[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A61K 31/557

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 98808153.9

[45] 授权公告日 2005 年 6 月 22 日

[11] 授权公告号 CN 1206998C

[22] 申请日 1998.6.15 [21] 申请号 98808153.9
[86] 国际申请 PCT/US1998/012284 1998.6.15
[87] 国际公布 WO1999/065303 英 1999.12.23
[85] 进入国家阶段日期 2000.2.14
[71] 专利权人 马克罗化学有限公司
地址 美国马萨诸塞州
[72] 发明人 C·M·萨穆尔 S·F·克劳瑟
R·J·久里克
审查员 刘 建
[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 关立新 谭明胜

权利要求书 2 页 说明书 16 页

[54] 发明名称 治疗阴茎勃起障碍的组合物和方法

[57] 摘要

一种以前列腺素 $E_1$ 为基础的局部施用于阴茎的组合物。该组合物无刺激性并且缓解勃起阳萎或其它阴茎勃起障碍。在可药用含水醇载体中的穿透增强有效量的二氧戊环、二氧杂环己烷或乙缩醛透皮增强化合物用于促进前列腺素 $E_1$ 活性组分穿透皮肤。酚妥拉明或哌唑嗪可与前列腺素 $E_1$ 联合使用或者替代前列腺素 $E_1$。

ISSN1008-4274

1. 局部施用于需要治疗个体的阴茎的组合物，所述组合物包括

(a)药理学有效量的前列腺素 $E_1$;

(b)穿透增强有效量的透皮增强化合物，其中所述透皮增强化合物选自 $C_6$～$C_{20}$-烃基取代的 1,3-二氧杂环己烷、1,3-二氧戊环和乙缩醛;

(c)药学有效载体，包括

(i)有效溶解组分(a)和(b) 的乙醇与水的混合物;

(ii)有效溶解组分(a)和(b) 的异丙醇与水的混合物; 或者

(iii)含有乙醇和异丙醇及丙二醇中至少之一的混合物; 和

(d)增稠有效量的增稠剂; 和任选地，

(e)抗刺激有效量的薄荷醇。

2. 权利要求 1 所述组合物，包括

(a) 0.001～5.0 重量%的前列腺素 $E_1$;

(b) 0.5～25 重量%的所述透皮增强化合物;

(c)(i) 乙醇与水的混合物，按重量计，混合比例为 90:10～45:55; 或者

(ii) 异丙醇与水的混合物，按重量计，混合比例为 90:10～30:70; 或者

(iii) 含有丙二醇和至少一种选自乙醇和异丙醇的醇的混合物，按重量计，丙二醇与醇的混合物比例为 2:90-80:10;

(d) 0～5 重量%的增稠剂; 和

(e) 0-5 重量%的薄荷醇。

3. 权利要求 1 所述组合物，包括

(a) 0.05～1.5 重量%的前列腺素 $E_1$;

(b) 2～15 重量%的所述透皮增强化合物;

(c)(i) 乙醇与水的混合物，按重量计，混合比例为 50:50～90:10; 或者

(ii) 异丙醇与水的混合物，按重量计，混合比例为 35:65～90:10; 或者

(iii) 含有丙二醇和至少一种选自乙醇和异丙醇的混合物，按重量计，混合比例为 5:70-60:20;

(d) 0-2 重量％的增稠剂；和

(e) 0～2 重量％的薄荷醇。

4. 权利要求 3 所述组合物，包括

(a) 0.05～0.5 重量％的前列腺素 $E_1$；

(b) 3～12 重量％的透皮增强化合物；

(c) 70～97 重量％的药学有效载体；

(d) 0.2～2 重量％的增稠剂；和

(e) 0～2 重量％的薄荷醇。

5. 权利要求 4 所述组合物，其中含有薄荷醇。

6. 权利要求 1 所述组合物，其中组分(b)包括 2～15 重量％的 $C_6$～$C_{12}$-脂肪烃基取代的 1,3-二氧戊环。

7. 权利要求 1 所述组合物，其中组分(b)包括 2～15 重量％的 $C_6$～$C_{12}$-脂肪烃基取代的乙缩醛。

8. 权利要求 1 所述组合物，其中组合物的 pH 范围为 5～6。

9. 权利要求 8 所述组合物，其中透皮增强化合物是所述乙缩醛，其中乙缩醛与前列腺素 $E_1$ 物理隔离直至施用前。

10. 含有稳定水醇制剂包含(a)药理学有效量的前列腺素 $E_1$；(b)含穿透增强有效量的 $C_6$-$C_{20}$-烃取代 1,3-二氧杂环己烷、1,3-二氧戊环或乙缩醛作为透皮增强的化合物；和(c)药学有效载体溶解组份(a)和(b)乙醇与水的体系，异丙醇与水的体系或其混合物的组合物在制备治疗个体阴茎勃起障碍的药物中的应用。

11. 权利要求 10 的应用，其仅施用于阴茎的龟头。

12. 权利要求 10 的应用，其与机械静脉缩紧应用于阴茎体组合在一起。

13. 权利要求 10 的应用，其含 25 μg～4 mg 前列腺素 $E_1$ 的剂量。

14. 权利要求 10 的应用，其 50 μg～2.5 mg 前列腺素 $E_1$ 的剂量。

# 治疗阴茎勃起障碍的组合物和方法

## 发明背景

### 发明领域

本发明涉及治疗阴茎勃起障碍（如男性勃起阳萎）的组合物和方法，更具体而言，涉及局部施用于阴茎而有效治疗阴茎勃起障碍的组合物和方法。

### 发明背景

阳萎通常以无力勃起或不能充分维持勃起至性交结束为特征。许多男性为起因自心理和生理状态的不同程度的阳萎所困扰。阳萎的原因有很多。原因包括张力缺乏，这是由于不伴有中枢神经系统任何明显损伤的运动神经（勃起神经）麻痹所致。相反，也可以是中枢神经系统，特别是脊柱损伤引起的麻痹。或者，可以是心理性的，并取决于复杂的心理活动或不稳定的情绪。原因可以是症状性的，起因自一些其它障碍，如阴茎区域的神经损伤，由于勃起反射的感觉部分被阻断而导致（参见，例如美国专利 4,801,587）。

除了心理性原因之外，可以是阴茎勃起障碍或男性阳萎的原因、并且可使用本发明治疗的特定生理障碍包括例如，骨盆血管性疾病、糖尿病、神经变性疾病、药物副作用、骨盆手术、创伤等等。

广泛应用的治疗阳萎的解决办法包括植入体，植入体实质上是内假体。然而，通常涉及手术的植入体费用昂贵并且并非总是有效。

治疗男性阳萎的另一主要解决方式是通过使用药物。由于勃起必然涉及阴茎动脉的扩张，故阳萎的病理生理基础常可用血管扩张剂来治疗。已经进行和正在进行的临床和实验研究致力于开发新的和更好的药物及这些药物的释放途径。这些努力已经成为多篇著作文章的主题并且申请了专利，包括例如下列美国专利：4,801,587- Voss 等；5,256,652- El-Rashidy；5,336,678- Cavallini；5,583,144- Kral；5,475,535- Place 等；5,482,039- Place；5,451,609- Bellamy 等；5,242,391-Place 等；5,145,852 - Virag；5,399,581-Laragh；5,270,323 - Milne 等；5,236,904 - Gerstenberg 等，4,127,118 - Latorre；5,565,466 - Gioco 等；5,492911 - Stief；

5,594,032 - Gonzalez-Cadavid 等;5,488,059 - Buhl; 5,439,938 - Snyder 等。

在感兴趣的读者应当直接参考上述专利和在这些专利中所讨论或引证的专利和著作以及下面将讨论的著作的同时，提供下面的简要讨论。

美国专利 5,583,144 是基于使用哌罗克生(piperoxan)治疗勃起阳萎并包括局部给药的公开。披露了哌罗克生与前列腺素，特别是 PGE2 的联合给药。局部给药组合物包括凝胶（包括水凝胶）、软膏、霜等，但未披露任何细节。

然而，通常，专利技术显示治疗剂不能或不优选局部或透皮给药：5,451,609(经阴茎海绵体内注射途径)；5, 242,391(尿道插入)；5,145,582（PGE1 与罂粟碱）；5,399,581（肠内）；5,270,323；5,236,904（阴茎海绵体内注射）；和 4,127,118（注射）。

公开了局部（透皮）给药制剂的专利包括美国专利 5,256,652('652)和美国专利 5,336,678('678)。'678 专利直接是局部施用 0.1－10％的米诺地尔。专利权人将用于治疗勃起阳萎的药物分为三类：

1) 口服，如育亨宾碱；

2)阴茎海绵体内注射，如 $PGE_1$；

3)局部给药如硝酸甘油。

'652 专利描述了一局部应用组合物，包括吸收增强剂和，任选地，血管收缩剂和α受体阻断剂。增强剂是环糊精，特别是羟丙基-β-环糊精（HPBCD)。

'652 专利提到美国专利 4,311,707('707)公开前列腺素的局部给药，包括宣称用于治疗阳萎。在'652 专利中也讨论了美国专利 4,801,857('857)，该专利公开了治疗阳萎的局部施用的软膏。

可能有关的其它参考包括：美国专利 5, 587,167(用于预防和治疗早泄的人参根提取液的局部给药组合物)；5,565,466(通过口腔粘膜、鼻内或直肠给予血管括张剂调节人的性反应)；5,492,911(林西多明，单独或与前列腺素联合，注射给药)；5,447,920(化妆品组合物，含有 HPBCD 产物)；5,594,032(一氧化氮合酶(NOS) 诱导剂；非-局部给药方式)；5,488,059(通过注入海绵体或经皮肤的吡啶基胍复

合物)；和 5,439,938(NOS 抑制剂，局部应用)。

前列腺素透皮释放一直是科学研究的主题，在一个报道中，题为“前列腺素透皮释放的方向”，A.C. Watkinson,等，国际药学杂志(Internatinal J. of Pharmacetutics)，74：229-236，1991，作者研究了前列腺素 $E_1$、$E_2$、$F_{1\alpha}$和 $F_{2\alpha}$在体外通过人皮肤的皮肤穿透性，以及使用增强剂 Azone®和 Transcutol(2-乙氧基-乙氧基乙醇)对吸收速度的影响。结果发现，将增强剂预先涂在皮肤上促进了药物的渗透。然而，对 PGE-1 的增强作用并非与对 PGE-2 一样显著。发现用 Azone 和 Transcutol 的混合物预处理后增强最大，48 小时后大约增强了 10%。

尽管已经研究了硝酸甘油、米诺地尔、罂粟碱和前列腺素 $E_1$(PGE-1)的局部应用，然而它们的效能，做为科学文献中的凭证，是欠缺的。Anderson 等，“阳萎的局部硝酸盐治疗”，药物治疗年鉴(Ann. Pharmacotherapy)，27：1203-1205，1993，提供了对早期文献的回顾，他们的结论是，没有足够的证据证明局部给药是有效的。Kim 和 McVary，“局部应用前列腺素 E1 治疗勃起障碍”，泌尿学杂志(J. Urol)，158：1828-1830,1995a，报道用含有 0.4% PGE-1 的凝胶局部治疗，仅 20%(10 人中有 2 人)的病人有中等硬度的勃起，未描述局部给药凝胶的载体。作者得出结论：PGE-1 凝胶可引起海绵体动脉直径和收缩流速峰值的明显增加，并且在生殖器和前臂应用后显示出良好的耐受性。然而，这种局部吸收的结果并非决定性的。进一步指出：“前列腺素 E1 凝胶以更高浓度与不同的皮肤增强剂或同其它局部药剂的联合使用可能有希望。”进一步 研究证实了此观点。

在另一项研究中，局部施用 0.5% PGE-1 后，可见到勃起反应明显增加，67% 的病人达到与透皮术一致的坚硬度。然而，刺激结束后勃起没能持续（Montorsi 等，药物(Drugs) 50(3):465-479，1995a；国际阳萎研究杂志(Intern. J. Impotence) 7:10,1995b)。这些报道中都没有注意到归因于应用 PGE-1 的任何不利作用。有人建议，增加活性物质通过皮肤和/或勃起组织的穿透力可以改善反应。

使用罂粟碱时，研究了将 133－500 毫克(mg)含有 7、15 或 20% 浓度罂粟碱盐酸盐的水凝胶局部施用于阴茎的情况，(Kim 等，泌尿学杂志(J.Urol) 158：361-365,1995b)。在脊柱损伤的病人中，15%

和 20% 制剂增大海绵体动脉直径(大约 36%)和收缩血流峰值(大约 26%)。然而，虽然 17 位接受治疗病人中的 3 位有肿胀和勃起，但是他们在应用安慰剂凝胶后也同样有反应。不过,应用罂粟碱凝胶后勃起持续时间较长，尽管该结果无统计学显著性。

Gomaa 等(英国医学杂志(British Med. Journel) 312:1512-5,1995)报道一个含有 3 种活性成分(3% 氨茶硷,0.25% 异山梨醇二硝酸盐，和 0.05% co-dergocrine mesylate)的局部给药制剂("霜")在治疗勃起障碍中有效。

Becher 等在圣弗郎西斯科召开的勃起障碍研讨会上提交了摘要("对勃起障碍局部应用前列腺素 E1 的双盲安慰剂控制试验")，CA，1997 年 2 月，其中报道在三种试验研究中对 51 例阳萎病人使用三种不同的制剂，与对安慰剂的反应率 13% 相比，对含 2 mg PGE-1 制剂的反应率为 33%（15 人中有 5 人)；与对安慰剂的反应率 39% 相比，对含 4 mg PGE-1 制剂的反应率为 61%（18 人中有 11 人)，与安慰剂反应率 39% 比较，对含 4 mg PGE-1 和硝酸甘油制剂的反应率为 66%（18 人中有 12)。在这些研究中，1 例病人出现了皮疹，1 例高血压发作，试验中使用的组合物未被描述。

Linet 等在新英格兰医学杂志(New England J. of Medicine)，334(14):873-877 (1996 年 4 月 4 日)中描述了通过阴茎海绵体内注射前列地尔治疗男性勃起障碍的有效性和安全性的研究，在其它副作用中，235 例男性中有 54 例(23%)感到阴茎疼痛。前列地尔是一种合成的前列腺素 E1。在同期的评论中(L. Lipshultz,913-14 页),Linet 的研究被描述为"迄今进行单个药物注射最具前瞻性的、多-机构(multi-institutional)的研究(注脚省略)，作者们并非意外地发现前列地尔较安慰剂产生明显的更好勃起，而且反应呈剂量依赖性"。这些评论继续解释:在研究的 577 例男性中,69% 完成了 6 个月研究;87% 报告说注射可取得满意的性活动，31% 因缺乏显著效果没有完成这项研究。评估了 683 例男性的副作用，50% 有阴茎疼痛。在使用前列地尔的不同研究中，17% 由于严重疼痛而不能继续治疗，另有 22% 有中、轻度疼痛。Lipshultz 博士总结说，阴茎海绵体内注射治疗勃起障碍是易接受和有效的，"前列地尔的其它给药方法，如通过泌尿系统给药(注脚省略)和以局部凝胶的形式，[10] 尚未被描述有相似的

结果”。注脚 10 是前述 Kim 和 McVary(1995a)的文章。

在使用前列地尔治疗勃起障碍更近的研究中，Padma-Nathan 等，新英格兰医学杂志(New England J. of Medicine)，336(1):1-7，1997 年 1 月 2 日，使用了经尿道释放机制，在该项研究的 996 男性中，接近 88% 完成了完整的三个月治疗期。发现，前列地尔经尿道给药在前列地尔治疗组中 69% 的男性是有效的。然而，在临床测试中，据报道 36% 的男子有阴茎疼痛(中度)，同时超过 2% 的男子因疼痛未继续参与研究。在家庭治疗阶段，据报道在施用 10.8% 前列地尔后，将近 33% 的男子有阴茎疼痛。这些作者在第 6 页提到可供选择的释放方法，包括一种涂于尿道口的含有 PGE-2 的尿道内霜。此项研究中有 20 位男子报告称出现阴茎肿胀，占受治疗者的 30%。这些作者也提到 Kim 和 McVary 的 PGE-1 透皮实验研究，该实验未能诱导坚硬勃起，显然是由于药物经皮肤转移不足所致。

由授给 Carlos M. Samour 和 Stefanous Daskalakis 的美国专利 4,861,764 可知(和常常指定主题申请)，1,3-二氧戊环和 1,3-二氧杂环己烷(dioxane)，包括例如，2-正-戊烷基-，2-正-庚基-，2-正-壬烷基-，2-正-十一烷基-，戊二烯-1,5-双-1,3-二氧戊环；2-正-壬烷基-，2-正-十一烷基-，2-(2',6'-二甲基-2'-庚二烯基)-1,3-二氧六环；做为增强治疗剂的皮肤穿透力的透皮吸收增强剂是有用的。

正如最近通常部分地转让给 Eisenberg 和 Samour 的美国专利 5,527,797 中所描述的那样，1,3-二氧杂环己烷，1,3-二氧戊环和其它的烷基或链烯基取代的通式 R-X 化合物(这里 R 是一个 $C_5$ 到 $C_{28}$ 烷基或链烯基；X 是 1,3-二氧杂环己烷，1,3-二氧戊环；5 元、6 元、7 元或 8 元环内酰胺；环亚烷基碳酸酯，-COOH，-OH，环亚烷基碳酸酯；-COOR'(R'是低级烷基或不饱和低级烷基)；$-(OCH_2CH_2)_n-OH$(n 是一个从 1 到大约 20 的整数)；-OC(O)R'；R'OC(O)-；$-C(O)N(R')_2$；乙缩醛；和半缩醛；可被用做不溶于水或基本上不溶于水的角质层脂类(corneumlipid)改性剂，以增强由电离子渗入疗法通过皮肤的荷电分子的转运。

近来公告的授给 C. Samour 的美国专利 5,620,980 也全部转让了此申请，在一个治疗脱发的含有米诺地尔的局部给药制剂中，公开了

1,3-二氧戊环和 1,3-二氧杂环己烷的应用。

如上所描述，现有技术未有任何提示来引导医师去理解或相信 1,3-二氧戊环和 1,3-二氧杂环己烷或乙缩醛将会有效地增强前列腺素，特别是前列腺素 $E_1$(PGE-1)，或任何其它的血管舒张剂，或用来治疗勃起障碍的其它药物的穿透力。事实上，这些透皮增强化合物与 PGE-1、酚妥拉明、哌唑嗪等的联合应用，可能被认为是与现有技术的提示恰恰相反。

例如，尽管二氧杂环己烷和二氧戊环已知为穿透增强剂，但是，不希望通过非血管途径将高含量的药物直接释放进入皮肤深部的靶部位。期望良好血管化的真皮组织在药物穿透进入较深的靶组织之前将药物快速清除，这种情况有：阴茎海绵体和海绵体(spongiosum)。此外阴茎海绵体被一层厚的组织覆盖,即白膜，其屏障特性与皮肤屏障有着显著差别。

其次，皮肤的主要屏障功能，即角质层，事实上在龟头是缺乏的，龟头极可能是最大量吸收的部位，因为与上述提及的海绵体相通。虽然众所周知 1,3-二氧杂环己烷、1,3-二氧戊环或乙缩醛是透皮增强剂，其作用机制是暂时破坏角质层，但是其增强治疗活性量药物透过此非角质器官结构的作用是不期望的。

尽管在上面提到的有关治疗勃起障碍的局部给药制剂的现有技术中未特别强调，但是 PEG-1 是基本不溶于水的。试图通过增加系统的 pH 值来增加溶解性的应用受到限制，这是因为 pH 值超过游离酸的 pKa 时 PEG-1 的稳定性下降。

相应地，本发明的一个目的是提供治疗阴茎勃起障碍的有效局部释放的前列腺素组合物。

一相关目的是提供较已知制剂更为有效和较注射制剂或植入体更易使用的透皮释放局部给药制剂。

本发明还有一目的是提供治疗阴茎勃起障碍的透皮释放活性物质的局部给药组合物，其中组合物可仅用于龟头。

发明概述

结合下面的详细描述，本发明的上述和其它目的会更清晰可见。这些目的是通过将局部给药透皮组合物施用于需要治疗的患者的阴茎而实现的，组合物包括

(a)药学有效量的前列腺素 $E_1$;

(b)有效量的透皮增强化合物，选自 $C_6$～$C_{20}$-烃基取代的 1,3-二氧杂环己烷、1,3-二氧戊环和乙缩醛;

(c)药学有效的载体，包括

(i)有效溶解组分(a)和(b);的乙醇和水混合物，

(ii)有效溶解组分(a)和(b);的异丙醇和水混合物，或者

(iii)丙二醇与乙醇或与异丙醇的混合物，或者丙二醇与乙醇和异丙醇的混合物; 和

(d)胶凝有效量的胶凝剂; 和任选地，

(e)抗刺激有效量的甲醇。

另一方面，本发明为需要治疗的患者提供治疗阴茎勃起障碍的方法，方法包括将组合物局部施用至患者生殖器，所述组合物含有药理学有效量的前列腺素 $E_1$、选自被 $C_6$～$C_{20}$-烃基取代的 1,3-二氧杂环己烷、1,3-二氧戊环和乙缩醛的透皮增强有效量透皮增强化合物; 其中前列腺素 $E_1$ 和透皮增强化合物溶解在药理学适用的含有乙醇和水、异丙醇和水的含水醇载体中; 或者溶解在含有乙醇和/或异丙醇和丙二醇的无水载体中; 以及使前列腺素 $E_1$ 和透皮增强化合物保留在阴茎上的有效量增稠剂。

根据本发明方法的一个实施方案，局部给药组合物仅仅局部施用于龟头。

发明详述和优选实施例

本发明组合物和方法可用于治疗阴茎勃起障碍或男性阳萎的任何基本原因，包括例如，骨盆血管性疾病、糖尿病、神经变性疾病、骨盆手术、其它药物副作用、创伤和心理问题。

本发明组合物打算局部、非-侵入性施用于生殖器区域，特别是阴茎,整个阴茎或优选只是龟头处。此外，组合物可施用于阴囊和/或会阴部。本发明的一个特别优点是即使将组合物仅仅施用于龟头时仍然有效; 另一优点是减少副作用，如烧灼感或疼痛。

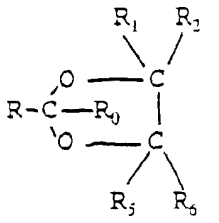
术语“非-侵入性”指治疗剂量无需刺伤皮肤、手术切除组织、或任何其它种类的手术干预，包括经尿道给药。

本发明制剂中的活性组分是已知为血管扩张剂的前列腺素 $E_1$ ($PGE_1$) [11,15-二羟-9-氧代前列腺-13-烯-1-酸; 3-羟-2-(3-羟-1-

辛烯基)-5-氧代-环戊烷庚酸]。然而，也可使用其它前列腺素，如前列腺素 $E_2$(PGE-2)，或类前列腺素化合物，或其它适用于治疗阴茎勃起障碍的药物，诸如罂粟碱(1-[3,4-二甲氧苯基)甲基]-6,7-二甲氧基异喹啉、二氧林、依沙维林(1-[3,4-二乙氧基苯基)甲基]-6,7-二乙氧基异喹啉)、酚妥拉明(3-[[4,5-二氢-1H-咪唑-2-基)甲基](4-甲基苯基)氨基]酚)、哌唑嗪(1-(4-氨基-6,7-二甲氧基-2-喹唑啉基)-4-(2-呋喃羰基)哌嗪)、米诺地尔、硝酸甘油、α阻断剂、一氧化氮供体、肽(例如，VIP)。尤其是，优选 PGE-1 与酚妥拉明或哌唑嗪的混合物；例如 PGE-1 与酚妥拉明或哌唑嗪的比例为 1:200～1:1,优选 1:100～1:5,更优选 1:50～1:10。

通常，施用的活性组分的量取决于这样一些因素：治疗的特定障碍、障碍的严重程度、患者年龄、增强剂的量和类型。一般地，每次施用约 25 μg～约 4 mg，优选约 50 μg～约 2.5 mg,更优选约 125 μg～约 1.5 mg PEG-1,对于大多数个体而言将提供可接受的结果。相应地，在局部使用的组合物中，PGE-1 的通常含量为占组合物总量的约 0.001～5.0%（如在这里所使用的，除非另外声明，所有百分比、百分率、量和比值是基于重量计），优选 0.05～1.5%，更优选 0.05～1.0%。在 PGE-1 与其它活性组分（如酚妥拉明或哌唑嗪）联合应用时，活性组分的总量将落入上述量的范围之内。类似地，当用酚妥拉明或哌唑嗪代替 PGE-1 时，活性组分的量将落入上述量的范围之内。

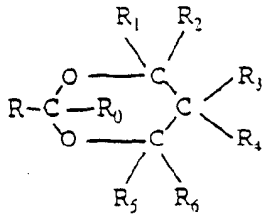
组合物中包含的透皮增强有效量的透皮增强化合物将活性组分穿透皮肤的作用增强到可接受水平，所述透皮增强化合物是下式(I)所示 2-取代的 1,3-二氧戊环：



(I)

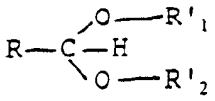
，

或式(II)所示 2-取代的 1,3-二氧杂环己烷：



(II)

或式(III)所示 2-取代的乙缩醛（包括半缩醛）:



(III)

其中 R 代表 $C_6$ ~ $C_{20}$ 脂肪烃基，

$R_1$, $R_2$, $R_3$, $R_4$, $R_5$, $R_6$ 各自独立地代表氢或 $C_1$ ~ $C_4$ 的脂肪烃基。

$R'_1$ 和 $R'_2$ 各自独立地代表 $C_1$ ~ $C_4$ 的脂肪烃基。

优选地，R 代表 $C_6$ ~ $C_{12}$ 脂肪烃基；特别是 $C_7$ ~ $C_{10}$ 脂肪烃基。脂肪烃基可是直链或支链的烷基或链烯基，例如，如正-己基，正-庚基，正-辛基、正-壬基，正-癸基，正-十一烷基，正-月桂基，正-鲸蜡基，正-十八烷基，2-甲基-辛基，4-乙基-癸基，8-甲基-癸基，正-辛烯基，正-硬脂酰基，等等。特别优选直链烷基，如正-庚基，正-辛基、正-壬基，正-癸基。

$C_1$ ~ $C_4$ 脂肪烃基可以是，例如，甲基、乙基、正-丙基、异丙基、正-丁基、叔-丁基、乙烯基，等等。对 $R_1$ ~ $R_6$ 和 $R'_1$ 和 $R'_2$ 而言，优选的脂肪烃基是烷基，尤其是具有 1 或 2 个碳原子的烷基，特别优选乙基。$R_1$ ~ $R_6$ 也可优选全部是氢。

选择增强化合物的量以提供活性化合物所需的释放速度，但是，应当考虑到其它因素如，产品稳定性、副作用、载体系统等。通常，量的范围占组合物的约 0.5 ~ 25%，优选约 2 ~ 15%，尤其是约 3 ~ 10%，将提供稳定和有效的组合物。

组合物通常制成凝胶，尤其是含水-醇凝胶。然而，只要是施用于生殖器，能够在适当位置停留（即不流掉）足够时间而能允许个体将组合物涂敷到整个阴茎，尤其是仅涂敷于龟头的其它剂型，例如，

如洗液、霜、摩丝、气溶胶、软膏、润滑剂等均可使用。

除了以上的组合物的不同剂型外，组合物也可被制成通过其它任何已知释放形式而给药，包括，例如，单位剂量和多-剂量（即，单个包装或容器中有多单位剂量）形式及散装形式。作为可以制成上面提到的单位剂量形式的实例，例如，注射器、凝胶帽(gelcap)、泡压包装(blister pack)等等。散装形式可储存在，例如，由玻璃、包有金属的容器或塑料材料制成的管、瓶、罐、泵、气溶胶容器等之中。另外，药物产品的制剂和包装属于本领域技术范围。

为增加稳定性（例如，组合物外观，如相分离；组分的化学稳定性），以两部分或更多部分，通常为两部分提供组合物，将增强剂化合物保持在分开的容器中或者在同一容器的分开隔室中，至少与PGE-1组分隔离，也落入本发明范围。当增强剂是式(III)的 乙缩醛，也可是1,3-二氧戊环和1,3-二氧杂环己烷时，两部分组合物，在使用前即时混合，是特别方便的。由于在组合物的优选酸性pH下，如约5~约6，乙缩醛及少量的二氧戊环和二氧杂环己烷会发生水解。因而，在使用前保持增强剂与其它组分的分离，将预防增强剂化合物发生明显程度的水解，如果有的话。当以两部分供应时，增强剂与PGE-1分开贮放，优选在施用于生殖器前将增强剂与PGE-1和其它组分混合。

因此，虽然通常最惯常将必要制剂组分以单组合物贮存，但是这种情况下，经常受到贮存或储藏期限的实际限制。这就是，稳定$PGE_1$的最适pH值相对低，约为5，而透皮增强剂二氧戊环，二氧杂环己烷，或者，尤其是乙缩醛，在更高的pH，通常为6或更大时最稳定。这样，根据组合物的具体 pH 值，单制剂一般会在较大或较小程度上破坏一种或两种组分的稳定性。因此，可更希望将PGE-1和增强剂分开贮于容器或者在同一容器的不同隔室中，每一容器或隔室具有各自稳定的最适pH值，在使用前即时混合。类似地，当活性组分包括哌唑嗪时，组合物应当是不含水的，即含有醇（乙醇和/或异丙醇）和丙二醇，或者哌唑嗪应当与含水介质分开贮放直至使用前。

再者，PGE-1的稳定性可受其物理形式的影响，特别是，通常认为 PGE-1 的固体形式较溶液形式更为稳定。因此，考虑到储存期限，两部分组合物可能更具优点，含有固体即结晶PGE-1的第一部分在于第二个部分贮放的液体组分中溶解混合，产生可以即刻使用的单一组

合物。在这方面，结晶 PGE-1 在冷冻下在长达约 2 年的期间内可保持稳定。

然而，本发明也包括首先将增强剂施用于生殖器（例如，龟头或阴茎体或整个阴茎区域，包括阴囊），然后，一般在 30 分钟之内，优选 15 分钟，施用 PGE-1（与任何其它任选药物组分一起）和组合物的余量部分。

另外，考虑到诸如溶解性、产品稳定性、易于应用等因素，本领域技术人员应当理解，可药用载体可全部或部分与增强剂或 PGE－1、或增强剂和 PGE－1 一起存在。

在此方面，PGE-1 难溶于水但易溶于乙醇。而且，通过掺入本发明所用水不溶性增强剂化合物，从实用性角度来讲也不减少该溶解性。

相应地，PGE-1 和增强剂组分的载体系统优选是含足够醇、尤其是乙醇和/或异丙醇的含水或不含水醇载体，以溶解基本水不溶性的 PGE-1，和与增强剂混溶。然而，通常，依赖于制剂中增强剂和 PGE-1 的量，含水醇载体可含有约 10％－约 90％的乙醇或异丙醇，优选约 60－约 80％的乙醇或约 45－55％的异丙醇。也可使用乙醇和异丙醇以能提供 PGE－1 所需溶解度和与增强剂的相容性的比例存在的混合物。

此外，含水或不含水醇载体的总量取决于 PGE-1、其它活性组分的量，增强剂的量和类型，以及组合物的剂型，例如，凝胶、霜、软膏等。含水或不含水醇载体的一般用量范围是约 70％－约 97％。

在一优选的剂型为凝胶的组合物中，含有作为胶凝剂的增稠剂，如羟丙基纤维素。然而，可使用任何其它可药用增稠剂/胶凝剂。例如，可提及的增稠剂胶疑剂有其它纤维素醚，聚合的增稠剂，例如丙烯酸聚合物、Carbopol® 增稠剂等，黄原胶、瓜尔胶等，以及无机增稠剂/胶凝剂。增稠剂的量并非特别严格并可选择以提供所需的产品稠度或粘度以使得易于施用到生殖器上，但是产品不应太稀薄或松散，从而使之能够在施用的部位停留。在这点上，对于人在站立位时将组合物施用于生殖器常常是有益的。通常，依赖于分子量，增稠剂的量在组合物中高达 5％，例如，如 0.1－约 2％，将提供所需的效果。

尽管本发明组合物通常很少有或没有副作用，特别是阴茎疼痛，

总人群中 1% 的个体感受到一些轻微不适，如烧灼感，特别是当施用于阴茎体时。当施用于龟头时，烧灼感倾向进一步减轻。这是本发明的另一优点，换句话说，当组合物仅施用于龟头时更为有效。如上所述，鉴于增强剂（如二氧杂环己烷、二氧戊环和乙缩醛增强剂）作用的明显方式，组合物仅施用于龟头（非角质组织）的效果完全是预料之外的。

任何情况下，尤其是当打算将组合物施用于整个阴茎和/或生殖器区域时，组合物中含有小量，例如高达约 5%，尤其是高达约 3%，例如约 0.1～1 或 2% 的温缓局麻药或抗-烧灼或抗-刺激剂，也落入本发明的范围之内。尽管许多试剂为本领域所已知，但使用薄荷醇已经取得了满意的结果。可以使用其它温缓局麻药，例如，如三氯叔丁醇、樟脑、苯甲醇等。

为治疗勃起障碍和优选用于龟头，所用制剂的量的范围优选为约 0.1～约 1 毫升(ml)，优选地，约 0.1～0.5 ml，更优选约 0.2～0.3 ml。对于这些优选的使用速度，制剂中所含活性组分的量如上所述，即：约 0.001～5.0%，优选 0.05～1.5%，更优选约 0.05～1.0%。

作为典型，本发明代表性凝胶制剂含有 0.5 %的 PGE-1 和 5% 2-正-壬基对于含 0.5% PGE－1 和 5% 2－正壬基－1,3－二氧戊环的本发明代表性局部施用凝胶制剂，适宜剂量，作为打算使用和涂敷面积的函数，是约 0.1～约 0.5 ml，优选约 0.2－0.3 ml，例如，如 0.25 ml。

下面显示本发明代表性的醇凝胶（不含水）和含水醇凝胶制剂，量的“宽”、“中度”“优选”范围是指重量份。

乙醇或异丙醇凝胶

| | 宽 | 中度 | 优选 |
|---|---|---|---|
| PGE-1 | 0.001 － 5.0 | 0.05 － 1.5 | 0.05 － 0.5 |
| 增强剂 | 0.5 － 25 | 2 － 15 | 3 － 12 |
| 载体: | 50 － 98 | 70 － 97 | 80 － 94 |
| 乙醇/水 | 45/55 － 90/10 | 50/50 － | 55/45 － |
| 或 | | 90/10 | 90/10 |
| 异丙醇/水 | 30/70 － 90/10 | 35/65 － | 40/60 － |
| | | 90/10 | 90/10 |

| | | | |
|---|---|---|---|
| 胶凝剂 | 0.1 - 5.0 | 0.2 - 2.0 | 0.4 - 1.2 |

含有薄荷醇的乙醇或异丙醇凝胶

| | 宽 | 中度 | 优选 |
|---|---|---|---|
| PGE-1 | 0.001 - 5.0 | 0.05 - 1.5 | 0.05 - 0.5 |
| 增强剂 | 0.5 - 25 | 2 - 15 | 3 - 12 |
| 载体: | 50 - 98 | 70 - 97 | 80 - 94 |
| 乙醇/水 | 45/55 - | 50/50 - | 55/45 - |
| 或 | 90/10 | 90/10 | 90/10 |
| 异丙醇/水 | 30/70 - | 35/65 - | 40/60 - |
| | 90/10 | 90/10 | 90/10 |
| 胶凝剂 | 0.1 - 5.0 | 0.2 - 2.0 | 0.4 - 1.2 |
| 薄荷醇 | 0.1 - 5.0 | 0.2 - 3.0 | 0.2 - 1.0 |

丙二醇/醇凝胶

| | 宽 | 中度 | 优选 |
|---|---|---|---|
| PGE-1 | 0.05 - 5.0 | 0.05 - 1.5 | 0.05 - 0.5 |
| 增强剂 | 0.5 - 25 | 2 - 15 | 3 - 12 |
| 载体: | 50 - 98 | 70 - 97 | 80 - 94 |
| C2/C4 链烷醇 | 10 - 90 | 20 - 70 | 40 - 50 |
| 丙二醇 | 2 - 80 | 5 - 60 | 10 - 50 |
| 水 | 0 - 45 | 0 - 40 | 0 - 40 |
| 胶凝剂 | 0.1 - 5.0 | 0.2 - 2.0 | 0.4 - 1.2 |
| 薄荷醇 | 0 - 5.0 | 0 - 3.0 | 0 - 1.0 |

尽管测定组合物的 pH 值是困难的，但是由于 PGE-1 的酸性性质，组合物倾向于呈微弱酸性。通常，本发明组合物中不优选 pH 调节剂（例如，酸和碱）。

组合物在宽范围的贮存条件下对抗相分离和产品降解而保持稳定是本发明优选组合物的特别优点。例如，依赖于贮存温度，上述含水和不含水醇凝胶制剂在至少自约-18℃到约 10℃的温度范围内在数月到数年的期间内保持稳定。温度越低，稳定性越好。在此温度范围内 PGE-1 的浓度保持在起始浓度的 80% 以上。在低温下，有时可能引起 PGE-1 相分离，组合物可贮存于其基于融化的最初状态下。相应地，

常常优选组合物被冷冻直至刚好要使用前。本发明另一优点是，通过增强 PGE-1 的有效性，使用少量的活性组分是可能的，因而减少刺激或其它副作用的可能性。尽管在没有任何其它辅助时本发明组合物是有效的，但是有时结合活性组分的局部透皮涂敷可以达到更好的勃起(即，更适宜性交)，尤其是当组合物直接和仅仅施用于龟头时更是如此，如上所述，在辅助有机械静脉缩窄器，如橡皮带或其它“勒颈”装置时。此类装置是本领域众所周知的。在本发明的内容中，据信辅助机械缩紧装置，优选用于阴茎处或者阴茎体的根部，通过更有效地引导活性组分进入整个阴茎海绵体而增强活性组分的有效性。

参照实施例 1

制备本发明的下述含水醇凝胶:

| | 量（百分比） |
|---|---|
| 前列腺素 $E_1$ | 0.1 |
| 2-正-壬基-1,3-二氧戊环 | 5.0 |
| 羟丙基纤维素(HPC) | 1.0 |
| 溶剂（乙醇/水: 70/30） | 加至 100 |

边搅拌边将 2-正-壬基-1,3-二氧戊环加到乙醇/水溶剂中形成澄清溶液。搅拌状态下加入固体（结晶）PGE-1（不同来源的市售产品），并使之溶解。接着加入 HPC（粉），继续混合直至观察到均匀的凝胶。

在环境温度下进行混合，但是如果需要，可以在较冷温度下进行。如果需要，也可以使用滚压机在减少剪切力的条件下混合。

参照实施例 2

制备本发明的下述含水醇凝胶:

| | 量（百分比） |
|---|---|
| 前列腺素 $E_1$ | 0.5 |
| 2-正-壬基-1,3-二氧戊环 | 5.0 |
| 羟丙基纤维素(HPC) | 1.0 |
| 溶剂（乙醇/水: 70/30） | 加至 100 |

参照实施例 3

制备本发明的下述含水醇凝胶:

| | 量（百分比） |
|---|---|
| 前列腺素 $E_1$ | 0.5 |

| | |
|---|---|
| 2-正-壬基-1,3-二氧戊环 | 5.0 |
| 羟丙基纤维素(HPC) | 1.0 |
| 薄荷醇 | 0.5 |
| 溶剂（乙醇/水：70/30） | 加至 100 |

参照实施例 4

制备本发明的下述含水醇凝胶：

| | 量（百分比） |
|---|---|
| 前列腺素 $E_1$ | 0.1 |
| 2-正-壬基-1,3-二氧戊环 | 5.0 |
| 羟丙基纤维素(HPC) | 1.0 |
| 薄荷醇 | 0.5 |
| 溶剂（乙醇/水：50/50） | 加至 100 |

参照实施例 5

制备本发明的下述含水醇凝胶：

| | 量（百分比） |
|---|---|
| 前列腺素 $E_1$ | 0.5 |
| 2-正-壬基-1,3-二氧戊环 | 5.0 |
| 羟丙基纤维素(HPC) | 1.0 |
| 薄荷醇 | 0.5 |
| 溶剂（乙醇/水：50/50） | 加至 100 |

实施例 1

a)一 57 岁老年个体将 0.25 ml 参照实施例 4 所述凝胶施用于龟头。30 分钟内体验到肿胀。

b)另一次，同一个体将 0.25 ml 参照实施例 2 所述凝胶施用于龟头。20 分钟内体验到肿胀。30 分钟内体验完全的非刺激性勃起并持续约 1 小时。

c)另一次，该个体将 0.25 ml 参照实施例 3 所述凝胶施用于龟头。30 分钟内体验肿胀。涂敷后 45 分钟时给以视觉刺激，体验到完全勃起。

d)两次不同场合，该个体将 0.25 ml 的安慰剂凝胶，即不含前列腺素 $E_1$，施用于龟头。两次均没有肿胀或勃起体验，即使是在视觉刺激下也是如此。

实施例 2

一 44 岁老年男性将 0.25 ml 参照实施例 2 所述凝胶施用于龟头。该个体感到血液流动，或肿胀，性交过程中阴茎较正常体验时大。

实施例 3

a)47 岁老年男性将 0.5 ml 参照实施例 4 所述凝胶施用于龟头。该个体报告在使用后数小时－即使在洗掉皮肤上的凝胶后，总是有部分勃起的欣快感，。

b)另一次，该个体将 0.25 ml 参照实施例 5 所述的凝胶施用于龟头，具有类似的肯定效果。

实施例 4

在包括 34 例阳萎个体的安慰剂对照的临床试验中，测试参照实施例 1 制剂。安慰剂是参照实施例 1 和 2 所述制剂，但去掉了前列腺素 $E_1$。测试制剂通过将含有 0.5 mg(剂量 A)或 1.0 mg(剂量 B)PGE-1 体积的制剂施用于阴茎。用剂量 A 治疗的 12 例男性中有 8 例（67%）观察到勃起，剂量 B 治疗的 10 例男性中有 7 例（70%）观察到勃起，而安慰剂凝胶治疗的 12 例男性中仅有 2 例体验到勃起。