

發明專利說明書

(本說明書格式、順序及粗體字，請勿任意更動，※記號部分請勿填寫)

※ 申請案號：97103817

A61K 31/45 (2006.01),
A61K 31/451 (2006.01),

※ 申請日期：97.1.31

※IPC 分類：A61K 31/5377 (2006.01),

一、發明名稱：(中文/英文)

A61P 15/00 (2006.01)

作為神經激肽A NK₂受體拮抗劑之化合物於製備用於預防及治療性功能障礙之醫藥品的用途

USE OF A COMPOUND THAT IS A NEUROKININ A NK₂ RECEPTOR ANTAGONIST FOR THE PREPARATION OF MEDICAMENTS FOR USE IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF SEXUAL DYSFUNCTIONS

二、申請人：(共 1 人)

姓名或名稱：(中文/英文)

法商賽諾菲-安萬特公司

SANOFI-AVENTIS

代表人：(中文/英文)

瑪麗亞 蘇利

SOULEAU, MARIA

住居所或營業所地址：(中文/英文)

法國巴黎市法蘭西大道174號

174 AVENUE DE FRANCE, FR-75013 PARIS, FRANCE

國籍：(中文/英文)

法國 FRANCE

三、發明人：(共 2 人)

姓 名：(中文/英文)

1. 麗莎 亞文蒂斯
ARVANITIS, LISA
2. 克里斯丁 赫里提爾
L'HERITIER, CHRISTIANE

國 籍：(中文/英文)

1. 美國 U.S.A.
2. 法國 FRANCE

四、聲明事項：

主張專利法第二十二條第二項 第一款或 第二款規定之事實，其事實發生日期為： 年 月 日。

申請前已向下列國家(地區)申請專利：

【格式請依：受理國家(地區)、申請日、申請案號 順序註記】

有主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1. 法國；2007年02月07日；0700856

2.

無主張專利法第二十七條第一項國際優先權：

1.

2.

主張專利法第二十九條第一項國內優先權：

【格式請依：申請日、申請案號 順序註記】

主張專利法第三十條生物材料：

須寄存生物材料者：

國內生物材料 【格式請依：寄存機構、日期、號碼 順序註記】

國外生物材料 【格式請依：寄存國家、機構、日期、號碼 順序註記】

不須寄存生物材料者：

所屬技術領域中具有通常知識者易於獲得時，不須寄存。

九、發明說明：

【發明所屬之技術領域】

本發明係關於作為神經激肽A NK₂受體拮抗劑之化合物於製備用於預防及治療性功能障礙之醫藥品的用途。

【先前技術】

根據本發明，術語"神經激肽A NK₂受體拮抗劑"意指一種選自下列之化合物：

述於專利EP 0 474 561和美國專利5 236 921，且在專利EP 1 173 179亦描述其在重度憂鬱症之活性的-(S)-(-)-N-[4-(4-乙醯胺基-4-苯基哌啶-1-基)-2-(3,4-二氯苯基)丁基]-N-甲基苯甲醯胺(其國際非專利名稱為沙瑞度坦(saregutant))及其醫藥上可接受的鹽，

述於國際申請案WO 2006/021 654中之-(+)-N-[1-[2-[2-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-4-苯基嗎啉-2-基]乙基]-4-(3-氟苯基)哌啶-4-基]乙醯胺及其醫藥上可接受的鹽；及

-(+)-1'-[2-[4-苯甲醯基-2-(3,4-二氯苯基)嗎啉-2-基]乙基]-N,N-二甲基-1,4'-聯哌啶-4'-羧醯胺和其醫藥上可接受的鹽，該等亦具有作為神經激肽B NK₃受體拮抗劑的特性。此化合物及其鹽述於國際申請案WO 02/094 821中。

如今咸已發現，選自沙瑞度坦及其醫藥上可接受的鹽、(+)-N-[1-[2-[2-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-4-苯基嗎啉基-2-基]乙基]-4-(3-氟苯基)哌啶-4-基]乙醯胺及其醫藥上可接受的鹽，及(+)-1'-[2-[4-苯甲醯基-2-(3,4-二氯苯基)嗎啉-2-基]乙基]-N,N-二甲基-1,4'-聯哌啶-4'-羧醯胺及其醫藥上可接受的鹽之神經激肽A NK₂受體拮抗劑具有預防和治療性功

能障礙之用途。

術語"性功能障礙"係指美國精神病協會-DSM-IV-TR，精神疾病診斷及統計手冊，第四版修訂文本(Washington DC, 2000)中617-654頁所定義的任一病症，及包括性慾障礙(即該障礙為性慾降低及性反感)、性興奮障礙(即女性性興奮障礙及男性勃起障礙)、高潮障礙(即女性高潮障礙、男性高潮障礙和早洩)、性疼痛障礙(即性交不適及陰道痙攣)、一般醫療條件引起的性功能障礙、物質引起的性功能障礙和非特定性功能障礙。

【發明內容】

因此，根據其中一個方面，本發明主旨是為神經激肽A NK₂受體拮抗劑之化合物在製備用於預防及治療性功能障礙之醫藥品的用途，該等化合物係選自沙瑞度坦和其醫藥上可接受的鹽、(+)-N-[1-[2-[2-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-4-苯基嗎啉-2-基]乙基]-4-(3-氟苯基)哌啶-4-基]乙醯胺和其醫藥上可接受的鹽，及(+)-1'-[2-[4-苯甲醯基-2-(3,4-二氯苯基)嗎啉-2-基]乙基]-N,N-二甲基-1,4'-聯哌啶-4'-羧醯胺和其醫藥上可接受的鹽。

特別地，本發明主旨為沙瑞度坦和其醫藥上可接受的鹽在製備用於預防及治療性功能障礙之醫藥品的用途。

另一特別地，本發明主旨為(+)-N-[1-[2-[2-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-4-苯基嗎啉-2-基]乙基]-4-(3-氟苯基)哌啶-4-基]乙醯胺和其醫藥上可接受的鹽在製備用於預防及治療性功能障礙之醫藥品的用途。

又特別地，本發明主旨為(+)-1'-[2-[4-苯甲醯基-2-(3,4-二氯苯基)嗎啉-2-基]乙基]-N,N-二甲基-1,4'-聯哌啶-4'-羧醯胺和其醫藥上可接受的鹽在製備用於預防及治療性功能障礙之醫藥品的用途。

又特別地，本發明主旨為沙瑞度坦和其醫藥上可接受的鹽、(+)-N-[1-[2-[2-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-4-苯基嗎啉-2-基]乙基]-4-(3-氟苯基)哌啶-4-基]乙醯胺和其醫藥上可接受的鹽及(+)-1'-[2-[4-苯甲醯基-2-(3,4-二氯苯基)嗎啉-2-基]乙基]-N,N-二甲基-1,4'-聯哌啶-4'-羧醯胺和其醫藥中可接受的鹽在製備用於預防及治療性慾障礙之醫藥品的用途，尤其係指性慾降低或性反感障礙。

又特別地，本發明主旨為沙瑞度坦和其醫藥上可接受的鹽、(+)-N-[1-[2-[2-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-4-苯基嗎啉-2-基]乙基]-4-(3-氟苯基)哌啶-4-基]乙醯胺和其醫藥上可接受的鹽及(+)-1'-[2-[4-苯甲醯基-2-(3,4-二氯苯基)嗎啉-2-基]乙基]-N,N-二甲基-1,4'-聯哌啶-4'-羧醯胺和其醫藥中可接受的鹽在製備用於預防及治療性興奮障礙之醫藥品的用途，尤其指女性性興奮障礙和男性勃起障礙。

又特別地，本發明主旨為沙瑞度坦和其醫藥上可接受的鹽、(+)-N-[1-[2-[2-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-4-苯基嗎啉-2-基]乙基]-4-(3-氟苯基)哌啶-4-基]乙醯胺和其醫藥上可接受的鹽及(+)-1'-[2-[4-苯甲醯基-2-(3,4-二氯苯基)嗎啉-2-基]乙基]-N,N-二甲基-1,4'-聯哌啶-4'-羧醯胺和其醫藥中可接受的鹽在製備用於預防及治療高潮障礙之醫藥品的用途，

尤其指女性高潮障礙、男性高潮障礙和早洩。

又特別地，本發明主旨為沙瑞度坦和其醫藥上可接受的鹽、(+)-N-[1-[2-[2-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-4-苯基嗎啉-2-基]乙基]-4-(3-氟苯基)哌啶-4-基]乙醯胺和其醫藥上可接受的鹽及(+)-1'-[2-[4-苯甲醯基-2-(3,4-二氯苯基)嗎啉-2-基]乙基]-N,N-二甲基-1,4'-聯哌啶-4'-羧醯胺和其醫藥上可接受的鹽在製備用於預防及治療性疼痛障礙之醫藥品的用途，尤其指性交不適和陰道痙攣。

又特別地，本發明主旨為沙瑞度坦和其醫藥上可接受的鹽、(+)-N-[1-[2-[2-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-4-苯基嗎啉基-2-基]乙基]-4-(3-氟苯基)哌啶-4-基]乙醯胺和其醫藥上可接受的鹽及(+)-1'-[2-[4-苯甲醯基-2-(3,4-二氯苯基)嗎啉-2-基]乙基]-N,N-二甲基-1,4'-聯哌啶-4'-羧醯胺和其醫藥上可接受的鹽在製備用於預防及治療一般醫療條件引起的性功能障礙之醫藥品的用途，尤其指憂鬱症或重度憂鬱症引起的性功能障礙。

又特別地，本發明主旨為沙瑞度坦和其醫藥上可接受的鹽、(+)-N-[1-[2-[2-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-4-苯基嗎啉基-2-基]乙基]-4-(3-氟苯基)哌啶-4-基]乙醯胺和其醫藥上可接受的鹽及(+)-1'-[2-[4-苯甲醯基-2-(3,4-二氯苯基)嗎啉-2-基]乙基]-N,N-二甲基-1,4'-聯哌啶-4'-羧醯胺和其醫藥上可接受的鹽在製備用於預防及治療物質引起的性功能障礙之醫藥品的用途。

又特別地，本發明主旨為沙瑞度坦和其醫藥上可接受的

鹽、(+)-N-[1-[2-[2-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-4-苯基嗎啉-2-基]乙基]-4-(3-氟苯基)哌啶-4-基]乙醯胺和其醫藥上可接受的鹽及(+)-1'-[2-[4-苯甲醯基-2-(3,4-二氯苯基)嗎啉-2-基]乙基]-N,N-二甲基-1,4'-聯哌啶-4'-羧醯胺和其醫藥上可接受的鹽在製備用於預防及治療不特定的性功能障礙之醫藥品的用途。

沙瑞度坦和其醫藥上可接受的鹽可根據專利EP 0 474 561或專利EP 0 698 601中描述的方法製備之。

(+)-N-[1-[2-[2-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-4-苯基嗎啉基-2-基]乙基]-4-(3-氟苯基)哌啶-4-基]乙醯胺和其醫藥上可接受的鹽可根據國際申請案WO 2006/021 654中描述的方法製備之。

(+)-1'-[2-[4-苯甲醯基-2-(3,4-二氯苯基)嗎啉-2-基]乙基]-N,N-二甲基-1,4'-聯哌啶-4'-羧醯胺和其醫藥上可接受的鹽可根據國際申請案WO 02/094 821中描述的方法製備之。

根據其另一個方面，本發明主旨係為一種藉由施予適當劑量的沙瑞度坦或其一種醫藥上可接受的鹽、或(+)-N-[1-[2-[2-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-4-苯基嗎啉-2-基]乙基]-4-(3-氟苯基)哌啶-4-基]乙醯胺或其一種醫藥上可接受的鹽、或(+)-1'-[2-[4-苯甲醯基-2-(3,4-二氯苯基)嗎啉-2-基]乙基]-N,N-二甲基-1,4'-聯哌啶-4'-羧醯胺或其一種在醫藥上可接受的鹽以治療或預防性功能障礙之方法。

根據其另一個方面，本發明主旨還將作為根據發明的神經激肽A NK₂受體拮抗劑的化合物和用於治療性功能障礙

的其他活性成分組合，如西地那非(sildenafil)、伐地那非(vardenafil)、他達那非(tadalafil)、前列腺素(alprostadil)、阿撲嗎啡(apomorphine)、邁羅力恩(midrodrine)、莫西賽利(moxisylyte)、芬妥胺(phentolamine)、阿肽地爾(aviptadil)、睪丸素(testosterone)、達泊西汀(dapoxetine)、替勃龍(tobolone)；因此，本發明亦關於含這種組合物之醫藥組合物。

根據本發明另一個方面，根據本發明之神經激肽A NK₂受體拮抗劑的化合物和根據本發明的其他活性成分可同時、分別或連續投與。

術語"同時使用"係指投與根據本發明組合物之化合物係包含在同一及相同藥劑形式中。

術語"分別使用"係指同一時間投與根據本發明組合物之化合物係包含在不同藥劑形式中。

術語"連續使用"係指連續投與本發明組合物包含在一種藥劑形式之第一種化合物，及隨後本發明組合物包含在不同藥劑形式之第二種化合物。

在"連續使用"中，投與本發明組合物中的第一種化合物與投與本發明相同組合物中的第二種化合物的時間間隔一般不超過24小時。

包含組成本發明組合物的化合物中的任一種，或用於上述不同種類用途的兩種化合物的組合的單位醫藥型可適宜如口服、鼻腔給藥、腸胃外投藥或經皮給藥。

據此，在"分別使用"和"連續使用"中，兩種不同醫藥型

可以相同途徑投藥或不同途徑投藥(口服及經皮給藥，或口服及鼻腔給藥，或非經腸及經皮給藥等)。

因此，本發明也關於一種含作為根據本發明的神經激肽 A NK₂受體拮抗劑的化合物及根據本發明的其他活性成分的套組，在該套組中作為根據本發明的神經激肽 A NK₂受體拮抗劑的上述化合物和根據本發明的其他活性成分為獨立的部分且有類似或不同的包裝，可同時、分別或連續投與。

【實施方式】

以其作為醫藥品而言，神經激肽 A NK₂受體拮抗劑或其一種醫藥上可接受的鹽應配製成一種醫藥組合物。在用於口服、舌下給藥、皮下給藥、肌內給藥、靜脈注射、經皮給藥或局部應用的本發明醫藥組合物中，活性成分可與慣用醫藥載劑混合成混合物特別以單位形式施予動物和人。適宜的投與形式包括口服的形式，如錠劑、膠囊、藥丸、粉末、顆粒和口服液或口服混懸劑，舌下給藥和口腔給藥的形式，和局部給藥、陰莖海綿體內給藥、經皮給藥、肌內給藥和靜脈注射形式。在本發明醫藥組合物中，活性成分一般係調配成劑量單位。每日投用劑量單位含2.5至500 mg，較佳者30至250 mg，最佳者為30至150 mg，一天一次或更次。雖然這些劑量為一般情況下的劑量，但在一些特殊情況下，更高或更低的劑量比較適合，該劑量也為本發明的一部分。根據實務，適於每個病人的劑量係由醫生根據投藥方法、該病人年齡、體重和反應來決定。

較佳地，神經激肽 A NK₂受體拮抗劑係以一次攝入量經口投藥。

以呈現重度憂鬱症成年男性或成年女性病人進行8星期試驗，以多中心雙盲臨床研究與安慰劑比較，業已確定沙瑞度坦的效果。病人每天口服含100 mg膠囊型式的沙瑞度坦達8星期(實例2)。

利用性功能變化問卷表(CSFQ；Change in Sexual Functioning Questionnaire)比較評估沙瑞度坦及安慰劑的效果，該問卷表係依據 Clayton AH 等人，Psychopharmacol. Bull., 1997, 33, 731-745含有14個項目。

已知抗憂鬱劑對病人的性生活有副作用(Montejo-Gonzales AL等人：J. Sex Marital Ther., 1997, 23(3), 176-194)。如今，令人驚訝地，相較於安慰劑組($p < 0.05$)，沙瑞度坦在最後一次訪談(排定第56天)及第一次訪談(開始治療前)中所得總CSFQ值明顯改善($p < 0.05$)。

下表顯示每一經治療組別在治療前的總CSFQ值的平均偏差與基準值的比值和通過分析實驗得到的括號內的總CSFQ值的變化率。總CSFQ值的增加係對應性功能的改善。

表 1

總CSFQ值

	安慰劑(n=551)	沙瑞度坦(n=553)
所有病人	1.36 (0.64)	2.23 (0.64)*

* 在 ANCOVA 中，與安慰劑比較 $p < 0.05$ (協方差分析，包

括總CSFQ值的基準值，性因子和作為隨機因素的研究因素)，n=病人數目。

令人驚訝地，這些實驗證明，經沙瑞度坦治療的病人性功能障礙的CSFQ值相對於接受安慰劑的病人有明顯的增加。

更特別的是，有利的效果係發現在下列的功能障礙：性慾降低及性興奮障礙。

下列非限制性實例係為描述本發明醫藥組合物、根據本發明的神經激肽A NK₂受體拮抗劑的用途的實例。沙瑞度坦係以單琥珀酸酯的形式使用；(+)-N-[1-[2-[2-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-4-苯基嗎啉-2-基]乙基]-4-(3-氟苯基)哌啶-4-基]乙醯胺係以氫氯酸鹽形式使用，而(+)-1'-[2-[4-苯甲醯基-2-(3,4-二氯苯基)嗎啉-2-基]乙基]-N,N-二甲基-1,4'-聯哌啶-4'-羧醯胺係二氫氯酸鹽形式使用。

實例1：含30 mg沙瑞度坦之膠囊

沙瑞度坦(作為主藥)	30.0 mg
單水乳糖(200目過篩)	適量400.0 mg
交聯羧甲基纖維素鈉	8.0 mg
硬脂酸鎂	4.0 mg
淨化水*	適量
對於一個規格0的不透明膠囊	填滿 400.0 mg

*在濕製粒法後乾燥脫水。

實例2：含100 mg沙瑞度坦之膠囊

沙瑞度坦(作為主藥)	100.0 mg
------------	----------

單水乳糖(200目過篩)	適量400.0 mg
交聯羧甲基纖維素鈉	8.0 mg
硬脂酸鎂	4.0 mg
淨化水*	適量
對於一個規格0的不透明膠囊	填滿 400.0 mg
*在濕製粒法後乾燥脫水。	

實例3：含 50 mg (+)-N-[1-[2-[2-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-4-苯基嗎啉-2-基]乙基]-4-(3-氟苯基)哌啶-4-基]乙醯胺之膠囊

標題化合物(作為主藥)	50.0 mg
單水乳糖(200目過篩)	適量44.0 mg
羥丙基甲基纖維素	2.0 mg
羧甲基澱粉鈉	3.0 mg
硬脂酸鎂	1.0 mg
淨化水*	適量
對於一個不透明膠囊	填滿 100.0 mg
*在濕製粒法後乾燥脫水。	

實例4：含 50 mg (+)-1'-[2-[4-苯甲醯基-2-(3,4-二氯苯基)嗎啉-2-基]乙基]-N,N-二甲基-1,4'-聯哌啶-4'-羧醯胺之錠劑

標題化合物(作為主藥)	50.0 mg
甘露醇	223.75 mg
交聯羧甲基纖維素鈉	6.0 mg
玉米澱粉	15.0 mg
羥丙基甲基纖維素	2.25 mg
硬脂酸鎂	3.0 mg
最後每一錠劑	300.0 mg

五、中文發明摘要：

本發明係關於一種作為神經激肽A NK₂受體拮抗劑之化合物於製備預防及治療性功能障礙之醫藥品之用途。

六、英文發明摘要：

The present invention relates to the use of a compound that is a neurokinin A NK₂ receptor antagonist, for the preparation of medicaments of use in the preparation and treatment of sexual dysfunctions.

十、申請專利範圍：

1. 一種作為神經激肽 A NK₂受體拮抗劑之化合物之用途，其係用於製備預防及治療性功能障礙之醫藥品，該神經激肽 A NK₂受體拮抗劑係選自：沙瑞度坦(saredutant)和其醫藥上可接受的鹽、(+)-N-[1-[2-[2-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-4-苯基嗎啉-2-基]乙基]-4-(3-氟苯基)哌啶-4-基]乙醯胺和其醫藥上可接受的鹽及(+)-1'-[2-[4-苯甲醯基-2-(3,4-二氯苯基)嗎啉-2-基]乙基]-N,N-二甲基-1,4'-聯哌啶-4'-羧醯胺和其醫藥上可接受的鹽。
2. 如請求項1之沙瑞度坦和其醫藥上可接受的鹽之用途，其係用於製備預防及治療性功能障礙之醫藥品。
3. 如請求項1之(+)-N-[1-[2-[2-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-4-苯基嗎啉基-2-基]乙基]-4-(3-氟苯基)哌啶-4-基]乙醯胺和其醫藥上可接受的鹽之用途，其係用於製備預防及治療性功能障礙之醫藥品。
4. 如請求項1之(+)-1'-[2-[4-苯甲醯基-2-(3,4-二氯苯基)嗎啉-2-基]乙基]-N,N-二甲基-1,4'-聯哌啶-4'-羧醯胺和其醫藥上可接受的鹽之用途，其係用於製備用於預防及治療性功能障礙之醫藥品。
5. 如請求項1至4中任一項之用途，其係用於預防及治療性慾障礙。
6. 如請求項5之用途，其係用於預防及治療性慾降低。
7. 如請求項5之用途，其係用於預防及治療性反感。
8. 如請求項1至4中任一項之用途，其係用於預防及治療性

興奮障礙。

9. 如請求項8之用途，其係用於預防及治療女性性興奮障礙。
10. 如請求項8之用途，其係用於預防及治療男性勃起障礙。
11. 如請求項1至4中任一項之用途，其係用於預防及治療高潮障礙。
12. 如請求項11之用途，其係用於預防及治療女性高潮障礙。
13. 如請求項11之用途，其係用於預防及治療男性高潮障礙。
14. 如請求項11之用途，其係用於預防及治療早洩。
15. 如請求項1至4中任一項之用途，其係用於預防及治療性疼痛障礙。
16. 如請求項15之用途，其係用於預防及治療性交不適。
17. 如請求項15之用途，其係用於預防及治療陰道痙攣。
18. 如請求項1至4中任一項之用途，其係用於預防及治療一般醫療條件所引起的性功能障礙。
19. 如請求項18之用途，其係用於預防及治療憂鬱症所引起的性功能障礙。
20. 如請求項19之用途，其係用於預防及治療重度憂鬱症所引起的性功能障礙。
21. 如請求項1至4中任一項之用途，其係用於預防及治療物質所引起的性功能障礙。

22. 如請求項1至4中任一項之用途，其係用於預防及治療非特定的性功能障礙。
23. 一種作為神經激肽A NK₂受體拮抗劑的化合物與用於治療性功能障礙的其他活性成分之組合；該神經激肽A NK₂受體拮抗劑係選自：沙瑞度坦和其醫藥上可接受的鹽、(+)-N-[1-[2-[2-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-4-苯基嗎啉-2-基]乙基]-4-(3-氟苯基)哌啶-4-基]乙醯胺和其醫藥上可接受的鹽及(+)-1'-[2-[4-苯甲醯基-2-(3,4-二氯苯基)嗎啉-2-基]乙基]-N,N-二甲基-1,4'-聯哌啶-4'-羧醯胺和其醫藥上可接受的鹽；該其他活性成分係選自：西地那非(sildenafil)、伐地那非(vardenafil)、他達那非(tadalafil)、前列腺素(alprostadil)、阿撲嗎啡(apomorphine)、邁羅力恩(midrodrine)、莫西賽利(moxisylyte)、芬妥胺(phentolamine)、阿肽地爾(aviptadil)、睪丸素(testosterone)、達泊西汀(dapoxetine)和替勃龍(tobolone)。
24. 一種套組，其包含作為神經激肽A NK₂受體拮抗劑的化合物和用於治療性功能障礙的其他活性成分；該神經激肽A NK₂受體拮抗劑係選自：沙瑞度坦和其醫藥上可接受的鹽、(+)-N-[1-[2-[2-(3,4-二氯苯基)-5-氧代-4-苯基嗎啉-2-基]乙基]-4-(3-氟苯基)哌啶-4-基]乙醯胺和其醫藥上可接受的鹽、及(+)-1'-[2-[4-苯甲醯基-2-(3,4-二氯苯基)嗎啉-2-基]乙基]-N,N-二甲基-1,4'-聯哌啶-4'-羧醯胺和其醫藥上可接受的鹽；該其他活性成分係選自西地那非、

伐地那非、他達那非、前列腺素、阿樸嗎啡、邁羅力恩、莫西賽利、芬妥胺、阿肽地爾、睪丸素、達泊西汀和替勃龍；其中該等化合物係在分離的的間隔部分並具有相似或不同的包裝，且意欲以同時、分別或連續的方式投藥。

七、指定代表圖：

- (一)本案指定代表圖為：(無)
- (二)本代表圖之元件符號簡單說明：

八、本案若有化學式時，請揭示最能顯示發明特徵的化學式：

(無)