



(10) 授权公告号 CN 115803088 B

(45) 授权公告日 2025.03.21

(21) 申请号 202180040673.8

(22) 申请日 2021.04.08

(65) 同一申请的已公布的文献号
申请公布号 CN 115803088 A

(43) 申请公布日 2023.03.14

(30) 优先权数据
63/007,251 2020.04.08 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日
2022.12.06

(86) PCT国际申请的申请数据
PCT/US2021/026492 2021.04.08

(87) PCT国际申请的公布数据
W02021/207561 EN 2021.10.14

(73) 专利权人 通尼克斯医药控股公司
地址 美国新泽西
专利权人 通尼克斯医药有限公司

(72) 发明人 M·E·帕门特 G·M·沙利文

(74) 专利代理机构 中国贸促会专利商标事务所
有限公司 11038

专利代理师 袁志明

(51) Int.Cl.
A61K 31/135 (2006.01)
A61K 31/085 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)
A61K 31/138 (2006.01)
A61K 31/15 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
A61K 31/568 (2006.01)
A61K 33/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)

(56) 对比文件
CN 105142730 A, 2015.12.09

审查员 王诗琳

权利要求书4页 说明书16页

(54) 发明名称

性功能障碍的环苯扎林治疗

(57) 摘要

本公开提供了包含治疗有效量的环苯扎林和一种或多种药剂的药物组合物,以及治疗和/或预防性功能障碍的方法。

1. 治疗有效量的环苯扎林和药学上可接受的载体在制备用于治疗或预防女性受试者的性功能障碍的药物中的用途,所述女性受试者有此需要或有此风险。

2. 权利要求1的用途,其中环苯扎林为游离碱或其药学上可接受的盐。

3. 权利要求2的用途,其中环苯扎林的药学上可接受的盐为环苯扎林酸盐。

4. 权利要求3的用途,其中环苯扎林酸盐为环苯扎林-HCl。

5. 权利要求4的用途,其中环苯扎林-HCl为甘露糖醇低共熔混合物的形式。

6. 权利要求5的用途,其中所述甘露糖醇低共熔混合物选自以重量记75% \pm 2% 环苯扎林-HCl和25% \pm 2% β -甘露糖醇低共熔混合物、以重量记65% \pm 2% 环苯扎林-HCl和35% \pm 2% δ -甘露糖醇低共熔混合物、以重量记75% \pm 2%环苯扎林-HCl和25% \pm 2% β -甘露糖醇低共熔混合物与以重量记65% \pm 2% 环苯扎林-HCl和35% \pm 2% δ -甘露糖醇低共熔混合物的混合物、以及包含以重量记65% \pm 2% 环苯扎林-HCl和35% \pm 2% δ -甘露糖醇低共熔混合物的外层和 β -甘露糖醇的内层的颗粒。

7. 权利要求4的用途,其中所述药物的制备还包括使用碱化剂。

8. 权利要求7的用途,其中所述碱化剂选自磷酸二氢钾、磷酸氢二钾、磷酸三钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钙、碳酸氢钙、TRIS缓冲剂、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸三钠、碳酸钾、碳酸氢钾、乙酸钾、乙酸钠、柠檬酸二钾、柠檬酸三钾、柠檬酸二钠和柠檬酸三钠。

9. 权利要求8的用途,其中所述碱化剂为磷酸氢二钾。

10. 权利要求1的用途,其中所述药物包含0.1 mg至30 mg的环苯扎林或其药学上可接受的盐。

11. 权利要求10的用途,其中所述药物包含1 mg至20 mg的环苯扎林或其药学上可接受的盐。

12. 权利要求11的用途,其中所述药物包含小于10 mg的环苯扎林或其药学上可接受的盐。

13. 权利要求12的用途,其中所述药物包含小于5 mg的环苯扎林或其药学上可接受的盐。

14. 权利要求4的用途,其中所述药物包含5.6 mg的环苯扎林-HCl。

15. 权利要求4的用途,其中所述药物包含2.8 mg的环苯扎林-HCl。

16. 权利要求14的用途,其中所述药物被配制以两个剂量单位同时或依次施用,且其中两个剂量单位中的合并量为5.6 mg的环苯扎林-HCl。

17. 权利要求14的用途,其中所述药物被配制以两个剂量单位同时施用,并且其中每个剂量单位包含2.8 mg的环苯扎林-HCl。

18. 权利要求1的用途,其中所述药物被配制以便每日施用。

19. 权利要求18的用途,其中所述药物被配制以便每日1次施用。

20. 权利要求19的用途,其中所述药物被配制成剂型,其选自片剂、膜剂、液体、粉剂或栓剂。

21. 权利要求20的用途,其中所述片剂是舌下片剂。

22. 权利要求20的用途,其中所述药物被配制以便通过舌下、颊黏膜、口服、静脉内、肌肉内、皮下、吸入、经皮、直肠或阴道施用。

23. 权利要求22的用途,其中所述药物被配制以便通过舌下施用。

24. 权利要求1的用途,其中所述药物被配制以便与一种或多种选自如下的治疗剂依次或同时施用:氟班色林、雌激素受体调节剂、合成或性腺类固醇药剂、磷酸二酯酶抑制剂、黑皮质素受体激动剂、 α 1-肾上腺素能受体拮抗剂、 β -肾上腺素能受体拮抗剂、抗惊厥剂、抗抑郁剂、抗焦虑剂、抗组胺药、抗高血压药、抗脂质药、激素药、促性腺激素释放激素激动剂、避孕药、抗胆碱能药、多巴胺能受体激动剂、减食欲剂和麻醉药。

25. 权利要求24的用途,其中所述雌激素受体调节剂为奥培米芬。

26. 权利要求24的用途,其中所述多巴胺能受体激动剂为阿扑吗啡。

27. 权利要求24的用途,其中所述类固醇药剂为替勃龙、雌激素或睾酮。

28. 权利要求24的用途,其中所述磷酸二酯酶抑制剂为西地那非或他达拉非。

29. 权利要求24的用途,其中所述黑皮质素受体激动剂为布美拉肽。

30. 权利要求24的用途,其中所述 α 1-肾上腺素能受体拮抗剂为哌唑嗪、特拉唑嗪、多沙唑嗪、西洛多新、阿夫唑嗪或坦洛新。

31. 权利要求24的用途,其中所述 β -肾上腺素能受体拮抗剂为普萘洛尔、布新洛尔、卡替洛尔、卡维地洛、拉贝洛尔、纳多洛尔、氧烯洛尔、喷布洛尔、吲哚洛尔、索他洛尔、噻吗洛尔、醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、塞利洛尔、美托洛尔、奈必洛尔、艾司洛尔、布他沙明、ICI-118551、SR 59230A或奈必洛尔。

32. 权利要求24的用途,其中所述抗惊厥剂为卡马西平、双丙戊酸钠、右美沙芬、加巴喷丁、拉莫三嗪、奥卡西平、普瑞巴林、噻加宾、托吡酯或丙戊酸盐。

33. 权利要求24的用途,其中所述抗抑郁剂为5-羟色胺1A受体激动剂、5-羟色胺2A受体拮抗剂、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂或苯丙胺类药物。

34. 权利要求24的用途,其中所述抗抑郁剂为曲唑酮、安非他酮、阿米替林、米氮平或去甲替林。

35. 权利要求33的用途,其中所述选择性5-羟色胺再摄取抑制剂为西酞普兰、艾司西酞普兰、氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀或舍曲林。

36. 权利要求33的用途,其中所述5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂为阿托西汀、度洛西汀、去甲文拉法辛、左米那普仑、米那普仑、西布曲明、曲马多或文拉法辛。

37. 权利要求24的用途,其中所述抗焦虑剂是苯二氮杂类药物、巴比妥类药物、锂盐或丁螺环酮。

38. 权利要求37的用途,其中所述苯二氮杂类药物为夸西泮、利眠宁、氟西泮、阿普唑仑、氯氮草、地西泮、艾司唑仑、氯硝西泮、奥沙西泮、三唑仑、劳拉西泮、替马西泮、氯巴占或咪达唑仑。

39. 权利要求1的用途,其中所述药物被配制以便与抗精神病药物依次或同时施用。

40. 权利要求39的用途,其中所述抗精神病药物为喹硫平、曲唑酮、丙嗪、阿立哌唑、齐拉西酮、奥氮平或利培酮。

41. 权利要求24的用途,其中所述抗组胺药为阿伐斯汀、氮卓斯汀、比拉斯汀、溴苯海拉明、溴苯那敏、布可利嗪、卡比沙明、西替利嗪、氯苯那敏、氯马斯汀、赛克力嗪、赛庚啶、地氯雷他定、右溴苯那敏、右氯苯那敏、茶苯海明、二甲茛定、苯海拉明、多西拉敏、依巴斯汀、恩布拉敏、非索非那定、羟嗪、左卡巴斯汀、左西替利嗪、氯雷他定、美克洛嗪、奥洛他定、奥芬

那君、苯苄胺、非尼拉敏、苯托沙敏、异丙嗪、喹硫平、卢帕他定、曲吡那敏、曲普利啶、左西替利嗪、地氯雷他定、吡拉明、西咪替丁、法莫替丁、拉呋替丁、尼扎替丁、雷尼替丁、罗沙替丁、硫替丁、氯苯丙酸、ABT-239、环丙沙芬、可内新、A-349821、噻普酰胺、噻普酰胺、JNJ 7777120或VUF-6002。

42. 权利要求24的用途,其中所述激素药物为缩宫素、雌激素或睾酮。

43. 权利要求1的用途,其中所述女性受试者通过出生、整复手术或变性手术具有女性生殖器官。

44. 权利要求43的用途,其中所述女性受试者为绝经前、围绝经期或绝经后女性。

45. 权利要求1的用途,其中所述性功能障碍与使用选自如下的一种或多种药剂相关:抗抑郁剂、抗焦虑剂、抗高血压剂、化疗剂、激素药、皮质类固醇药、抗组胺药、抗高血压药、抗脂质药、促性腺激素释放激素激动剂、避孕药、抗胆碱能药、减食欲剂和麻醉药。

46. 权利要求1的用途,其中所述性功能障碍与医学状况相关。

47. 权利要求1的用途,其中所述性功能障碍为性欲障碍、性唤起障碍、性高潮障碍或性交痛障碍。

48. 权利要求47的用途,其中所述性功能障碍具有如下症状的一种或多种:性厌恶、性欲或性兴趣低、性恐惧、在性活动期间不能被唤起或维持唤起、在充分性唤起和持续刺激后实现持续或反复性高潮困难以及与性刺激或阴道接触相关的疼痛。

49. 权利要求47的用途,其中所述性功能障碍包括性唤起困难。

50. 权利要求46的用途,其中所述医学状况选自心血管疾病、肥胖症、癌症、肺部病症、肾脏病症、膀胱病症、肠病症、肝脏病症、妇科病症、自身免疫疾病、激素病症、病毒感染、细菌感染和寄生虫感染。

51. 权利要求50的用途,其中所述心血管疾病选自心脏病、高血压和外周血管疾病。

52. 权利要求50的用途,其中所述癌症选自乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、妊娠滋养细胞疾病、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌、胰腺癌、直肠癌、肾细胞癌、皮肤癌、头颈癌、肺癌、甲状腺癌、膀胱癌、食道癌、间皮瘤、胶质母细胞瘤、胸腺癌、血液癌和结肠癌。

53. 权利要求50的用途,其中所述癌症选自淋巴瘤、白血病和骨髓瘤。

54. 权利要求50的用途,其中所述肺部病症选自肺炎、结核病、肺气肿、肺水肿、急性呼吸窘迫综合征、尘肺病、肺栓塞、肺性高血压、胸腔积液、气胸和间皮瘤。

55. 权利要求50的用途,其中所述自身免疫疾病选自多发性硬化、I型糖尿病、类风湿性关节炎、银屑病、系统性红斑狼疮、艾迪生病、格雷夫斯病、干燥综合征、重症肌无力、恶性贫血和乳糜泻。

56. 权利要求50的用途,其中所述肝脏病症选自肝炎、脂肪肝、肝癌、血色素沉着症和威尔逊病。

57. 权利要求50的用途,其中所述妇科病症选自绝经、腹膜炎、子宫退行性变、纤维样肌瘤、子宫内膜炎、子宫囊肿、膀胱膨出、直肠前突和子宫脱垂。

58. 权利要求50的用途,其中所述膀胱病症选自尿道炎和间质性膀胱炎。

59. 权利要求50的用途,其中所述膀胱病症为尿道感染。

60. 权利要求50的用途,其中所述肾脏病症选自慢性肾病、糖尿病、神经性厌食症、高血压、高胆固醇、狼疮、多发性骨髓瘤和溶血性尿毒症综合征。

61. 权利要求50的用途,其中所述激素病症与绝经、围绝经期、妊娠或分娩相关。
62. 权利要求50的用途,其中所述病毒感染由人乳头瘤病毒、丙型肝炎病毒或单纯疱疹病毒引起。
63. 权利要求50的用途,其中所述细菌感染由阴道加德纳菌引起。
64. 权利要求1的用途,其中所述性功能障碍与精神健康状况相关。
65. 权利要求64的用途,其中所述精神健康状况为性、情感或身体创伤或虐待。
66. 权利要求64的用途,其中所述精神健康状况为抑郁症、双相情感障碍或物质诱导的障碍。
67. 权利要求64的用途,其中所述精神健康状况为创伤后应激障碍、急性应激障碍、适应障碍或反应性依恋障碍。
68. 权利要求64的用途,其中所述精神健康状况为轻度认知损害、帕金森病、亨廷顿病、阿尔茨海默病或肌萎缩性侧索硬化。
69. 权利要求64的用途,其中所述精神健康状况为恐慌、广泛性焦虑症、特异性恐怖症或社交恐怖症。

性功能障碍的环苯扎林治疗

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求享有2020年4月8日提交的美国临时申请No. 63/007,251的优先权和权益,该临时申请的内容通过引用整体被并入本申请。

[0003] 背景

[0004] 越来越多的文献表明退伍军人中性功能障碍 (SD) 和创伤后应激障碍 (PTSD) 的共发病 (Letica-Crepulja等人,2019)。与没有任何精神健康诊断或具有除PTSD之外的精神健康诊断的那些相比,患有PTSD的退伍军人患SD的风险更高。无论症状的长期性、年龄或其他健康问题如何,都是如此,这表明这种功能障碍潜在的机制与PTSD直接相关 (Hirsch,2009)。男性中常见的SD类型包括勃起功能障碍、对性不感兴趣和早泄;而女性中常见的SD类型包括性恐惧、唤起问题、性高潮问题、对性不感兴趣和阴道痛。此外,女性的性功能与心理健康之间的相关性比男性更强 (Rosen&Bauchman,2008)。

[0005] 尽管存在解决共发病症状的重要性,但SD的主题通常在临床上被忽视并且在研究文献中探讨不足 (Tran等人,2015)。在治疗方面,专家建议PTSD的循证治疗应当是第一优先。然而,治疗PTSD不一定解决SD的症状。例如,当与无治疗对照组相比时,参与PTSD的认知行为疗法的女性显示PTSD症状显著减轻,但性功能没有显著改善 (Cohen&Hien,2006)。此外,5-羟色胺再摄取抑制剂 (SSRI) 和苯二氮杂^䄀 (通常处方用于治疗PTSD的精神药物) 显示加剧预先存在的SD,以及导致依从性不良和拒绝药物 (Keller,McGarvey,Clayton,2006)。

[0006] 环苯扎林及其药学上可接受的盐为5-羟色胺-2A、 α -1-肾上腺素能和组胺-1受体拮抗剂,其正在被开发用于靶向PTSD中的睡眠障碍和觉醒过度作为对PTSD的治疗。环苯扎林-HCl在军事相关PTSD中的2期研究在药物组和安慰剂组中具有非常低的与性功能相关的不良事件率。因此,在随后与军事相关PTSD的3期研究中,进行了系统研究以评估治疗对女性和男性性功能的影响。

[0007] 本公开的概述

[0008] 本公开的一些实施方案为:

[0009] 用于治疗或预防性功能障碍及其相关症状的方法,其包括向有此需要或处于其风险中的女性受试者施用包含治疗有效量的环苯扎林和药学上可接受的载体的药物组合物。

[0010] 实施方案1的方法,其中环苯扎林为游离碱或其药学上可接受的盐。

[0011] 实施方案1或2的方法,其中环苯扎林的药学上可接受的盐为环苯扎林酸盐。

[0012] 实施方案3的方法,其中环苯扎林酸盐为环苯扎林-HCl。

[0013] 实施方案1-4任一项的方法,其中环苯扎林或其药学上可接受的盐为低共熔混合物的形式。

[0014] 实施方案5的方法,其中所述低共熔混合物为甘露糖醇低共熔混合物。

[0015] 实施方案6的方法,其中所述甘露糖醇低共熔混合物选自75% \pm 2%环苯扎林-HCl和25% \pm 2%甘露糖醇低共熔混合物、65% \pm 2%环苯扎林-HCl和35% \pm 2% δ -甘露糖醇低共熔混合物、75% \pm 2%环苯扎林-HCl和25% \pm 2% β -甘露糖醇的混合物以及65% \pm 2%环苯扎林-HCl和35% \pm 2% δ -甘露糖醇低共熔混合物,以及包含65% \pm 2%环苯扎林-HCl和

35% ± 2% δ -甘露糖醇低共熔混合物的外层和 β -甘露糖醇的内层的颗粒。

[0016] 实施方案1-7任一项的方法,其中包含环苯扎林的药学上可接受的盐的组合物还包含碱化剂。

[0017] 实施方案8的方法,其中所述碱化剂选自磷酸二氢钾、磷酸氢二钾、磷酸三钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钙、碳酸氢钙、TRIS缓冲剂、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸三钠、碳酸钾、碳酸氢钾、乙酸钾、乙酸钠、柠檬酸二钾、柠檬酸三钾、柠檬酸二钠和柠檬酸三钠。

[0018] 根据实施方案9的方法,其中所述碱化剂为磷酸氢二钾。

[0019] 实施方案1的方法,其中所述组合物包含0.1mg至30mg的环苯扎林或其药学上可接受的盐。

[0020] 实施方案11的方法,其中所述组合物包含1mg至20mg的环苯扎林或其药学上可接受的盐。

[0021] 实施方案12的方法,其中所述组合物包含小于10mg的环苯扎林或其药学上可接受的盐。

[0022] 实施方案12的方法,其中所述组合物包含小于5mg的环苯扎林或其药学上可接受的盐。

[0023] 实施方案13的方法,其中所述组合物包含约5.6mg的环苯扎林或其药学上可接受的盐。

[0024] 实施方案15的方法,其中所述组合物包含约5.6mg的环苯扎林-HCl。

[0025] 实施方案13的方法,其中所述组合物包含约2.8mg的环苯扎林或其药学上可接受的盐。

[0026] 实施方案17的方法,其中所述组合物包含约2.8mg的环苯扎林-HCl。

[0027] 实施方案17或18的方法,其中所述组合物以两个剂量单位同时或依次施用,并且其中两个剂量单位中组合物的合并量为约5.6mg的环苯扎林或药学上可接受的盐。

[0028] 实施方案19的方法,其中所述组合物以两个剂量单位同时施用,并且其中每个剂量单位包含约2.8mg的环苯扎林或其药学上可接受的盐。

[0029] 实施方案19的方法,其中所述组合物以两个剂量单位依次施用,并且其中每个剂量单位包含约2.8mg的环苯扎林或其药学上可接受的盐。

[0030] 实施方案1-21任一项的方法,其中每日施用所述药物组合物。

[0031] 实施方案1-22任一项的方法,其中每日1次施用所述组合物。

[0032] 实施方案23的方法,其中所述药物组合物被配制用于舌下、颊黏膜、口服、栓剂、静脉内、肌内、皮下、吸入、鼻内、薄膜、透皮、肠胃外、直肠或阴道施用。

[0033] 实施方案24的方法,其中所述药物组合物被配制用于舌下施用。

[0034] 实施方案25的方法,其中所述药物组合物通过舌下、颊黏膜、口服、以栓剂形式、静脉内、肌内、皮下、吸入、鼻内、以薄膜形式、经皮、肠胃外、直肠或阴道施用。

[0035] 实施方案26的方法,其中所述药物组合物通过舌下施用。

[0036] 实施方案1-26任一项的方法,其中该方法还包括依次或同时施用一种或多种选自如下的治疗剂:雌激素受体调节剂、5-羟色胺 $1A$ (5-HT $_{1A}$) 受体激动剂、5-羟色胺 $2A$ (5-HT $_{2A}$) 拮抗剂、合成或性腺类固醇药剂、磷酸二酯酶抑制剂、黑皮质素受体激动剂、 α -1-肾上腺素能受体拮抗剂、 β -肾上腺素能拮抗剂、抗惊厥剂或情绪稳定剂、选择性5-羟色胺再摄取抑制

剂、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂、抗抑郁剂、抗焦虑剂、抗精神病药物、抗组胺药、苯二氮杂^草类药物、精神活性药物、巴比妥类药物、锂、抗高血压药、抗脂质药、激素药、促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂、避孕药、抗胆碱能药、苯丙胺类药物、多巴胺能受体激动剂、减食欲剂和麻醉药。

[0037] 实施方案28的方法,其中所述雌激素受体调节剂为奥培米芬。

[0038] 实施方案28的方法,其中5-HT_{1A}受体激动剂或5-HT_{2A}受体激动剂为氟班色林。

[0039] 实施方案28的方法,其中所述多巴胺能受体激动剂为阿扑吗啡。

[0040] 实施方案28的方法,其中所述类固醇药剂为替勃龙、雌激素或睾酮。

[0041] 实施方案28的方法,其中所述磷酸二酯酶抑制剂为西地那非或他达拉非。

[0042] 实施方案28的方法,其中所述黑皮质素受体激动剂为布美拉肽。

[0043] 实施方案28的方法,其中所述 α -1-肾上腺素能受体拮抗剂为哌唑嗪、特拉唑嗪、多沙唑嗪、西洛多新、阿夫唑嗪或坦洛新。

[0044] 实施方案28的方法,其中所述 β 肾上腺素能受体拮抗剂为普萘洛尔、布新洛尔、卡替洛尔、卡维地洛、拉贝洛尔、纳多洛尔、氧烯洛尔、喷布洛尔、吲哚洛尔、索他洛尔、噻吗洛尔、醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、塞利洛尔、美托洛尔、奈必洛尔、艾司洛尔、布他沙明、ICI-118,551、SR 59230A或奈必洛尔。

[0045] 实施方案28的方法,其中所述抗惊厥剂或情绪稳定剂为卡马西平、双丙戊酸钠、右美沙芬、加巴喷丁、拉莫三嗪、奥卡西平、普瑞巴林、噻加宾、托吡酯或丙戊酸盐。

[0046] 实施方案28的方法,其中所述选择性5-羟色胺再摄取抑制剂为西酞普兰、艾司西酞普兰、氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀或舍曲林。

[0047] 实施方案28的方法,其中所述5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂为阿托西汀、度洛西汀、去甲文拉法辛、左米那普仑、米那普仑、西布曲明、曲马多或文拉法辛。

[0048] 实施方案28的方法,其中所述抗抑郁剂为西酞普兰、氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、艾司西酞普兰、曲唑酮、文拉法辛、安非他酮、度洛西汀、阿米替林、文拉法辛、米氮平、去甲文拉法辛或去甲替林。

[0049] 实施方案28的方法,其中所述抗焦虑剂是劳拉西泮、奥沙西泮或丁螺环酮。

[0050] 实施方案28的方法,其中所述抗精神病药物为喹硫平、曲唑酮、丙嗪、阿立哌唑、齐拉西酮、奥氮平或利培酮。

[0051] 实施方案28的方法,其中所述抗组胺药为阿伐斯汀、氮^草斯汀、比拉斯汀、溴苯海拉明、溴苯那敏、布可利嗪、卡比沙明、西替利嗪、氯苯那敏、氯马斯汀、赛克力嗪、赛庚啶、地氯雷他定、右溴苯那敏、右氯苯那敏、茶苯海明、二甲茛定、苯海拉明、多西拉敏、依巴斯汀、恩布拉敏、非索非那定、羟嗪、左卡巴斯汀、左西替利嗪、氯雷他定、美克洛嗪、米氮平、奥洛他定、奥芬那君、苯茛胺、非尼拉敏、苯托沙敏、异丙嗪、喹硫平、卢帕他定、曲吡那敏、曲普利啶、左西替利嗪、地氯雷他定、吡拉明、西咪替丁、法莫替丁、拉呋替丁、尼扎替丁、雷尼替丁、罗沙替丁、硫替丁、氯苯丙酸、ABT-239、环丙沙芬、可内新、A-349,821、噻普酰胺、噻普酰胺、JNJ 7777120和VUF-6002。

[0052] 实施方案28的方法,其中所述苯二氮^草类药物为夸西泮、利眠宁、氟西泮、阿普唑仑、氯氮^草、地西泮、艾司唑仑、氯硝西泮、奥沙西泮、三唑仑、劳拉西泮、替马西泮、氯巴占和咪达唑仑。

[0053] 实施方案28的方法,其中所述激素药物为缩宫素、雌激素或睾酮。

[0054] 一种组合,其包含治疗有效量的环苯扎林或其药学上可接受的盐和任选的一种或多种选自如下的治疗剂:雌激素受体调节剂、5-羟色胺1A(5-HT_{1A})受体激动剂、类固醇药剂、磷酸二酯酶抑制剂、黑皮质素受体激动剂、 α -1-肾上腺素能受体拮抗剂、 β -肾上腺素能拮抗剂、抗惊厥剂或情绪稳定剂、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂、抗抑郁剂、抗焦虑剂、抗精神病药物、抗组胺药、苯二氮杂_草类药物、精神活性药物、巴比妥类药物、锂、抗高血压药、抗脂质药、激素药、促性腺激素释放激素(GnRH)激动剂、避孕药、抗胆碱能药、苯丙胺类药物、减食欲剂和麻醉药。

[0055] 实施方案46的组合,其中环苯扎林或其盐和一种或多种药剂在同一剂型中或在包装在一起或分开包装的分开剂型中,其中环苯扎林或其盐和一种或多种治疗剂同时或依次施用。

[0056] 实施方案41的组合,其中所述一种或多种治疗剂为奥培米芬、氟班色林、替勃龙、雌激素或睾酮、西地那非、他达拉非、布美拉肽、哌唑嗪、特拉唑嗪、多沙唑嗪、西洛多新、阿夫唑嗪、坦洛新、普萘洛尔、布新洛尔、卡替洛尔、卡维地洛、拉贝洛尔、纳多洛尔、氧烯洛尔、喷布洛尔、吡哌洛尔、索他洛尔、噻吗洛尔、醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、塞利洛尔、美托洛尔、奈必洛尔、艾司洛尔、布他沙明、ICI-118,551、SR 59230A、奈必洛尔、卡马西平、双丙戊酸钠、右美沙芬、加巴喷丁、拉莫三嗪、奥卡西平、普瑞巴林、噻加宾、托吡酯、丙戊酸盐、西酞普兰、艾司西酞普兰、氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀、舍曲林、阿托西汀、度洛西汀、去甲文法拉辛、左米那普仑、米那普仑、西布曲明、曲马多、文拉法辛、西酞普兰、氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、艾司西酞普兰、曲唑酮、文拉法辛、安非他酮、度洛西汀、阿米替林、文拉法辛、米氮平、去甲文拉法辛、去甲替林、劳拉西泮、奥沙西泮、丁螺环酮、喹硫平、曲唑酮、丙嗪、阿立哌唑、齐拉西酮、奥氮平、利培酮、阿伐斯汀、氮_草斯汀、比拉斯汀、溴苯海拉明、溴苯那敏、布可利嗪、卡比沙明、西替利嗪、氯苯那敏、氯马斯汀、赛克力嗪、赛庚啶、地氯雷他定、右溴苯那敏、右氯苯那敏、茶苯海明、二甲茛定、苯海拉明、多西拉敏、依巴斯汀、恩布拉敏、非索非那定、羟嗪、左卡巴斯汀、左西替利嗪、氯雷他定、美克洛嗪、米氮平、奥洛他定、奥芬那君、苯茛胺、非尼拉敏、苯托沙敏、异丙嗪、喹硫平、卢帕他定、曲吡那敏、曲普利啶、左西替利嗪、地氯雷他定、吡拉明、西咪替丁、法莫替丁、拉呋替丁、尼扎替丁、雷尼替丁、罗沙替丁、硫替丁、氯苯丙酸、ABT-239、环丙沙芬、可内新、A-349,821、噻普酰胺、噻普酰胺、JNJ 7777120、VUF-6002、夸西泮、利眠宁、氟西泮、阿普唑仑、氯氮_草、地西泮、艾司唑仑、氯硝西泮、奥沙西泮、三唑仑、劳拉西泮、替马西泮、氯巴占、咪达唑仑或缩宫素。

[0057] 实施方案46的组合,其中环苯扎林为游离碱或其药学上可接受的盐。

[0058] 实施方案47-49任一项的组合,其中环苯扎林的药学上可接受的盐为环苯扎林酸盐。

[0059] 实施方案50的组合,其中环苯扎林酸盐为环苯扎林-HCl。

[0060] 实施方案47-51任一项的组合,其中环苯扎林或其药学上可接受的盐为低共熔混合物的形式。

[0061] 实施方案52的组合,其中所述低共熔混合物为甘露糖醇低共熔混合物。

[0062] 实施方案53的组合,其中所述低共熔混合物选自75%±2%环苯扎林-HCl和25%±2%甘露糖醇低共熔混合物、65%±2%环苯扎林-HCl和35%±2% δ -甘露糖醇低共熔混

合物、75% ± 2% 环苯扎林-HCl 和 25% ± 2% β-甘露糖醇的混合物以及 65% ± 2% 环苯扎林-HCl 和 35% ± 2% δ-甘露糖醇低共熔混合物, 以及包含 65% ± 2% 环苯扎林-HCl 和 35% ± 2% δ-甘露糖醇的外层和 β-甘露糖醇内层的颗粒。

[0063] 实施方案 47-54 任一项的组合, 其中该组合包含环苯扎林的药学上可接受的盐和碱化剂。

[0064] 实施方案 55 的组合, 其中所述碱化剂选自磷酸二氢钾、磷酸氢二钾、磷酸三钾、碳酸钠、碳酸氢钠、碳酸钙、碳酸氢钙、TRIS 缓冲剂、磷酸二氢钠、磷酸氢二钠、磷酸三钠、碳酸钾、碳酸氢钾、乙酸钾、乙酸钠、柠檬酸二钾、柠檬酸三钾、柠檬酸二钠和柠檬酸三钠。

[0065] 实施方案 56 的组合, 其中所述碱化剂为磷酸氢二钾。

[0066] 实施方案 47 的组合, 其中该组合包含 0.1mg 至 30mg 的环苯扎林或其药学上可接受的盐。

[0067] 实施方案 58 的组合, 其中该组合包含 1mg 至 20mg 的环苯扎林或其药学上可接受的盐。

[0068] 实施方案 59 的组合, 其中该组合包含小于 10mg 的环苯扎林或其药学上可接受的盐。

[0069] 实施方案 59 的组合, 其中该组合包含小于 5mg 的环苯扎林或其药学上可接受的盐。

[0070] 实施方案 60 的组合, 其中该组合包含约 5.6mg 的环苯扎林或其药学上可接受的盐。

[0071] 实施方案 62 的组合, 其中所述组合物包含约 5.6mg 的环苯扎林-HCl。

[0072] 实施方案 60 的组合, 其中该组合包含约 2.8mg 的环苯扎林或其药学上可接受的盐。

[0073] 实施方案 64 的组合, 其中该组合包含约 2.8mg 的环苯扎林。

[0074] 实施方案 1 的方法, 其中所述女性受试者通过出生、整复手术或变性手术具有女性生殖器官。

[0075] 实施方案 66 的方法, 其中所述女性受试者为绝经前、围绝经期或绝经后的。

[0076] 实施方案 1-45 和 66-67 任一项的方法, 其中所述性功能障碍与使用选自如下的一种或多种药剂相关: 抗抑郁剂、抗焦虑剂、抗高血压剂、化疗剂、激素药、皮质类固醇药、抗精神病药物、抗组胺药、苯二氮草类药物、精神活性药物、巴比妥类药物、锂、抗高血压药、抗脂质药、促性腺激素释放激素 (GnRH) 激动剂、避孕药、抗胆碱能药、苯丙胺类药物、减食欲剂和麻醉药。

[0077] 实施方案 1-45 和 66-67 任一项的方法, 其中所述性功能障碍与医学状况或精神健康状况相关。

[0078] 实施方案 69 的方法, 其中所述性功能障碍为性欲障碍、性唤起障碍、性高潮障碍或性交痛障碍。

[0079] 实施方案 70 的方法, 其中所述性功能障碍与如下症状的一种或多种相关: 性厌恶、性欲或性兴趣低、性恐惧、性唤起困难、在性活动期间不能被唤起或维持唤起、在充分性唤起和持续刺激后实现持续或反复性高潮困难以及与性刺激或阴道接触相关的疼痛。

[0080] 实施方案 69 的方法, 其中所述医学状况选自心血管疾病、肥胖症、癌症、肺部病症、肾脏病症、膀胱病症、直肠病症、肠病症、肝脏病症、妇科病症、自身免疫疾病、激素病症、病毒感染、细菌感染、寄生虫感染和朊病毒感染。

[0081] 实施方案 72 的方法, 其中所述心血管疾病选自心脏病、高血压和外周血管疾病。

[0082] 实施方案72的方法,其中所述癌症选自乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、妊娠滋养细胞疾病、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌、胰腺癌、直肠癌、肾细胞癌、皮肤癌、脑癌、头颈癌、肺癌、甲状腺癌、膀胱癌、食道癌、间皮瘤、胶质母细胞瘤、胸腺癌、淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、恶性血液病和结肠癌或胃肠癌。

[0083] 实施方案72的方法,其中所述肺部病症选自肺炎、结核病、肺气肿、肺水肿、急性呼吸窘迫综合征、尘肺病、肺栓塞、肺性高血压、胸腔积液、气胸和间皮瘤。

[0084] 实施方案72的方法,其中所述自身免疫疾病选自多发性硬化、I型糖尿病、类风湿性关节炎、银屑病、系统性红斑狼疮、艾迪生病、格雷夫斯病、干燥综合征、重症肌无力、恶性贫血和乳糜泻。

[0085] 实施方案72的方法,其中所述肝脏病症选自肝炎、脂肪肝病、肝癌、血色素沉着症和威尔逊病。

[0086] 实施方案72的方法,其中所述妇科病症选自绝经、腹膜炎、子宫退行性变、纤维样肌瘤、子宫内膜炎、子宫囊肿、膀胱膨出、直肠前突、子宫脱垂、子宫切除术、卵巢切除术、输卵管切除术和激素波动。

[0087] 实施方案72的方法,其中所述膀胱病症选自尿道炎、间质性膀胱炎和尿道感染。

[0088] 实施方案72的方法,其中所述肾脏病症选自慢性肾病(CKD)、糖尿病、神经性厌食症、高血压、高胆固醇、狼疮、多发性骨髓瘤和溶血性尿毒症综合征。

[0089] 实施方案72的方法,其中所述激素病症与绝经、围绝经期、妊娠或分娩相关。

[0090] 实施方案72的方法,其中所述病毒感染由人乳头瘤病毒、丙型肝炎病毒或单纯疱疹病毒引起。

[0091] 实施方案72的方法,其中所述细菌感染由阴道加德纳菌引起。

[0092] 实施方案69的方法,其中所述心理健康状况为选自如下的一种或多种状况:心理状况、情绪障碍、创伤和应激源相关障碍、神经变性障碍和焦虑障碍。

[0093] 实施方案84的方法,其中所述心理状况为性、情感或身体创伤或虐待。

[0094] 实施方案84的方法,其中所述情绪障碍为抑郁症、双相情感障碍或物质诱导的障碍。

[0095] 实施方案84的方法,其中所述创伤和应激源相关障碍为创伤后应激障碍、急性应激障碍、适应障碍或反应性依恋障碍。

[0096] 实施方案84的方法,其中所述神经变性障碍为轻度认知损害、遗忘型轻度认知损害、帕金森病、亨廷顿病、阿尔茨海默病、痴呆、肌萎缩性侧索硬化或运动神经元疾病。

[0097] 实施方案84的方法,其中所述焦虑障碍为恐慌、广泛性焦虑症、特异性恐怖症或社交恐怖症。

[0098] 详细描述

[0099] 在一些实施方案中,本公开提供了用于治疗有需要或处于其风险中的受试者的性功能障碍和相关症状的方法和药物组合物,其中所述药物组合物包含治疗有效量的环苯扎林和药学上可接受的载体,其任选地与一种或多种治疗剂或非治疗剂组合。

[0100] 定义

[0101] 术语“本申请”是指整个申请。

[0102] 除非本申请另有定义,否则本申请中使用的科学和技术术语应具有本领域普通技

术人员通常理解的含义。在冲突的情况下,以本说明书(包括定义)为准。

[0103] 应当理解,本申请所述的任何实施方案,包括在本公开的不同方面和说明书的不同部分下描述的那些,可以与本公开的一个或多个其他实施方案组合,有明确放弃或不适当的除外。实施方案的组合不限于经由多个从属权利要求所要求保护的那些特定组合。

[0104] 本申请中涉及的所有出版物、专利和公开的专利申请均特别地通过引用并入本申请。在冲突的情况下,以本说明书(包括其具体定义)为准。

[0105] 在整个说明书中,词语“包含”或其变化形式如“包括”或“含有”将被理解为暗示包括所述整数(或要素)或整数(或要素)的组,但不排除任何其他整数(或要素)或整数(或要素)的组。

[0106] 本申请中所用的术语“包括”是指“包括但不限于”。“包括”和“包括但不限于”可互换使用。因此,这些术语将被理解为暗示包括所述整数(或要素)或整数(或要素)的组,但不排除任何其他整数(或要素)或整数(或要素)的组。

[0107] 如本申请中所用,术语“约”是指值或参数,其包括(并描述)针对该值或参数本身的实施方案。例如,涉及“约X”的描述包括“X”的描述。如本申请中所用,术语“约”允许在有效数字的范围内 $\pm 10\%$ 的变化。数值范围包括限定该范围的两端数字。

[0108] 术语“例如”或“例如”之后的任何实例并不意味着穷举或限制。

[0109] 除非上下文另有要求,否则单数术语应包括复数,且复数术语应包括单数。

[0110] 如本申请中所用,冠词“一个”、“一种”和“该”是指冠词的语法宾语中的一个或多个(即,至少一个)。

[0111] 当方面或实施方案以马库什组或其它替代组的形式描述时,本申请不仅包括作为整体列出的整个组,而且包括单独组的每个成员和主组的所有可能的亚组,还包括缺少一个或多个组成员的主组。

[0112] 本申请中描述了示例性方法和材料,不过,与本申请描述的那些类似或等同的方法和材料也可用于实施或测试本公开的各个方面和实施方案。材料、方法和实施例仅为示例性的而非限制性的。

[0113] 为了更容易理解本公开,首先定义某些术语。这些定义应根据本领域普通技术人员所理解的本公开的其余部分来阅读。除非另有定义,否则本申请使用的所有技术和科学术语具有与本领域普通技术人员通常理解的含义相同的含义。在整个详细描述中阐述了另外的定义。

[0114] 如本申请中所用,术语“治疗”及其同源词是指性功能障碍或其中至少一种可辨别的症状的完全或部分改进、改善或调节。在一些实施方案中,“治疗至少一种可辨别的症状”是指欲望和/或兴趣的改善。在一些实施方案中,“治疗”是指愉悦的改善。在一些实施方案中,“治疗至少一种可辨别的症状”是指欲望和/或频率的改善。在一些实施方案中,“治疗”是指唤醒和/或兴奋的改善。在一些实施方案中,“治疗至少一种可辨别的症状”是指性高潮和/或完全的改善。在一些实施方案中,“治疗至少一种可辨别的症状”是指性欲障碍的改善。在一些实施方案中,“治疗至少一种可辨别的症状”是指唤醒障碍的改善。在一些实施方案中,“治疗至少一种可辨别的症状”是指性交痛障碍的改善。

[0115] 在本公开的一些实施方案中,环苯扎林为环苯扎林的酸盐。在其他实施方案中,酸

盐为环苯扎林-HCl。

[0116] 在其他实施方案中,酸盐与碱化剂组合。在一些实施方案中,所述碱化剂为片剂或其他制剂中的成分(和赋形剂),并且碱化剂在制剂分散在粘液材料(包括颊黏膜和舌下组织)中而制剂的部分溶解在粘液材料中的时间期间发挥其作用并且持续在片剂溶解在粘液材料中之后的一段时间期限内。

[0117] 在本公开的一些实施方案中包括的“碱化剂”选自磷酸二氢钾(磷酸二氢钾、磷酸二氢钾、 KH_2PO_4)、磷酸氢二钾(磷酸氢二钾、磷酸氢二钾、 K_2HPO_4)、磷酸三钾(K_3PO_4)、磷酸二氢钠(磷酸二氢钠、磷酸二氢钠、 NaH_2PO_4)、磷酸氢二钠(磷酸氢二钠、磷酸氢二钠、 Na_2HPO_4)、磷酸三钠(Na_3PO_4)、碳酸氢盐或碳酸盐、柠檬酸二钾、柠檬酸三钾、柠檬酸二钠、柠檬酸三钠、硼酸盐、氢氧化物、硅酸盐、硝酸盐、溶解的氨、一些有机酸的共轭碱(包括碳酸氢盐)和硫化物。在一些实施方案中,所述碱化剂为磷酸氢二钾(K_2HPO_4)、磷酸二氢钾(KH_2PO_4)、磷酸氢二钠(Na_2HPO_4)、柠檬酸三钾或柠檬酸三钠。与环苯扎林-HCl组合特别有用的碱化剂为磷酸氢二钾(K_2HPO_4)。与环苯扎林-HCl组合特别有用的另一种碱化剂为磷酸二氢钾(KH_2PO_4)。特别可用于与环苯扎林-HCl组合的另一种碱化剂为磷酸氢二钠(Na_2HPO_4)。特别用于与环苯扎林-HCl组合使用的另一种碱化剂为柠檬酸三钾。特别与环苯扎林-HCl组合使用的另一种碱化剂为柠檬酸三钠。

[0118] 在本公开的一些实施方案中,环苯扎林或其酸盐存在于低共熔混合物中。在一些实施方案中,所述低共熔混合物包括甘露糖醇。在一些方面,甘露糖醇为 β 甘露糖醇。在其他实施方案中,甘露糖醇为 δ 甘露糖醇。在一些方面,所述低共熔混合物为环苯扎林-HCl和甘露糖醇的低共熔混合物,其选自75% \pm 2%环苯扎林-HCl和25% \pm 2%甘露糖醇低共熔混合物、65% \pm 2%环苯扎林-HCl和35% \pm 2% δ -甘露糖醇低共熔混合物、75% \pm 2%环苯扎林-HCl和25% \pm 2% β -甘露糖醇的混合物以及65% \pm 2%环苯扎林-HCl和35% \pm 2% δ -甘露糖醇低共熔混合物,以及65% \pm 2%环苯扎林-HCl和35% \pm 2% δ -甘露糖醇低共熔混合物的外层和 β -甘露糖醇的内层的颗粒。参见,例如W02014/145156和W02016/044796,这两篇专利文献通过引用被并入本申请。应当理解,本公开的“环苯扎林-HCl”低共熔混合物是指这些低共熔混合物或颗粒中的任意一种。在一些方面,低共熔混合物与碱化剂组合。参见,例如W02013/188847,其通过引用并入本申请。

[0119] 如本申请中所用,术语“低共熔混合物”或“低共熔混合物的形式”是指具有单一化学组成的化合物或元素的混合物,其在比由相同成分构成的任何其他组合物更低的温度下熔化。包含低共熔混合物的组合物称为低共熔组合物,并且其熔化温度称为共熔温度。低共熔组合物通常具有比其非低共熔对应物更高的稳定性和/或溶解速率。因为低共熔混合物增强溶解,所以它们可用于增加在固体分散体和分散体系中的渗透性。

[0120] 治疗方法

[0121] 在一些实施方案中,本公开提供了一种治疗、改善和/或预防性功能障碍及其相关症状的方法,其包括向有此需要或处于其风险中的女性受试者施用药物组合物,该药物组合物包含治疗有效量的环苯扎林和药学上可接受的载体。

[0122] 在一些实施方案中,所述治疗、改善和/或预防性功能障碍的方法包括施用包含环苯扎林的药学上可接受的酸盐和碱化剂的药物组合物。在一些实施方案中,所述药物组合物包含环苯扎林的药学上可接受的盐和甘露糖醇的低共熔混合物,其任选地与碱化剂组

合。本公开的组合物可以以一个、两个或更多个日剂量施用。在一些实施方案中,所述治疗和/或预防性功能障碍的方法包括施用日剂量为0.1mg至30mg的环苯扎林或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,日剂量为1mg至20mg的环苯扎林或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,日剂量为小于10mg的环苯扎林或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,日剂量为小于5mg的环苯扎林或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,日剂量包含约5.6mg的环苯扎林或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,日剂量包含约5.6mg的环苯扎林-HCl。在一些实施方案中,日剂量包含约2.8mg的环苯扎林或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,日剂量包含约2.8mg的环苯扎林-HCl。在一些实施方案中,所述治疗和/或预防性功能障碍的方法包括同时或依次施用两个剂量单位的环苯扎林,并且其中每个剂量单位包含约2.8mg的环苯扎林或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,两个剂量单位中的每一个包含约2.8mg的环苯扎林-HCl。在一些实施方案中,所述治疗和/或预防性功能障碍的方法包括每天施用治疗有效量的环苯扎林或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述治疗和/或预防性功能障碍的方法包括每天1次施用治疗有效量的环苯扎林或其药学上可接受的盐。

[0123] 在一些实施方案中,所述治疗和/或预防性功能障碍的方法包括施用包含治疗有效量的环苯扎林或其药学上可接受的盐的药物组合物,其中将所述药物组合物配制用于舌下、颊黏膜、口服、栓剂、静脉内、肌内、皮下、吸入、鼻内、薄膜、透皮、肠胃外、直肠或阴道施用。在一些实施方案中,将药物组合物配制用于舌下施用。在一些实施方案中,将药物组合物配制用于颊黏膜施用。在一些实施方案中,将药物组合物配制用于口服施用。在一些实施方案中,将药物组合物配制用于栓剂施用。在一些实施方案中,将药物组合物配制用于静脉内施用。在一些实施方案中,将所述药物组合物配制用于肌内施用。在一些实施方案中,将药物组合物配制用于皮下施用。在一些实施方案中,将药物组合物配制用于鼻内施用。在一些实施方案中,将药物组合物配制用于透皮施用。在一些实施方案中,将药物组合物配制用于胃肠外施用。在一些实施方案中,将药物组合物配制用于直肠施用。在一些实施方案中,将药物组合物配制用于阴道施用。

[0124] 在一些实施方案中,本公开的方法还包括与包含环苯扎林或其药学上可接受的盐的本公开组合物依次或同时施用一种或多种选自如下的治疗剂:雌激素受体调节剂、5-羟色胺_{1A} (5-HT_{1A}) 受体激动剂、5-羟色胺_{2A} (5-HT_{2A}) 拮抗剂、合成或性腺类固醇药剂、磷酸二酯酶抑制剂、黑皮质素受体激动剂、 α -1-肾上腺素能受体拮抗剂、 β -肾上腺素能拮抗剂、抗惊厥剂或情绪稳定剂、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂、抗抑郁剂、抗焦虑剂、抗精神病药物、抗组胺药、苯二氮杂_草类药物、精神活性药物、巴比妥类药物、锂、抗高血压药、抗脂质药、激素药、促性腺激素释放激素 (GnRH) 激动剂、避孕药、抗胆碱能药、苯丙胺类药物、多巴胺能受体激动剂、减食欲剂和麻醉药。在一些实施方案中,将所述一种或多种治疗剂与包含环苯扎林-HCl的本公开的组合物依次或同时施用。

[0125] 在一些实施方案中,所述性功能障碍或其风险是在女性受试者中。在一些实施方案中,所述受试者通过出生、整复外科或者性重新指定外科具有女性生殖器官。

[0126] 在一些实施方案中,所述性功能障碍与选自如下的一种或多种药剂的应用相关:抗抑郁剂、抗焦虑剂、抗高血压剂、化疗剂、激素药、皮质类固醇药、抗精神病药物、抗组胺药、苯二氮杂_草类药物、精神活性药物、巴比妥类药物、锂、抗高血压药、抗脂质药、促性腺激素

释放激素(GnRH)激动剂、避孕药、抗胆碱能药、苯丙胺类药物、减食欲剂和麻醉药。

[0127] 在一些实施方案中,所述性功能障碍与医学状况或心理健康状况相关。在一些实施方案中,所述性功能障碍与医学状况相关,其中所述医学状况选自心血管疾病、肥胖症、癌症、肺部病症、肾脏病症、膀胱病症、直肠病症、肠病症、肝脏病症、妇科病症、自身免疫疾病、激素病症、病毒感染、细菌感染、寄生虫感染和朊病毒感染。在一些实施方案中,所述心血管疾病选自心脏病、高血压和外周血管疾病。在一些实施方案中,所述癌症选自乳腺癌、卵巢癌、宫颈癌、子宫内膜癌、妊娠滋养细胞疾病、子宫肉瘤、阴道癌、外阴癌、胰腺癌、直肠癌、肾细胞癌、皮肤癌、脑癌、头颈癌、肺癌、甲状腺癌、膀胱癌、食道癌、间皮瘤、胶质母细胞瘤、胸腺癌、淋巴瘤、白血病、骨髓瘤、恶性血液病和结肠癌或胃肠癌。在一些实施方案中,所述肺部病症选自肺炎、结核病、肺气肿、肺水肿、急性呼吸窘迫综合征、尘肺病、肺栓塞、肺高血压、胸腔积液、气胸和间皮瘤。在一些实施方案中,所述自身免疫疾病选自多发性硬化、I型糖尿病、类风湿性关节炎、银屑病、系统性红斑狼疮、艾迪生病、格雷夫斯病、干燥综合征、重症肌无力、恶性贫血和乳糜泻。在一些实施方案中,所述肝脏病症选自肝炎、脂肪肝病、肝癌、血色素沉着症和威尔逊病。在一些实施方案中,所述妇科病症选自绝经、腹膜炎、子宫退化、纤维样肌瘤、子宫内膜炎、子宫囊肿、膀胱膨出、直肠前突、子宫脱垂、子宫切除术、卵巢切除术、输卵管切除术和激素波动。在一些实施方案中,所述膀胱病症选自尿道炎、间质性膀胱炎和尿道感染。在一些实施方案中,所述肾脏病症选自慢性肾病(CKD)、糖尿病、神经性厌食症、高血压、高胆固醇、狼疮、多发性骨髓瘤和溶血性尿毒症综合征。在一些实施方案中,所述激素病症与绝经、围绝经期、妊娠或分娩相关。在一些实施方案中,所述病毒感染由人乳头瘤病毒、丙型肝炎病毒或单纯疱疹病毒引起。在一些实施方案中,所述细菌感染由阴道加德纳菌(*Gardnerella vaginalis*)引起。

[0128] 在一些实施方案中,心理健康状况为选自如下的一种或多种状况:心理状况、情绪障碍、创伤和应激源相关障碍、神经变性障碍和焦虑症。在一些实施方案中,所述心理病症为性、情感或身体创伤或虐待。在一些实施方案中,所述情绪障碍为抑郁症、双相情感障碍或物质诱导的障碍。在一些实施方案中,所述创伤和应激源相关障碍为创伤后应激障碍、急性应激障碍、适应障碍或反应性依恋障碍。在一些实施方案中,所述神经变性障碍为轻度认知损害、遗忘型轻度认知损害、帕金森病、亨廷顿病、阿尔茨海默病、痴呆、肌萎缩性侧索硬化或运动神经元疾病。所述焦虑障碍为恐慌、广泛性焦虑症、特异性恐怖症或社交恐怖症。

[0129] 在一些实施方案中,所述性功能障碍为性欲障碍、性唤起障碍、性高潮障碍或性交痛障碍。

[0130] 在一些实施方案中,所述性功能障碍与如下症状的一种或多种相关:性厌恶、性欲或性兴趣低、性恐惧、性唤起困难、在性活动期间不能被唤起或维持唤起、在充分性唤起和持续刺激后实现持续或反复性高潮困难以及与性刺激或阴道接触相关的疼痛。

[0131] 性功能变化问卷调查简表(CSFQ-14)

[0132] 性功能变化问卷(CSFQ)是一种36项临床和研究工具,其鉴定了5个标度的性功能。CSFQ已被缩短为14项版本的因子结构(CSFQ-14),其产生相当于性反应周期的阶段(例如,欲望、唤醒和性高潮)的三个标度以及原始CSFQ的五个标度(例如,欲望/频率、欲望/兴趣、唤起/兴奋、性高潮/完全和愉悦)的分数。因子分析证实了CSFQ-14作为性功能障碍的全面量度的构建有效性。

[0133] PTSD和CAPS-5的DSM-5诊断标准

[0134] 第五版精神障碍的诊断和统计手册 (DSM-5) 是由美国精神病学协会 (American Psychiatric Association) 出版的诊断工具。DSM-5包含用于诊断精神障碍的描述、症状和标准。它还包含临床医师与他们的患者交流的常见语言,以建立可用于精神障碍研究的一致且可靠的诊断。DSM-5还为研究人员提供了常见语言,以研究潜在未来修订的标准并有助于开发药物和其他干预。

[0135] 临床医师施用的PTSD量表 (CAPS) 是一种半结构化诊断面谈,其评估PTSD的DSM-5诊断标准所定义的PTSD的基本特征 (Weathers等人,2017)。它还可用于评估诊断综合征的相关特征 (例如,幸存者内疚)。设计面谈以适应创伤后的不同时间跨度作为诊断的参考点。CAPS为临床医师提供了查询过去一周、最近一个月和/或终生诊断的症状和诊断状态的灵活性。根据手边的性质任务的不同,可以使用任何一个或所有三个时间结构。基于诊断PTSD的DSM-5诊断标准的其他诊断量表或工具也是众所周知的。它们包括例如DSM-5的PTSD检查表 (PCL-5),临床医师完成的症状严重程度、强度和/或频率评定量表,以及患者完成的症状严重程度、强度和/或强度评定量表。

[0136] 在一些实施方案中,评估PTSD的DSM-5诊断标准项目中的一个或多个的变化基于临床医师施用的DSM-5的PTSD量表 (CAPS-5)、DSM-5的PTSD检查表 (PCL-5)、临床医师完成的症状严重程度、强度和/或频率评定量表或患者完成的症状严重程度、强度和/或频率评定量表中的一个或多个。临床医师施用的DSM-5的PTSD量表 (CAPS-5) 是相当于PTSD的DSM-5诊断的30项问卷。CAPS-5需要鉴定单个指数创伤以用作症状调查的基础。CAPS-5询问与评估PTSD的分离亚型 (去个性化和去现实化) 相关的问题,但不再包括其他相关症状 (例如,意识差距)。CAPS-5症状严重程度评级基于症状频率和强度。然而,与需要单独的频率和强度分数的CAPS的先前版本相反,CAPS-5项目用单个严重性分数来评级。

[0137] 药物组合物

[0138] 在一些实施方案中,本公开提供了一种组合,其包含治疗有效量的本公开的环苯扎林或其药学上可接受的盐和任选的一种或多种治疗剂,所述治疗剂选自雌激素受体调节剂、5-羟色胺_{1A} (5-HT_{1A}) 受体激动剂、类固醇药剂、磷酸二酯酶抑制剂、黑皮质素受体激动剂、 α -1-肾上腺素能受体拮抗剂、 β -肾上腺素能拮抗剂、抗惊厥剂或情绪稳定剂、选择性5-羟色胺再摄取抑制剂、5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂、抗抑郁剂、抗焦虑剂、抗精神病药物、抗组胺药、苯二氮杂_草类药物、精神活性药物、巴比妥类药物、锂、抗高血压药、抗脂药、激素药、促性腺激素释放激素 (GnRH) 激动剂、避孕药、抗胆碱能药、苯丙胺类药物、减食欲剂和麻醉药。在一些实施方案中,所述雌激素受体调节剂为奥培米芬。在一些实施方案中,所述5-HT_{1A}受体激动剂或5-HT_{2A}受体激动剂为氟班色林。在一些实施方案中,所述多巴胺能受体激动剂为阿扑吗啡。在一些实施方案中,所述类固醇药剂为替勃龙、雌激素或睾酮。在一些实施方案中,所述磷酸二酯酶抑制剂为西地那非或他达拉非。在一些实施方案中,所述黑皮质素受体激动剂为布美拉肽。在一些实施方案中,所述 α -1-肾上腺素能受体拮抗剂为哌唑嗪、特拉唑嗪、多沙唑嗪、西洛多新、阿夫唑嗪或坦洛新。在一些实施方案中,所述 β 肾上腺素能受体拮抗剂为普萘洛尔、布新洛尔、卡替洛尔、卡维地洛、拉贝洛尔、纳多洛尔、氧烯洛尔、喷布洛尔、吡啶洛尔、索他洛尔、噻吗洛尔、醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、塞利洛尔、美托洛尔、奈必洛尔、艾司洛尔、布他沙明、ICI-118,551、SR 59230A或奈

必洛尔。在一些实施方案中,所述抗惊厥剂或情绪稳定剂为卡马西平、双丙戊酸钠、右美沙芬、加巴喷丁、拉莫三嗪、奥卡西平、普瑞巴林、噻加宾、托吡酯或丙戊酸盐。在一些实施方案中,所述选择性5-羟色胺再摄取抑制剂为西酞普兰、艾司西酞普兰、氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀或舍曲林。在一些实施方案中,所述5-羟色胺-去甲肾上腺素再摄取抑制剂为阿托西汀、度洛西汀、去甲文拉法辛、左米那普仑、米那普仑、西布曲明、曲马多或文拉法辛。在一些实施方案中,所述抗抑郁剂为西酞普兰、氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、艾司西酞普兰、曲唑酮、文拉法辛、安非他酮、度洛西汀、阿米替林、文拉法辛、米氮平、去甲文拉法辛或去甲替林。在一些实施方案中,所述抗焦虑剂为劳拉西泮、奥沙西泮或丁螺环酮。在一些实施方案中,所述抗精神病药为喹硫平、曲唑酮、丙嗪、阿立哌唑、齐拉西酮、奥氮平或利培酮。在一些实施方案中,所述抗组胺药为阿伐斯汀、氮₇斯汀、比拉斯汀、溴苯海拉明、溴苯那敏、布可利嗪、卡比沙明、西替利嗪、氯苯那敏、氯马斯汀、赛克力嗪、赛庚啶、地氯雷他定、右溴苯那敏、右氯苯那敏、茶苯海明、二甲茛定、苯海拉明、多西拉敏、依巴斯汀、恩布拉敏、非索非那定、羟嗪、左卡巴斯汀、左西替利嗪、氯雷他定、美克洛嗪、米氮平、奥洛他定、奥芬那君、苯茛胺、非尼拉敏、苯托沙敏、异丙嗪、喹硫平、卢帕他定、曲吡那敏、曲普利啶、左西替利嗪、地氯雷他定、吡拉明、西咪替丁、法莫替丁、拉呋替丁、尼扎替丁、雷尼替丁、罗沙替丁、硫替丁、氯苯丙酸、ABT-239、环丙沙芬、可内新、A-349,821、噻普酰胺、噻普酰胺、JNJ 777120和VUF-6002。在一些实施方案中,所述苯二氮₇类药物为夸西泮、利眠宁、氟西泮、阿普唑仑、氯氮₇、地西泮、艾司唑仑、氯硝西泮、奥沙西泮、三唑仑、劳拉西泮、替马西泮、氯巴占和咪达唑仑。在一些实施方案中,所述激素药物为缩宫素、雌激素或睾酮。

[0139] 在一些实施方案中,本公开的环苯扎林或其药学上可接受的盐和一种或多种任选的治疗剂在相同的剂型中或在包装在一起或分开包装的单独的剂型中,其中环苯扎林或其药学上可接受的盐和任选的一种或多种任选的治疗剂同时或依次施用。在一些实施方案中,环苯扎林或盐和一种或多种任选的治疗剂在相同的剂型中。在一些实施方案中,环苯扎林和一种或多种任选的治疗剂在单独的剂型中。在一些实施方案中,将环苯扎林或盐和一种或多种任选的治疗剂包装在一起。在一些实施方式中,环苯扎林或盐和一种或多种任选的治疗剂分开包装。在一些实施方案中,同时施用环苯扎林或盐和一种或多种任选的治疗剂。在一些实施方案中,依次施用环苯扎林或盐和一种或多种任选的治疗剂。

[0140] 在一些实施方案中,所述一种或多种任选的治疗剂为奥培米芬、氟班色林、替勃龙、雌激素或睾酮、西地那非、布美拉肽、哌唑嗪、特拉唑嗪、多沙唑嗪、西洛多新、阿夫唑嗪、坦洛新、普萘洛尔、布新洛尔、卡替洛尔、卡维地洛、拉贝洛尔、纳多洛尔、氧烯洛尔、喷布洛尔、吲哚洛尔、索他洛尔、噻吗洛尔、醋丁洛尔、阿替洛尔、倍他洛尔、比索洛尔、塞利洛尔、美托洛尔、奈必洛尔、艾司洛尔、布他沙明、ICI-118,551、SR 59230A、奈必洛尔、卡马西平、双丙戊酸钠、右美沙芬、加巴喷丁、拉莫三嗪、奥卡西平、普瑞巴林、噻加宾、托吡酯、丙戊酸盐、西酞普兰、艾司西酞普兰、氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀、舍曲林、阿托西汀、度洛西汀、去甲文拉法辛、左米那普仑、米那普仑、西布曲明、曲马多、文拉法辛、西酞普兰、氟西汀、帕罗西汀、舍曲林、艾司西酞普兰、曲唑酮、文拉法辛、安非他酮、度洛西汀、阿米替林、文拉法辛、米氮平、去甲文拉法辛、去甲替林、劳拉西泮、奥沙西泮、丁螺环酮、喹硫平、曲唑酮、丙嗪、阿立哌唑、齐拉西酮、奥氮平、利培酮、阿伐斯汀、氮₇斯汀、比拉斯汀、溴苯海拉明、溴苯那敏、布可利嗪、卡比沙明、西替利嗪、氯苯那敏、氯马斯汀、赛克力嗪、赛庚啶、地氯雷他定、右溴苯

那敏、右氯苯那敏、茶苯海明、二甲茛定、苯海拉明、多西拉敏、依巴斯汀、恩布拉敏、非索非那定、羟嗪、左卡巴斯汀、左西替利嗪、氯雷他定、美克洛嗪、米氮平、奥洛他定、奥芬那君、苯茛胺、非尼拉敏、苯托沙敏、异丙嗪、喹硫平、卢帕他定、曲吡那敏、曲普利啶、左西替利嗪、地氯雷他定、吡拉明、西咪替丁、法莫替丁、拉呋替丁、尼扎替丁、雷尼替丁、罗沙替丁、硫替丁、氯苯丙酸、ABT-239、环丙沙芬、可内新、A-349,821、噻普酰胺、噻普酰胺、JNJ 7777120、VUF-6002、夸西泮、利眠宁、氟西泮、阿普唑仑、氯氮草、地西泮、艾司唑仑、氯硝西泮、奥沙西泮、三唑仑、劳拉西泮、替马西泮、氯巴占、咪达唑仑或缩宫素。

[0141] 在一些实施方案中,环苯扎林为游离碱或游离碱的药学上可接受的盐。在一些实施方案中,环苯扎林为游离碱。在一些实施方案中,环苯扎林为药学上可接受的盐。在一些实施方案中,环苯扎林为酸盐。在一些实施方案中,环苯扎林酸盐为环苯扎林盐酸盐。在一些实施方案中,所述药物组合物包含环苯扎林的药学上可接受的盐和碱化剂。

[0142] 在一些实施方案中,本公开的组合物包含0.1mg至30mg的环苯扎林或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述组合物包含1mg至20mg的环苯扎林或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述组合物包含小于10mg的环苯扎林或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述组合物包含小于5mg的环苯扎林或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述组合物包含约5.6mg的环苯扎林或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述组合物包含约2.8mg的环苯扎林或其药学上可接受的盐。在一些实施方案中,所述组合物包含约5.6mg的环苯扎林-HCl。在一些实施方案中,所述组合物包含约2.8mg的环苯扎林-HCl。

[0143] 在一些实施方案中,将本公开的药物组合物配制用于舌下、颊黏膜、口服、栓剂、静脉内、肌内、皮下、吸入、鼻内、薄膜、透皮、肠胃外、直肠或阴道施用。在一些实施方案中,将药物组合物配制用于舌下施用。在一些实施方案中,将药物组合物配制用于颊黏膜施用。在一些实施方案中,将药物组合物配制用于口服施用。在一些实施方案中,将药物组合物配制用于栓剂施用。在一些实施方案中,将药物组合物配制用于静脉内施用。在一些实施方案中,将药物组合物配制用于肌内施用。在一些实施方案中,将药物组合物配制用于皮下施用。在一些实施方案中,将药物组合物配制用于吸入施用。在一些实施方案中,将药物组合物配制用于鼻内施用。在一些实施方案中,将药物组合物配制用于透皮施用。在一些实施方案中,将药物组合物配制用于胃肠外施用。在一些实施方案中,将药物组合物配制用于直肠施用。在一些实施方案中,将药物组合物配制用于阴道施用。

[0144] 在一些实施方案中,本公开的组合物的剂型为片剂、膜剂、薄膜剂、液体、粉末或喷雾溶液。在一些实施方案中,所述剂型为片剂。在一些实施方案中,所述剂型为膜剂。在一些实施方案中,所述剂型为薄膜剂。在一些实施方案中,所述剂型为液体。在一些实施方案中,所述剂型为粉末。在一些实施方案中,所述剂型为喷雾溶液。在一些实施方案中,所述剂型为舌下片、舌下薄膜剂、舌下液体、舌下粉末或舌下喷雾溶液。在一些实施方案中,所述剂型为舌下片。在一些实施方案中,所述剂型为舌下薄膜剂。在一些实施方案中,所述剂型为舌下液体。在一些实施方案中,所述剂型为舌下粉末。在一些实施方案中,所述剂型为舌下喷雾溶液。

实施例

[0145] 实施例1

[0146] 在患有军事相关PTSD的受试者治疗12周后低剂量的环苯扎林舌下制剂对女性性功能的影响

[0147] 在该12周、多中心、适应性设计、随机对照的固定剂量试验中,在45个美国地点对于PTSD治疗,将每天就寝时服用的5.6mg环苯扎林-HCl (2x 2.8mg舌下片,其包含75%±2%环苯扎林-HCl和25%±2%甘露糖醇低共熔混合物和磷酸氢二钾无水物碱化剂)与安慰剂比较。适格的参与者(男性和女性)年龄为18-75岁,自2001年以来在服兵役期间经历了符合DSM-5PTSD标准A的创伤,根据临床医师施用的PTSD量表(CAPS-5)符合DSM-5定义的PTSD,具有基线CAPS-5严重程度评分 ≥ 33 ,未用抗抑郁剂,并且未用或洗净其他精神药物治疗。当最初计划的550名参与者样本中大约一半具有结局数据时,进行了预先计划的中期分析。

[0148] 在中期分析表明在CAPS-5主要终点上在治疗组之间实现显著分离的概率低后,早期停止了研究。因此,对274名参与者的中期分析样本进行了所有分析。改良治疗意向(mITT)群体(其包括具有至少一次基线后CAPS-5的所有随机化受试者)包括125名每天用5.6mg剂量的上述环苯扎林-HCl舌下制剂治疗的参与者,且研究了127名安慰剂参与者。该研究的女性亚组(其包括每天用5.6mg剂量的上述环苯扎林-HCl舌下制剂治疗的10名参与者和用安慰剂的17名参与者)证明了相对于安慰剂CAPS-5的所观察到的平均大改善(在治疗12周后改善-9.1单位)。

[0149] 通过性功能变化问卷简表(CSFQ-14)测量了性功能,CSFQ-14是经验证的14项测量(Keller,McGarvey,Clayton,2006)。向男性(CSFQ-14-M)和女性(CSFQ-14-F)施用平行的性别特异性形式,并且单独分析每个性别。除了总的性功能评分之外,还有五个子量表:欲望/频率、欲望/兴趣、唤起/兴奋、高潮/完全和愉悦。量表范围从(从不)到(每天),并且分数越高反映性功能水平越高。

[0150] 在用5.6mg剂量(N=8)与安慰剂(N=16)治疗的女性之间,基于CSFQ-14-F总分和5个子量表中的4个发现中等效应量。由于活性剂治疗和安慰剂女性组之间的样本大小差异,用Hedge's g效应量更好地表征结果。具体而言,对总分 $g=0.49$ (95%CI-1.34,0.37)、欲望/兴趣子量表 $g=0.63$ (95%CI-1.49,0.25)、愉悦子量表 $g=0.54$ (95%CI-1.40,0.33)、欲望/频率子量表 $g=0.54$ (95%CI-1.31,0.40)和唤起/兴奋子量表 $g=0.55$ (95%CI-1.41,0.32)具有中等影响。对高潮/完成量表没有发现影响。总体而言,该研究中的不良事件(AE)与使用类似5.6mg环苯扎林-HCl剂量的先前研究相差无几。最常见的AE是与施用部位相关的口腔感觉减退(舌/口麻木),其通常是短暂的(施用后<60min)并且从未被评级为严重。最常见的系统性AE是嗜睡,也从未被评级为严重。2位安慰剂参与者和8位接受5.6mg环苯扎林-HCl剂量的参与者具有至少一件导致研究中止的AE。

[0151] 女性组中的结果表明,在患有军事相关PTSD的女性中与安慰剂相比,5.6mg日剂量的环苯扎林-HCl组合物对总体性功能、性行为频率、对性体验的兴趣、唤醒的容易性和现时性享受的改善具有临床上有意义的作用。这种效果对于唤起/兴奋是强烈的,唤起/兴奋是女性性功能障碍的主要形式,可利用的有效和安全的治疗选择有限(Goldstein,2000)。

[0152] 实施例2

[0153] 在军人和平民3期PTSD试验中环苯扎林-HCl舌下制剂对女性性功能的影响:12周

后女性特异性性功能改善的初步证据

[0154] 进行了上述5.6mg环苯扎林-HCl舌下制剂(2x 2.8mg片剂)的三个随机、安慰剂对照和双盲临床试验,在军事相关的PTSD中进行的一项2期研究和一项3期研究,以及在主要是平民PTSD中进行的一项3期研究。所有三个试验显示了使用5.6mg环苯扎林-HCl剂量对临床医师和患者评级的总体PTSD症状(临床医师总体印象[CGI]和患者变化总体印象[PGIC])的令人鼓舞的活性。鉴于在2期研究中药物和安慰剂组中与性功能相关的不良事件的发生率非常低,进行了系统性研究以评估在随后的3期研究中治疗对女性性功能的影响。本回顾性分析检查了在两项3期研究中环苯扎林-HCl舌下制剂对性功能变化问卷简表(CSFQ-14)的活性。

[0155] 在军事相关PTSD的3期研究中,适格的参与者(男性和女性)年龄为18-75岁,自2001年以来在服役期间经历了符合DSM-5 PTSD标准A的创伤,根据CAPS-5符合DSM-5定义的PTSD,具有基线CAPS-5严重程度评分 ≥ 33 ,未用抗抑郁药,并且未用或洗净其他精神药物。在主要为平民PTSD的3期研究中,扩大纳入标准以包括通过CAPS-5确定患有当前PTSD的平民参与者。因此,本研究包括94%的平民创伤,在CAPS-5上其最小基线严重程度评分 ≥ 33 。在中期分析显示在CAPS-5主要终点上实现治疗组之间的显著分离的概率低之后,早期停止了两项研究。因此,对军人3期研究中的252名参与者(89%男性[n=225M;n=27F];100%军人PTSD)和平民3期研究中的143名受试者(79%女性[n=129F;n=34M];94%平民PTSD)的中期分析样本进行了分析。

[0156] CSFQ-14是经验证的14项测量(Keller,McGarvey,Clayton,2006),其具有分别分析的男性和女性版本。除了总体性功能评分之外,还有五个子量表:欲望/频率、欲望/兴趣、唤起/兴奋、高潮/完全和愉悦。项目在5点利克特(Likert)量表上从(从不)到(每天)变化。得分越高反映性功能水平越高。

[0157] 在主要为男性和所有军事相关PTSD的3期研究中,女性完成者的样本量(n=24)小,并且该研究不能检测亚组中的差异。因此,报告了相对于安慰剂(N=16)用5.6环苯扎林-HCl剂量(N=8)治疗的女性在CSFQ-14总分和5个子量表中的4个上的Hedges' g表征的效应量:总分0.49(95%CI-1.34,0.37)、欲望/兴趣子量表g=0.63(95%CI-1.49,0.25)、愉悦子量表g=0.54(95%CI-1.40,0.33)、欲望/频率子量表g=0.46(95%CI-1.31,0.40)和唤起/兴奋子量表g=0.55(95%CI-1.41,0.32)。对高潮/完成量表没有发现影响。

[0158] 在主要为平民PTSD受试者的3期研究中,5.6mg环苯扎林-HCl剂量组(N=58)中的女性完成者的CSFQ-14-F总分与安慰剂组(N=55)相比具有改善的趋势,中等效应量(p=0.07,Hedges' g=0.37[95%CI 0.00,0.74])。尽管该研究不能用于检测亚组中的差异,但是对于每个子量表观察到了小到中等的效应量,包括:欲望/兴趣g=0.23(95%CI-0.14,0.60)、欲望/频率g=0.21(95%CI-0.16,0.57)、愉悦g=0.19(95%CI-0.17,0.56)、唤起/兴奋g=0.33(95%CI-0.04,0.70)和性高潮/完成g=0.29(95%CI-0.08,0.66)。

[0159] 两个3期研究中的不良事件(AE)与先前使用5.6mg环苯扎林-HCl剂量的研究相差无几。最常见的AE是与施用部位相关的口腔感觉减退(舌/口麻木),其通常是短暂的(施用后<60分钟)且始终未评级为严重。最常见的系统性AE是嗜睡,也从未评级为严重。

[0160] 所述两个3期研究的女性组中的结果表明患有PTSD的女性中总体性功能改善的临床上具有意义的趋势。来自两项研究的结果证明了对女性唤起/兴奋的强烈作用,唤起/兴奋

是女性性功能障碍的主要形式,可利用的治疗选择有限。尽管在军人3期研究中效应量更大,但在该研究中女性相对少。在平民3期研究中,女性样本更大,并且在该研究中成比例地更多女性参与者报告了与性创伤相关的指数创伤。

[0161] 上述这些实施例表明,本公开组合物的5.6mg环苯扎林-HCl剂量在军事相关PTSD和平民PTSD中对女性SD具有活性。