



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01822028.2

[43] 公开日 2004 年 3 月 31 日

[11] 公开号 CN 1486183A

[22] 申请日 2001.11.14 [21] 申请号 01822028.2
[30] 优先权
[32] 2000.11.15 [33] US [31] 60/249, 031
[86] 国际申请 PCT/US01/43933 2001.11.14
[87] 国际公布 WO02/39879 英 2002.5.23
[85] 进入国家阶段日期 2003.7.15
[71] 申请人 塔普医药产品公司
地址 美国伊利诺伊州
[72] 发明人 D·D·鲁夫 R·J·佩尔多克

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司
代理人 周慧敏 马崇德

权利要求书 1 页 说明书 9 页

[54] 发明名称 使用阿朴吗啡治疗抗抑郁药引发的
性功能障碍

[57] 摘要

本发明公开了一种治疗服用抗抑郁药的患者的性功能障碍的方法, 该方法包括给有此治疗需求的患者施用治疗有效量的阿朴吗啡或其可药用盐。该方法可用于服用抗抑郁药, 如三环类抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂和血清素选择性再摄取抑制剂的患者。

I S S N 1 0 0 8 - 4 2 7 4

1. 一种治疗服用抗抑郁药的患者的性功能障碍的方法，该方法包括给有此治疗需求的所述患者施用治疗有效量的阿朴吗啡或其可药用盐。

5 2. 权利要求1的方法，其中所述抗抑郁药是三环类抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂或血清素选择性再摄取抑制剂。

3. 权利要求1的方法，其中所述患者是男性并且所述治疗有效量是足以诱发足以插入阴道的阴茎勃起的量。

10 4. 权利要求1的方法，其中所述患者是女性并且所述治疗有效量是足以诱发阴蒂勃起发生和阴道充血的量。

5. 权利要求1的方法，其中所述治疗有效量是其中使阿朴吗啡在所述患者血浆内的浓度高达10毫微克/毫升的量。

6. 权利要求1的方法，其中所述阿朴吗啡经鼻腔、口服、舌下和吸入至肺部进行给药。

15 7. 权利要求1的方法，其中所述阿朴吗啡以盐酸盐形式给药。

8. 权利要求1的方法，其中所述阿朴吗啡与呕吐抑制量的止吐剂联合给药。

20 9. 权利要求8的方法，其中所述止吐剂选自烟碱、硫酸山梗菜碱、甲氧氯普胺、氯丙嗪、丙氯拉嗪、匹哌马嗪、硫乙拉嗪、盐酸奥昔喷地、多潘立酮、昂丹司琼、盐酸布克利嗪、盐酸赛克利嗪、乘晕宁、东莨菪碱、美托哌丙嗪、曲美苳胺、benzauinamine 盐酸盐或地芬尼多盐酸盐。

使用阿朴吗啡治疗抗抑郁药引发的性功能障碍

发明领域

- 5 本发明涉及治疗服用抗抑郁药的患者的性功能障碍的方法，该方法包括给所述有此治疗需求的患者施用治疗有效量的阿朴吗啡或其药用盐。该方法可用于服用抗抑郁药，如三环类抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂或血清素选择性再摄取抑制剂的患者。

发明背景

- 10 抑郁是一种影响所有年龄者的慢性病。三环类抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂和选择性血清素再摄取抑制剂是处方治疗抑郁的几类药物。三环类抗抑郁药包括盐酸丙米嗪、双羟萘酸丙米嗪、盐酸阿米替林、盐酸地昔帕明和盐酸普罗替林。单胺氧化酶抑制剂包括异卡波肼、硫酸苯乙肼和硫酸反苯环丙胺。目前使用的各类抗抑郁药中，选择性血清素再摄取抑制剂 (SSRI) 是最为成功的。

- 15 SSRI 包括氟西汀、氟伏沙明、西酞普兰、西立氯胺、非莫西汀、伊福西汀、氰基度硫平 (cyanodothiepin)、舍曲林 (sertraline)、帕罗西汀和利托西汀。抗抑郁药具有许多不良副作用，例如性功能障碍。由于性功能障碍作为部分隐晦的疾病 (underlying diseases) 常见于抑郁患者，因此使用可进一步引起性功能障碍的药物治疗抑郁是特别令人反感的。

- 25 已经报道了数种策略用于治理 SSRI-引发的性功能障碍，包括等待耐受发展、剂量减少、药物假期、另一种抗抑郁药的替代以及使用 5-HT₂、5-HT₃ 和 α_2 肾上腺素能受体拮抗剂、5-HT_{1A} 和多巴胺受体激动剂以及磷酸二酯酶抑制剂的各种增强策略 (增加另一种药物) (Rosen 等人公开于 J. Clin. Psychopharmacol. Vol. 19, No 1, pp. 67-84)。

- 30 增强策略可包括使用下列药物共同治疗：赛庚啶、氯贝胆碱 (bethanecol)、育亨宾、金刚烷胺、阿普唑仑、利眠宁、氯硝西洋、地西洋或老拉西洋 (按照 Forman 等人, "Drug-induced infertility and Sexual Dysfunction", Textbook of Erectile Dysfunction, Oxford: Isis Medical Media Ltd, 1999, pp. 40-43)；使用白果 (Ginkgo Biloba) 共同治疗 (如美国专利 5,897,864 中所公开)；或

者使用西地那非共同治疗（按照 Fava 等人，“An Open Trial of Oral Sildenafil in Antidepressant Induced Sexual Dysfunction”，*Psychother. Psychosom.*，1998，328-331）。

但仍需要可用于治疗服用抗抑郁药的患者的性功能障碍的有效药物。

因此，本发明的目的是提供治疗服用抗抑郁药患者的性功能障碍的方法，该方法用于治疗可能由抑郁症引起的并且因抗抑郁药加剧的状况的方法。

发明概述

10 本发明涉及治疗服用抗抑郁药患者的性功能障碍的方法，该方法包括给有此治疗需求的所述患者施用治疗有效量的阿朴吗啡或其可药用盐。抗抑郁药可以是三环类抗抑郁药、单胺氧化酶抑制剂或血清素选择性再摄取抑制剂。优选地，阿朴吗啡的治疗有效量是这样的量，其中所述患者血浆中的阿朴吗啡的浓度高达 10 毫微克/毫升。

15 如果患者是男性，治疗有效量可以是足以引发适于插入阴道的勃起的量。或者，如果患者是女性，治疗有效量可以是足以引发阴蒂勃起发生(erectogenesis)和阴道充血的量。优选地，治疗有效量是不足以产生呕吐的量。但如果需要较大（可能引发呕吐的）剂量，阿朴吗啡可以与呕吐抑制量的止吐剂联合给药。

20 止吐剂可以是烟碱、硫酸山梗菜碱、甲氧氯普胺、氯丙嗪、丙氯拉嗪、匹哌马嗪、硫乙拉嗪、盐酸奥昔喷地、多潘立酮、昂丹司琼、盐酸布克利嗪、盐酸赛克利嗪、乘晕宁、东莨菪碱、美托哌丙嗪、曲美苄胺、benzauinamine 盐酸盐或地芬尼多盐酸盐。

在本发明方法中，阿朴吗啡可以经鼻腔、口服、舌下给药或者通过吸入至肺部给药。此外，阿朴吗啡可以以可药用盐形式，优选盐酸盐形式给药。

发明详述

在男性，性功能障碍的形式是勃起障碍。正常的勃起是阴茎中协调的血管活动的结果。勃起通常由神经中枢触发并且包括阴茎的血管舒张和平滑肌松弛以及其供应的动脉。动脉血流流入致使阴茎海绵体增大。静脉血流由于海绵体增大被截留，以使阴茎维持足以产生坚挺的高的血压。会阴的肌肉也有助于使阴茎坚挺并维持其坚挺。勃起可

由性想法或幻想经神经中枢诱发，并且其一般通过反射机制得到局部增强。女性阴蒂的勃起机制基本类似。

阳痿或男性勃起障碍被定义为不能获得或维持足以进行性交的勃起。任何特定情况下的阳痿可以由精神障碍(心理性)、常规生理异常
5 (器质性)、神经紊乱(神经性)、激素缺乏(内分泌)或前述情况的组合产生。其中阳痿可以是激素性的、先天性的、血管性的或部分能力性的。

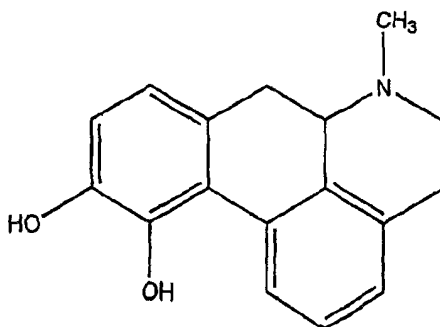
但这些描述并不确切。目前还没有标准化的诊断或治疗方法。本文中使用的心理性阳痿被定义为没有明显不可抗拒的器质基础的功能
10 性阳痿。这些阳痿的特征在于对某些刺激(如，手淫、自发的夜间活动、自发的早晨活动、色情录像等)不具有勃起反应，但所述刺激不包括其他(如，伴侣或配偶的照料)。

女性也可具有性功能障碍，这种障碍随年龄而加重并且与血管危险因素的存在和绝经的开始有关。据信，对于男性阴茎勃起起作用的
15 某些血管和肌肉性机制类似于女性生殖反应中的血管性因素。已知在女性中，性唤起伴随动脉血流流入，使阴道充血并增加阴道润滑性，会阴部的肌肉协助实现阴蒂勃起。

在女性中，性功能障碍可以由器质性和生理性原因或者由前述的组合引起。女性性功能障碍包括性刺激作用下达不到或无法维持阴道
20 润滑-膨胀反应直至性活动完成。已知器质性女性性功能障碍与血管性损害部分相关，所述损害导致血流不充足、阴道充血不够以及阴蒂勃起不充分。

阿朴吗啡((R)-5, 6, 6a, 7-四氢-6-甲基-4H-二苯并-[de, g]喹啉-
10, 11-二醇)可用下式表示

25



并且其以游离碱或酸加成盐形式存在。对于本发明的目的而言，阿朴吗啡盐酸盐是优选的，但也可使用它的其他可药用盐。

阿朴吗啡可以以由无机酸或有机酸衍生的可药用盐形式使用。短语“可药用盐”是指那些盐，在合理的医学评价范围内，它们适于与人或低等动物的组织接触但不会产生不适当的毒性、刺激、过敏反应等并且具有合理的利益/危险率。可药用盐是本领域公知的。例如，S.M. Berge 等人在 *J. Pharmaceutical Sciences*, 1977, 66: 1 et seq. 中详细描述了可药用盐。可药用盐可以在本发明化合物的最后分离和纯化阶段就地制备或者单独地通过游离碱官能团与适当的有机酸反应来制备。代表性的酸加成盐包括、但不限于乙酸盐、己二酸盐、藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、樟脑磺酸盐、二葡萄糖酸盐(digluconate)、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、富马酸盐、盐酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐(isothionate)、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、棕榈酸盐、果酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、磷酸盐、谷氨酸盐、碳酸氢盐、对甲苯磺酸盐和十一烷酸盐。碱性含氮基团可使用诸如下列的试剂季胺化：低级烷基卤化物，如甲基、乙基、丙基和丁基的氯化物、溴化物和碘化物；二烷基硫酸酯，如硫酸的二甲酯、二乙酯、二丁酯和二戊酯；长链卤化物，如癸基、月桂基、肉豆蔻基和硬脂基的氯化物、溴化物和碘化物；芳基烷基卤化物，如苄基和苯乙基的溴化物以及其他。由此获得水溶性或油溶性或者可分散的产物。可用于形成可药用的酸加成盐的酸的实例包括无机酸，如盐酸、氢溴酸、硫酸和磷酸；和有机酸，如草酸、马来酸、琥珀酸和柠檬酸。

美国专利 5,756,483 中公开了阿朴吗啡可以以鼻内制剂形式用于治疗帕金森氏病。美国专利 5,939,094 中公开了阿朴吗啡的透皮给药。美国专利 5,866,164 中公开了胶囊形式的阿朴吗啡。

阿朴吗啡是一种多巴胺受体激动剂，当以约 5 毫克剂量皮下给药时，其具有公认的止吐用途。对于本发明的目的而言，阿朴吗啡以足以激动患者的中脑区域的细胞、但具有最小副作用的量施用。据信，这种细胞激动作用是刺激级联反应的一部分，所述级联反应可能包括

血清素、多巴胺和催产素的神经传递。

通过施用，优选经舌下施用阿朴吗啡，以使阿朴吗啡的血浆浓度维持在不超过约 5.5 毫微克/毫升 (5.5 ng/ml)，从而刺激患者中脑区域的多巴胺受体至足以引起勃起反应、但不引发恶心的程度。舌下给药一般需要花费约 2 至约 10 分钟或者更长的时间。这段时间内的阿朴吗啡的舌下给药量优选为约 25 微克/千克 ($\mu\text{g/kg}$) 体重至约 60 $\mu\text{g/kg}$ 体重。

对于感到恶心的敏感患者，通过以受控溶出率释放阿朴吗啡，以使阿朴吗啡的循环血浆水平和中脑组织水平低于 5.5 毫微克/毫升，由此可避免或延缓恶心的发作。当阿朴吗啡以上述剂量范围的较高剂量和近似该剂量施用时，通过同时施用神经节药物 (神经节反应的抑制剂和止吐剂)，如烟碱或硫酸山梗菜碱，同样可以减轻恶心的发作。针对这种目的，阿朴吗啡与神经节药物的重量比约为 10:1。

可以与阿朴吗啡结合使用的其他止吐剂是抗多巴胺能药物，如灭吐灵；和吩噻嗪类，如氯丙嗪、普鲁氯嗪、匹哌马嗪、硫乙拉嗪和奥昔喷地盐酸盐。另外适合的是血清素 (5-羟色胺或 5-HT) 拮抗剂，如哌双咪酮、昂丹司琼 (以 ZOFTRAN 名称、其盐酸盐形式市售)；组胺拮抗剂，如布克利嗪盐酸盐、赛克利嗪盐酸盐、乘晕宁 (DRAMAMINE)；副交感神经抗抑郁药，如东莨菪碱；以及其他止吐剂，如美托哌丙嗪、曲美苳胺、benzauinamine 盐酸盐和地芬尼多盐酸盐。

本文使用的术语“联用”是指以同一种单元剂型或者以两种或多种单独的单元剂型 (一种紧接着另一种地) 一起使用两种或多种药理学物质。

本发明的阿朴吗啡可以以喷鼻剂、滴鼻剂、混悬液、凝胶、软膏、霜剂或粉末形式施用。鼻用组合物的施用也可使用鼻塞棉球或鼻塞海绵进行。

粉末可以使用鼻用吹入器来施用。粉末也可以以放入胶囊的方式使用。将胶囊放置在吸入或吹入装置中。用针刺穿胶囊，以在胶囊的顶部和底部形成小孔，将空气送入吹出粉末颗粒。粉末制剂还可以以惰性气体的喷射-喷雾剂或者悬浮在液态有机溶液中来施用。

现已发现一般包含约 2.5 至约 10 毫克阿朴吗啡的舌下阿朴吗啡剂型对于心理性勃起障碍的男性患者可有效引发并维持足以进行性交的

勃起(即,插入阴道),而不会产生恶心或其它不良副作用。优选在性活动前约15-20分钟舌下施用阿朴吗啡,以便在性活动期间使阿朴吗啡维持预定的循环血浆水平和中脑组织水平,所述水平是足以引发适合插入阴道的勃起,但低于诱发恶心的量。阿朴吗啡的血浆浓度应维持在不超过约5.5毫微克/毫升,优选约0.3至约4毫微克/毫升,更优选约1至约2毫微克/毫升。

阿朴吗啡可包括在药物组合物中,所述组合物包含阿朴吗啡和生理可耐受的稀释剂。本发明包括阿朴吗啡和其盐(如上所述的)与一种或多种无毒的生理可耐受的或可药用的稀释剂、载体、辅料或赋形剂(它们在本文中统称为鼻内给药或者以固体或液体形式口服的稀释剂)一起配制形成的组合物。

这些组合物还可包含辅料,例如防腐剂、润湿剂、乳化剂和悬浮剂。使用各种抗菌剂和抗真菌剂,例如尼泊金、氯代丁醇、苯酚、山梨酸等可确保防止微生物的作用。包括等渗物质,如糖和氯化钠也是理想的。

除活性化合物外,悬浮于还可包含悬浮剂,例如乙氧基化的异硬脂醇、聚氧化乙烯山梨醇和脱水山梨糖醇酯、微晶纤维素、aluminum metahydroxide、膨润土、琼脂和西黄蓍胶或者这些物质的混合物。

可用的鼻内制剂包含稳定剂和表面活性剂。可药用表面活性剂有聚氧化乙烯蓖麻油衍生物,例如聚氧化乙烯-甘油-三蓖麻醇酸酯,也称为聚氧乙烯 35 蓖麻油(CREMOPHOR EL)或聚氧乙烯 40 氢化蓖麻油(CREMOPHOR RH40),二者均可购自 BASF Corp.;聚氧化乙烯(20)脱水山梨醇的单脂肪酸酯,如聚氧化乙烯(20)脱水山梨醇单月桂酸酯(TWEEN 80)、聚氧化乙烯单硬脂酸酯(TWEEN 60)、聚氧化乙烯(20)脱水山梨醇单棕榈酸酯(TWEEN 40)或聚氧化乙烯 20 脱水山梨醇单月桂酸酯(TWEEN 20),它们均可购自 ICI Surfactants of Wilmington, DE;聚甘油酯,如聚甘油油酸酯;和聚氧乙基化的橄榄油(LABRAFIL,可购自 Gattefosse Corp.)。表面活性剂优选占药物组合物重量的约0.01%-10%。

药学上可使用的稳定剂有抗氧化剂,如亚硫酸钠、偏亚硫酸氢钠、硫代硫酸钠、甲醛次硫酸钠、二氧化硫、抗坏血酸、异抗坏血酸、硫甘油、巯基乙酸、半胱氨酸盐酸盐、乙酰半胱氨酸、抗坏血酸棕榈酸

酯、对苯二酚、没食子酸丙酯、去甲二氢愈创木脂酸(nordihydroguaiaretic acid)、丁基化羟基甲苯、丁基化羟基茴香醚、 α -生育酚和卵磷脂。稳定剂优选占药物组合物重量的约 0.01% - 5%。

- 5 也可使用螯合剂，例如乙二胺四乙酸、其衍生物和它们的盐，二羟基乙基甘油、柠檬酸和酒石酸。

通过使用包衣材料，如卵磷脂可维持适当的流动性；在分散剂的情况下，通过使用表面活性剂可维持所需的粒径。

- 10 用于口服的固体剂型包括胶囊、片剂、丸剂、粉末和颗粒剂。在这类固体剂型中，可将活性化合物与至少一种例如下列的惰性药用赋形剂或载体混合：柠檬酸钠或磷酸二钙和/或 a) 填充剂或增量剂，如淀粉类、乳糖、蔗糖、葡萄糖、甘露醇和硅酸；b) 粘合剂，如羧甲基纤维素、藻酸盐、明胶、聚乙烯吡咯烷酮、蔗糖和阿拉伯胶；c) 湿润剂(humectants)，如甘油；d) 崩解剂，如琼脂、碳酸钙、马铃薯或木薯淀粉、藻酸、某些硅酸盐和碳酸钠；e) 溶液阻滞剂(solution retarding agents)，如石蜡；f) 吸收促进剂，如季铵化合物；g) 润湿剂(wetting agents)，如鲸蜡醇和一硬脂酸甘油酯；h) 吸收剂，如高岭土和膨润土；以及 i) 润滑剂，如滑石粉、硬脂酸钙、硬脂酸镁、固体聚乙二醇、月桂基硫酸钠及其混合物。在胶囊、片剂和丸剂的情况下，剂型还可包含缓冲剂。
- 15 相似类型的固体组合物还可以使用这类赋形剂，如乳糖或奶糖以及高分子量聚乙二醇等用作软和硬的填充性明胶胶囊的填充剂。
- 20 片剂、锭剂、胶囊、丸剂和颗粒剂的固体剂型可使用包衣和壳层，例如药物配制领域公知的肠溶衣和其它包衣剂进行制备。它们可任选地包含溶化剂并且也可以是仅优选在肠道的某一部分，并任选以延迟方式释放活性成分的组分。可以使用的包埋组分的实例包括聚合物和蜡。

活性化合物可以是微囊化形式的，如果合适，其中可具有一种或多种上述赋形剂。

- 30 用于口服的液体剂型包括可药用乳剂、溶液、混悬剂、糖浆和酞剂。除活性化合物外，液体剂型可包含本领域常用的惰性稀释剂，例如水或其它溶剂；增溶剂和乳化剂，如乙醇、异丙醇、碳酸乙酯、乙

酸乙酯、苧醇、苯甲酸苧基酯、丙二醇、1,3-丁二醇、二甲基甲酰胺、油类(特别是,棉籽油、花生油、玉米油、胚芽油、橄榄油、蓖麻油和芝麻油),甘油、四氢糠醇、聚乙二醇和脱水山梨醇的脂肪酸酯及其混合物。

- 5 除惰性稀释剂外,口服组合物还可包括辅料,如润湿剂、乳化剂和悬浮剂、甜味剂、矫味剂和香料物质。

阿朴吗啡还可以以脂质体形式施用。正如本领域所知,脂质体通常由磷脂或者其它类脂物质制得。脂质体通过分散在含水介质中的单层或多层的液晶形成。可使用任何能形成脂质体的、无毒的、生理可接受的和可代谢的液体。除本发明化合物外,脂质体形式的本发明组合物可包括稳定剂、防腐剂、赋形剂等。优选的类脂是天然的和合成的磷脂以及磷脂酰胆碱(卵磷脂),它们可单独或一起使用。

形成脂质体的方法是本领域皆知的。参见,例如 Prescott, Ed., Methods in Cell Biology, Volume XIV, Academic Press, New York, N. Y. (1976), p. 33 et seq..

下面的实施例详细描述阿朴吗啡缓解抗抑郁药引发的性功能障碍的能力。给出这些实施例用以描述优选的实施方案以及本发明的实用性,而不是用于限制所附的权利要求书表述的本发明(除非另有说明)。

实施例 1

对 1500 名男性患者进行阿朴吗啡的家用试验的交叉研究。如表 1 所示,在 1500 名患者中,有 47 名服用了选择性血清素再摄取抑制剂。

表 1

服用的 SSRI 药物	服药患者人数
PROZAC	22
ZOLOFT	13
PAXIL	12

在该交叉研究中,对评价对象采用 2-4 周的基线期。此后,在初期治疗的四周内,受试者接受安慰剂或阿朴吗啡,但不让他们知道其接受的是否是活性药物。剂量为 2、4、5 或 6 mg。该初期治疗阶段后,

是 24 - 96 小时的清除期，在该清除期不服用药物。随后是第二个四周的治疗期，对原先接受阿朴吗啡的受试者给予安慰剂，但对原先接受安慰剂的受试者给予阿朴吗啡。在舌下服用一片阿朴吗啡后，受试者尝试进行性交，每周一次。每次尝试后，受试者及其伴侣完成性功能调查表，该表随后进行评价并用于最终的统计学分析。在该分析中，
5 汇总接受 2、4、5 或 6 mg 剂量的患者。

在对是否获得了足以进行性交的坚挺勃起的问题的回答中，接受阿朴吗啡的服用 SSRI 的患者回答 48% 的尝试获得了成功，但接受安慰剂的服用 SSRI 的患者回答仅 26% 的尝试获得了成功。

10 在对尝试是否导致性交的问题的回答中，接受阿朴吗啡的服用 SSRI 的患者回答 47.6% 的尝试获得了成功，但接受安慰剂的服用 SSRI 的患者回答仅 23.4% 的尝试获得了成功。

因此，服用阿朴吗啡后，两倍的服用 SSRI 药物的患者能够进行性交。显示的数据证明了给正服用抗抑郁药并且经历性功能障碍的患者
15 施用阿朴吗啡可成功地治疗或缓解该状况。

本发明通过前面的描述和实施例举例进行说明。前面的描述仅作为非限制性的举例说明，因为对于本领域专业技术人员来说，基于该描述许多变化将是显而易见的。所有这些变化均在所附权利要求书包括的范围和实质内容下。

20 在不背离下列权利要求限定的发明构思和范围下，可对本文描述的本发明方法的组合物、操作和安排进行改变。