的低级醇，其选自乙醇、丙醇、异丙醇及它们的混合物；约0.5%-约10%的酯，其选自月桂酸乙酯、肉豆蔻酸异丙酯、月桂酸异丙酯及它们的混合物；和酸性缓冲液。优选的组合物还包括至多约2%的硬脂酸蔗糖酯。

- 在优选的药物储库实施例中，血管活性前列腺素为组合物总重量0.05-1%，优选0.1-0.5%的前列腺素 E_1 。优选地，生物相容性聚合物选自医药级别的硅树脂弹性体、可生物降解的聚合物和剪切变稀的聚合物增稠剂。在优选的实施例中，将 C_1 - C_8 脂肪醇中的前列腺素 E_1 溶液加至可生物降解的共聚物

水溶液中。可生物降解的聚合物水溶液通常为约 9-30wt%，优选为 20-30wt%。如果需要，将 pH 调至优选的 pH 范围约 3.0 至约 7.4，更优选约 3.0 至约 6.5，最优选约 3.5 至约 6.0。如果可生物降解的聚合物本身没有足够的缓冲能力使组合物 pH 值保持在所需范围内，则可根据需要加入适宜的缓冲物，如磷酸盐缓冲物。通常，组合物还包括亲脂性成分，其选自 C₁-C₈ 脂肪醇、C₈-C₃₀ 脂肪酯及它们的混合物。在优选的实施例 5 中，组合物包括促渗剂，其选自 2-(N-取代的氨基)-链烷酸烷基酯、(N-取代的氨基)-链烷醇链烷酸酯或它们的混合物。

组合物还任选地包括至多约 5% 乳化剂。优选地，组合物包括至多约 2% 的乳化剂。适宜的乳化剂包括聚山梨醇酯，如 Tweens、甘油一油酸酯、甘油三油酸酯、三豆蔻酸甘油酯和三硬脂酸甘油酯。优选的乳化剂为三豆蔻酸甘油酯。10

本发明的实施在下述实施例中描述。这些实施例意欲举例说明本发明而不是限制其保护范围。组合物中不会负面影响前列腺素 E₁ 的作用的变化对于本领域技术人员是显而易见的，这些变化也在本发明的保护范围内。例如，其它成份，如着色剂、抗微生物防腐剂、乳化剂、芳香剂、前列腺素 E₁ 稳定剂等成份也可包括在组合物中，只要使所得组合物仍保持上述所需特性。当添加防腐剂时，其加入量通常为约 0.05%-约 0.30%。适宜的防腐剂包括对羟基苯甲酸甲酯类(甲基 PABA)、对羟基苯甲酸丙酯类(丙基 PABA)和丁基羟基甲苯(BHT)。适宜的香精和芳香剂是本领域已知的；适宜的芳香剂为至多占组合物总重量的约 5% 的桃金娘烯醇，优选为约 2% 的桃金娘烯醇。15

局部用组合物可进一步包括至少一种局麻药。适宜的局麻药包括那些适用于局部用药的局麻药 (topical anesthetics)，其包括但不限于：氨布卡因 (ambucaine)、阿莫拉酮 (amolanone)、盐酸阿米卡因 (amyllocaine hydrochloride)、benoxinate、本坐卡因 (benzocaine)、贝托卡因 (betoxycaine)、苯柳胺酯 (biphenamine)、布比卡因 (bupivacaine)、布他卡因 (butacaine)、氨苯丁酯 (butamben)、布坦卡因 (butanilicaine)、丁胺卡因 (butethamine)、butoxycaine、卡铁卡因 (carticaine)、盐酸氯普鲁卡因 (chloroprocaine hydrochloride)、古柯乙烯 (cocaethylene)、可卡因 (cocaine)、环美卡因 (cyclomethycaine)、盐酸地布卡因 (dibucaine hydrochloride)、二甲卡因 (dimethocaine)、盐酸地哌冬 (diperodon hydrochloride)、达克罗宁 (dyclonine)、ecgonidine、芽子碱 (ecgonine)、25 30

氯乙烷、依替卡因(etidocaine)、 β -优卡因(eucaine)、尤普罗辛(euprocine)、非那可明(fenalcamine)、福莫卡因(fomocaine)、盐酸海克卡因(hexylcaine hydrochloride)、羟丁卡因(hydroxytetracaine)、对-氨基苯甲酸异丁酯、甲磺酸亮氨卡因(leucinocaine mesylate)、左沙屈尔(levoxadrol)、利多卡因(lidocaine)、甲哌卡因(mepivacaine)、美普卡因(meprylcaine)、美布卡因(metabutoxycaine)、氯甲烷、麦替卡因(myrtecaine)、纳依卡因(naepaine)、奥他卡因(octacaine)、orthocaine、奥昔卡因(oxethazaine)、对乙氧卡因(parethoxycaine)、盐酸非那卡因(phenacaine hydrochloride)、苯酚、皮珀罗卡因(piperocaine)、匹多卡因(piridocaine)、聚多卡醇(polidocanol)、普莫卡因(pramoxine)、丙胺卡因(prilocaine)、普鲁卡因(procaine)、丙泮卡因(propanocaine)、丙美卡因(proparacaine)、丙哌卡因(propipocaine)、盐酸丙氧卡因(propoxycaine hydrochloride)、假可卡因(pseudococaine)、吡咯卡因(pyrrocaine)、罗哌卡因(ropivacaine)、水杨醇、盐酸丁卡因(tetracaine hydrochloride)、托利卡因(tolycaine)、三甲卡因(trimecaine)、佐拉敏(zolamine)及这些物质的混合物。

当包含局部用麻醉药时，局部用麻醉药的含量约为0.01%-约10wt%。局部用麻醉药包括利多卡因、达克罗宁、地布卡因、它们的药学可接受盐及这些物质的混合物。在一个优选的实施例中，局部用麻醉剂为组合物总重量的约0.5%-约1%的达克罗宁。

药物制剂优选以单位剂量形式存在。该形式的制剂被分成包含适量活性成份的单位剂量。单位剂量形式为包装的制剂，含有具体量的药物制剂的包装为如硬塑料投放器或软包装。

本发明的另一方案是提供在一适宜容器中包含如上所述的治疗勃起功能障碍的组合物的产品，优选的容器为如美国专利 No. 6, 224, 573 中公开的投放器以及标签说明书。或者，该容器可以是具有适宜大小孔的管，如尖端伸出的管、袋、包或可挤压的瓶，这些容器可以由任何适宜材料制成，如硬塑料或软塑料。

标签说明书可以是小册子、产品包装上的标签或与该包装有关的标签。

标签说明书用于指导勃起功能障碍患者在阴茎口施用本发明组合物，指导患者垂直握住阴茎、使阴茎口(meatus)张开并将组合物置入舟状窝内而不要

将容器放入口内，需在性交前约 5-30 分钟时给药。打印的标签说明书是用于描述本发明的组合物用于治疗勃起功能障碍的方法。标签说明书是本发明的一个重要方面，因为在组合物被批准任何用途之前，必须得到可靠的国家管理机构如美国食品药品监督管理局的批准才可投入市场。部分步骤包括提供最终销售5 的药物组合物的标签。标签可以包括对组合物的定义和一些其它内容，如临床药理、作用机理、药物耐受、药代动力学、吸收、生物利用度、禁忌症等，还提供必需剂量、给药途径和用途。因此，当药品通过市场到达患者手中，带有投放器的组合物和治疗说明书的结合才是合理应用药物的重要环节。这样的治疗说明书根据前述治疗方法描述其用途。

10 舟状窝提供了适于使用半固体药物组合物并使药物停留的天然开阔部分。当将半固体药物，如本发明的组合物，置于阴茎口中时，会很好地阻碍药物从该部位、阴茎口和尿道的狭窄出口流出。流动的被阻碍与通道横截面积和长度成比例。因此，适宜选择的粘度的半固体药物会处于窝内，从而便于如血管扩张剂等的活性成份的吸收。组合物粘度的适宜范围为约 5,000cps-约15 20,000cps，优选为约 7,000cps-约 13,000cps。在优选实施方式中，所选择的组合物的粘度使施用的组合物的约 90%-约 99%停留在舟状窝中达约 30 分钟，优选为约 93%-约 98%，最佳为超过 98%的组合物能停留在舟状窝中达约 30 分钟。

单位剂量的活性成份含量范围在 0.01mg-1g，具体含量根据具体应用和血管活性前列腺素的效力而定。例如，当血管活性前列腺素是前列腺素 E₁，其含量为约 0.05mg-约 0.8mg，优选为约 0.1mg-约 0.5mg，而在另一个实施方式中，20 为约 0.2mg-约 0.3mg。如果需要，组合物也可包含其它相容性治疗剂，如抗高血压药哌嗪基喹唑啉。

除非另有说明，每个组合物都是通过常规混合所述各种成份而制备的。

25

实施例 1

示例性组合物

示例性组合物 A 如下制备。通过在 5 份的乙醇中溶解 0.4 份的前列腺素 E₁(Alprostadil USP)而得到 A 部分。然后，将 5 份 2-(N, N-二甲氨基)-丙酸30 十二烷基酯与醇-前列腺素 E₁溶液相混合，随后加入 5 份月桂酸乙酯。

B 部分先从制备 pH 值为 5.5 的水/缓冲液开始。水/缓冲液通过将足量磷酸一氢钾加入纯水中得到 0.1M 溶液而制备得。用强碱溶液（1N 氢氧化钠）和强酸（1N 磷酸）将水/缓冲液的 pH 调节至 5.5。缓冲液占总组合物的约 80 份。所有份都为重量份。

5 在缓冲液中加入 0.5 份的月桂酸乙酯。然后，将刺槐豆胶（以粉末形式）分散到缓冲液中，用搅拌器件搅匀。表 1 为成份列表。

所得组合物为适用于皮肤的易涂抹半固体物，不需要如贴片和粘合带等支承装置。组合物既均匀又不易分层。

表 1：局部用前列腺素 E₁ 组合物

成分(wt%)	A	B	C	D	E	F	G	H
预水化的刺槐豆胶	3	3	3	3	3	3	3	-
预水化的修饰的瓜儿豆胶	-	-	-	-	-	-	-	3
黄原胶	-	-	-	-	-	-	-	-
水/缓冲液（pH5.5）	81	81	81	81	81	81	81	81
硬脂酸蔗糖酯	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	-
前列腺素 E ₁	0.1	0.2	0.3	0.4	0.4	0.5	0.4	0.3
DDAIP	5	5	5	5	5	5	5	2.5
乙醇	5	5	5	5	5	5	10	5
月桂酸乙酯	5	5	5	5	5	5	-	3

10 其余示例的组合物 B-I，按照表 1 所列成份以相同的方法制备得。如上所述，在其它实施例中，如组合物 H，组合物可包含修饰的多糖胶，适宜地为修饰的半乳甘露聚糖胶，如瓜儿豆胶。也可以用聚丙烯酸聚合物代替多糖胶。

15 实施例 2

发现 PGE₁ 能促进 NADPH 正调节的大鼠后背部位的主骨盆神经节细胞的原代培养物中神经突的生长。从 Sprague-Dawley 大鼠切下后背部位的 24 个主骨盆神经节（DCR-MPG）。将每个样本置于培养皿中覆盖有不含生长因子的 Matrigel 基质的盖有盖玻片的玻片上，培养皿中的培养基不含血清。将
20 PGE₁(Sigma)加至培养基中，最终浓度为 1, 10, 20, 30, 60 或 100 μmol(uM)。

37℃下, 含 5%CO₂ 的潮湿空气中温育神经节培养物。96 个小时后, 用数码相机记录神经突生长情况。对照组 (6 个样本) 在不含血清的培养基中的不含 PGE₁ 的 Matrigel 基质上温育。

不含生长因子的 Matrigel 基质 (Passaniti, A. , et al. , Lab. Invest. 1992 67: 518-528) 购自 Becton Dickinson (Mountain View, CA)。细胞培养级的 PGE₁ 购自 Sigma Chemical. (St. Louis, MO)。RPIM-1640 和其它细胞培养试剂都购自 GIBCO Invitrogen Corp. (Grand Island, NY)。

本研究所用为两个月的雄性 Sprague-Dawley 大鼠。所有动物饲养、处理和方法都是动物研究协会 (institutional Committee on Animal Research) 批准的。双侧胸廓切开术取出后背部位的主骨盆神经节 (DCR-MPG) 后, 通过覆膜内注射本巴比妥钠 (50 mg/kg) 处死大鼠。

每个大鼠提供一对主骨盆神经节 (DCR-MPG); 其中一个作为对照, 另一个经 PGE₁ 处理。将从 Sprague-Dawley 大鼠上分离出的 DCR-MPG 置于覆盖着 Matrigel 的玻璃盖玻片上进行培养。盖玻片用于支撑平面以使样本适于组织学染色和检测。盖玻片如下覆盖。在置于冰上的装有不含血清的 RPMI-1640 的 35-mm 培养皿中, 使不含生长因子的 Matrigel (Becton Dickinson, Mountain View, CA) 被稀释 3 倍。然后用无菌玻璃片作为涂布器将稀释后的 Matrigel 涂在冷却的无菌玻璃盖玻片上。将涂覆了的盖玻片置于 35-mm 的培养皿中, 然后在 37℃ 下温育 1 个小时以使 Matrigel 固化。每个刚切下来的 DCR-MPG 在磷酸盐缓冲盐水 (PBS) 中漂洗, 在切成相等的三份, 然后置于覆盖着 Matrigel 的玻璃盖玻片的上面, 再覆盖上 50 μl 冷却的、液态的不含生长因子的 Matrigel 基质。37℃ 下温育 5 分钟使 Matrigel 聚合, 加入 3 ml 的不含血清的 RPMI 1640 培养基, 培养基中含有 1x 青霉素-链霉素-两性霉素 (Cell Culture Facility, University of California, San Francisco)。将 PGE₁ (Sigma, Inc., USA) 加至培养基中, 使其最终浓度为 1, 10, 20, 30, 60 和 100 μM。在含 5% CO₂ 的潮湿空气中, 于 37℃ 下温育神经节培养物。

温育 2-3 天后, 将神经节和生长的神经突染色使烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (NADPH) 黄递酶作为一氧化氮合酶 (NOS) 表达的标记物。清除各培养物中的培养基, 然后加入 pH 为 8.0 的含有 2% 甲醛、0.002% 苦味酸的 0.1M 磷酸盐缓冲液的固定液。固定 20 分钟后, 用 pH 为 8.0 的磷酸盐缓冲液漂洗组织三次,

每次漂洗 10 分钟。然后将漂洗后的组织在室温下，于含有 0.1mM NADPH、0.2mM 氮蓝四唑、0.2%Triton X-100 的缓冲液中温育约 30 分钟，同时用显微镜监视颜色的变化。当 NADPH-黄递酶正调节的 (positive) 神经变成深蓝色时，终止反应，用缓冲液漂洗组织三次，每次洗 10 分钟。用缓冲了的甘油作为封片剂将含有神经节的盖玻片封在载玻片上。

用与 Olympus 显微镜和 Apple Macintosh PowerMac 计算机相连接的专业 DCS-420 数码相机 (EastmanKodak, Rochester, NY) 拍摄神经节。所有样本都被拍下照片，将照片储存以便日后进行分析。用 Chemilmager 4000 软件 (Alpha Innotech Corporation, San Leandro, CA) 分析数码相片来测定长出的神经节纤维的最大长度。

利用 Biostatistics, 3d ed. (Glantz SA, McGraw-Hill, Inc. New York, 1992) 的计算机软件进行统计学分析。对涉及不同时间点的数据首先进行单因素方差分析 (ANOVA)。如果 ANOVA 表示出显著差异，再用 Student-Neuman-Keuls 检验进行成对比较。结果见图 1。

实施例 3

如实施例 2 所述，分离出 4 对 DCR-MPG 并进行培养。左侧的 DCR-MPG 用最终浓度为 $10 \mu\text{M}$ PGE_1 处理，右侧的作为对照品。在培养了 96 个小时后，可以看到用 PGE_1 处理了的 DCR-MPG 与对照品相比出现明显的神经突生长。 PGE_1 处理后的神经突最大长度为 $229.33 \pm 10.7 \mu\text{m}$ ，而对照品的神经突最大长度为 $93.33 \pm 28.4 \mu\text{m}$ ($P < 0.001$)。

用 8 对 DCR-MPG 研究 PGE_1 剂量与神经突生长的关系。将最终浓度为 10, 20, 30 和 $60 \mu\text{M}$ 的 PGE_1 加到培养基中。见表 2。可以看出， $30 \mu\text{M}$ PGE_1 的作用最大，能诱导出 $250 \pm 38.1 \mu\text{m}$ 的纤维长度。差异显著 ($P < 0.05$)。

表 2 神经突的生长（最长的神经突长度，μm）

	PGE ₁ 浓度	平均值 (μm)	标准偏差	S. E. M.	N
	0 μM	93.33	39.46	22.78	3
	1 μM	168.00	16.00	6.53	6
5	10 μM	229.33	18.48	10.66	3
	20 μM	244.00	26.17	10.68	6
	30 μM	250.29	62.77	23.43	7
	60 μM	138.00	28.75	14.38	4
	100 μM	112.00	42.33	24.44	3

10

结果总结于图 2 中。存在剂量依赖性作用，PGE₁ 为 30 μM 时，得到最大的神经突生长，为 250±63 微米（平均值±标准偏差）。高剂量（60 μM，100 μM）所得到的神经突最大值稍小。

15 实施例 4

保留神经的 RPP 患者的术后治疗

将半固体前列腺素局部用组合物如组合物 H 用于促进需要治疗的患者保留神经的根治性耻骨后前列腺切除术后的自主性勃起功能的恢复。在术后第一年内开始治疗，尤其是术后即开始治疗，如果合适，在术后调查 1 个月后即开始治疗。根据周期性阴茎口给药的治疗方案，每周至少给予前列腺素局部用组合物 1 次，优选每周至少 3 次，给药期至少 3 个月，优选至少 6 个月。指导每名患者在给药时，须将阴茎竖起，并将阴茎口张开，无需将药物容器置入阴茎口内的情况下将药物滴入舟状窝中。治疗 3-6 个月后观察自主性勃起功能的恢复情况。

25

实施例 5

对保留神经的 RPP 患者进行术后联合治疗

联合治疗涉及将可植入的前列腺素储库与阴茎口施用半固体前列腺素局部用组合物如组合物 H 相结合进行，以促进需要治疗的患者保留神经的根治性耻骨后前列腺切除术后的自主性勃起功能的恢复。

30

将包括血管活性前列腺素和生物相容性聚合物的药物储库在进行前列腺切除术时放入与骨盆神经丛和/或海绵体神经流动相通的部位。在优选实施例中，生物相容性聚合物是可生物降解的。在优选实施例中，生物相容性聚合物是室温下可流动的。

- 5 在术后第一年内开始阴茎口给药治疗，通常是术后即开始治疗，如果合适，在术后调查1个月后即开始治疗。根据周期性阴茎口给药的治疗方案，每周至少给予前列腺素局部用组合物1次，优选每周至少3次，给药期至少3个月，优选至少6个月。指导每名患者在给药时，须将阴茎竖起，并将阴茎口张开，无需将药物容器置入阴茎口内的情况下将药物滴入舟状窝中。治疗3-6个月后
- 10 观察自主性勃起功能的恢复情况。

实施例6

对与糖尿病神经病有关的勃起功能障碍患者进行治疗

- 包括血管活性前列腺素和促渗剂的局部用组合物的阴茎口施用提供了一种促进与糖尿病神经病有关的勃起功能障碍患者自主勃起功能恢复的方法。将
- 15 局部用前列腺素组合物，如适宜的实施例1的组合物H，用于需要治疗的患者中。指导每名患者阴茎口给药，即在给药时，须将阴茎竖起，并将阴茎口张开，无需将药物容器置入阴茎口内的情况下将药物滴入舟状窝中。局部用组合物提供了促使肿胀，优选勃起的剂量的PGE₁。根据局部用前列腺素组合物的周期性
- 20 阴茎口给药的治疗方案，每周至少给药1次，优选每周至少3次，给药期至少3个月，优选至少6个月。

局部用前列腺素组合物的阴茎口给药导致阴茎肿胀，且大多数的勃起足以及能进入阴道。治疗3-6个月后观察自主性勃起功能的恢复情况。

- 上述内容只是用于举例说明本发明，本发明的范围由权利要求书所定义。
- 25 在不背离本发明真正的精神和范围之下的各种变化和改变都是本发明的保护内容。

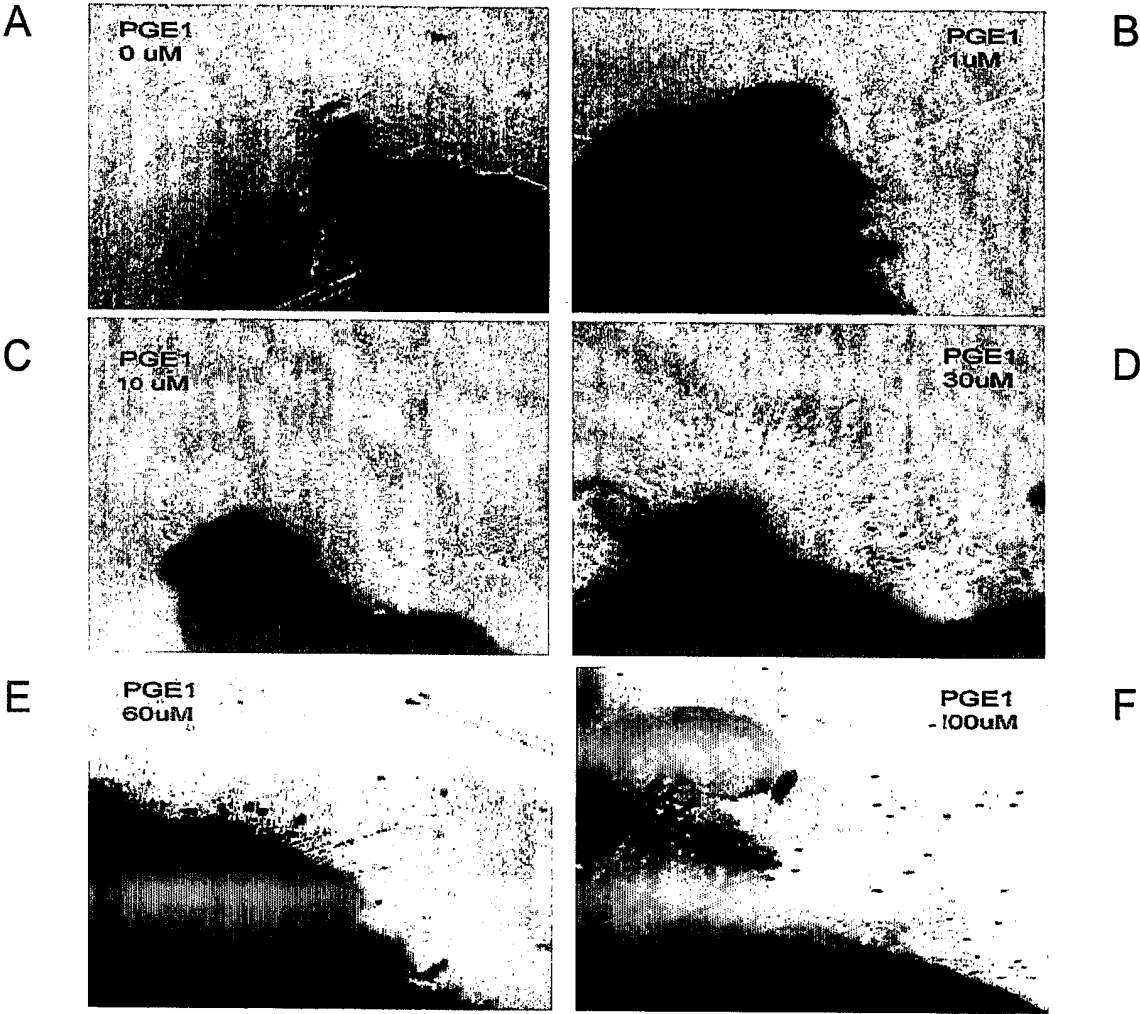


图 1

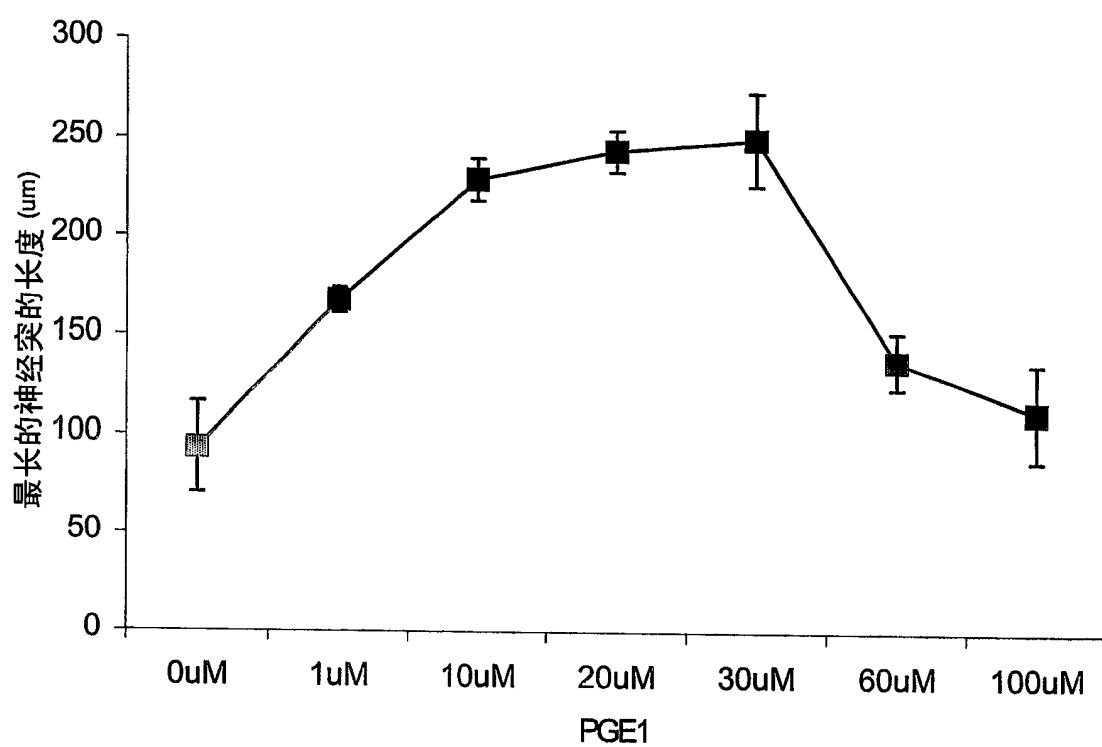


图 2