

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2003 -1458

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **21.11.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **22.11.2000 07.11.2001**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/718311 2001/985974**

(33) Země priority: **US US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **18.02.2004**
(Věstník č. 2/2004)

(86) PCT číslo: **PCT/US2001/043139**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO2002/041894**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/496

A 61 P 15/10

(71) Přihlašovatel:

ABBOTT LABORATORIES, Abbott Park, IL, US;

(72) Původce:

Brioni Jorge D., Vernon Hills, IL, US;

Kolasa Teodozj, Lake Villa, IL, US;

Hsieh Gin C., Long Grove, IL, US;

Donnelly-Roberts Diane L., Lake Villa, IL, US;

(74) Zástupce:

**Guttmann Michal JUDr. Ing., Nad Štolou 12, Praha 7,
17000;**

(54) Název přihlášky vynálezu:

Léčivo pro léčení sexuální dysfunkce savce

(57) Anotace:

Použití agonisty dopaminového D₄-receptoru nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli, s tou výhradou, že uvedený agonista dopaminového D₄-receptoru není 5,6,6a,7-tetrahydro-6-methyl-4H-dibenzo[de,g]chinolin-10,11-diol, pro výrobu léčiva pro léčení sexuální dysfunkce savce. Selektivní agonista dopaminového D₄-receptoru je s výhodou N-([4-(2-kyanfenyl)-1-piperazinyl]methyl)-3-methylbenzamid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl nebo 5-fluor-2-([4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]methyl)-1H-indol nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl. Řešení se rovněž týká použití jednoho nebo více selektivních agonistů dopaminového D₄-receptoru ve spojení s inhibátorem fosfodiesterasy nebo s antagonistou adrenoreceptoru pro výrobu léčiva pro léčení erektní dysfunkce savce samčího pohlaví.

Léčivo pro léčení sexuální dysfunkce savceOblast techniky

Vynález se týká léčiva pro léčení sexuální dysfunkce savce a to samčího i samičího pohlaví i léčiva pro léčení erektilní dysfunkce savce samčího pohlaví.

Dosavadní stav techniky

Ochablost a erekci penisu určuje tonus hladkého svalu corpus cavernosum v pohlavním údu. Tonus hladkého svalu je řízený komplexem biochemických procesů koordinovaných periferním a centrálním nervovým systémem. Tonus kavernózního tělesa je řízený nervy sympatického, parasympatického a somatického nervového systému neuroanatomickým spojením tvořícím součást inervace dolních močových cest.

Erekce penisu je konečným důsledkem relaxace hladkého svalu kavernózního tělesa, která může být iniciovaná mechanismy zprostředkovanými centrálními nervovými systémy. Uvedené mechanismy vedou k aktivaci periferních nervů, které inervují penis a které pak uvolňují oxid dusnatý (NO). Difúze NO pak umožní relaxaci hladkého svalu kavernózního tělesa která vede k erekci penisu.

Z preklinických studií vyplývá funkce dopaminu (DA) na erekci penisu u savců. Sexuální stimulaci je možné u savců iniciovat smyslovou (erotickou) informací předanou do mozkové kůry. Mozková kůra má rozsáhlá neuronální spojení s limbickým systémem jako je amygdala a rovněž s oblastmi středního mozku

jako je periakvaduktální šedá hmota (PAG) a hypothalamus. Dvěma důležitými jádry v hypothalamu je mediální preoptická oblast (MPOA) a paraventrikulární nukleus (PVN). Obě jádra, MPOA a PVN, mají rozhodující úlohu v sexuální chování jelikož bilaterální léze těchto oblastí zcela eliminují sexuální chování u samců. Incerto-hypothalamární dopaminergní dráha, která inervuje PVN a MPOA jádra, je spojována s proerекtilním účinkem DA prostředků. Systémové podání agonistů receptoru DA jako je apomorfin (5,6,6a,7-tetrahydro-6-methyl-4H-dibenzo-[de,g]chinolin-10,11-diol), chinpirolu a (-)-3-(3-hydroxy-fenyl)-N-propylpiperidinu (3-PPP) usnadňuje erekci penisu u krys blokovanou haloperidolem, centrálním antagonistou DA. Jelikož erektogenitu nelze blokovat domperidonem, periferním antagonistou DA, předpokládá se že proerекtilní účinek agonistů DA je zprostředkovaný centrálně (Andersson K. a Wagner G., Physiology of Penile Erection, Physiol.Rev. (1995) 75:191-236; deGroat W. a Booth A., Neural Control of Penile Erection v: Nervous Control of Urogenital System, Vol.3 (ed. Maggi C.) (1993) str. 467-524, Hardward Academic Publishers, Chur, Švýcarsko; a Moreland RB., Nakane M., Hsieh G. a Brioni JD., Prospectives for Pharmacotherapy of Male Erectile Dysfunction, Curr Opinion CPNS Invest Drugs (2000) 2:283-302).

Z klinických výsledků rovněž vyplývá, že DA systémy v CNS mají regulační úlohu v sexuální chování mužů což vyplývá ze sexuálního stimulačního účinku L-dopa zjištěného u pacientů trpících Parkinsonovou chorobou a proerекtilního účinku apomorfinu zjištěného u lidí (Morales A., Geaton J., Johnston B., a Adams M., Oral and Topical Treatment of Erectile Dysfunction: present and future, v: Urologic Clinics of North America (1995), Vol.22, str. 879-886; Padma-Nathan H., Auerbach S., Lewis R., Lewand M. a Perdok R., Efficacy and Safety of Apomorphine SL vs. Placebo for Male Erectile

Dysfunction (MED), Urology (1999), 161:214 (abstrakt 821); a Dula E, Keating W., Siami P., Edmonds A., O'Neil J., Efficacy and Safety of Fixed-dose and Dose-optimization Regimens of Sublingual Apomorphine versus Placebo in Men with Erectile Dysfunction, Urology (2000), 56:130-135).

DA receptory patří do nadskupiny proteinových receptorů se signálním mechanismem zprostředkovaným přes buněčnou membránu spřažením s intracelulárními GTP-vázajícími proteiny. Bylo identifikováno několik G proteinů (zahrnujících G_s , G_q a G_i) které vedou ke specifickým intracelulárním procesům (Milligan G. a Rees S., Chimaeric G Proteiny: their potential use in drug discovery, Trends Pharmacol.Sci. (1999), 20:118-124).

Pět DA receptorů, které jsou známy se rozděluje do dvou skupin, D_1 -podobné a D_2 -podobné. D_1 -podobné receptory zahrnují D_1 a D_5 . D_2 -podobné receptory zahrnují D_2 , D_3 a D_4 (Missale C., Nash S., Robinson S., Jaber M. a Caron M., Dopamine Receptors: from structure to function, Physiol.Rev. (1998), 78:189-225). Subtypy ze skupiny D_1 -podobných receptorů jsou spřažené s G_s a mohou aktivovat adenylátcyklu. Subtypy ze skupiny D_2 -podobných receptorů jsou spřažené s G_i , zvyšují intracelulární hladinu vápníku a inhibují adenylátcyklu.

Skupina D_1 -podobných receptorů zahrnuje G_s -spřažené receptory, které mohou aktivovat adenylátcyklu. D_1 receptor je nejhojnější a nejrozšířenější DA receptor jak na základě exprese mRNA tak na základě imunohistochemických studií (Vallone D., Picetti R. a Borrelli E., Structure and Functions of Dopamine Receptors, Neurosci.Biobehav.Rev., (2000), 24:125-132). Byl zjištěn v striatum, nucleus accumbens a tuberculus olfactorius rovněž jako v limbickém systému, hypothalamu a

thalamu. Exprese D_1 receptoru je popsaná v srdci a v ledvinách a přesto že funkci těchto periferních D_1 receptorů je nutné teprve objasnit, byla již potvrzená úloha tohoto receptoru na regulaci hemodynamiky. Pokud jde o D_5 receptor, přestože má vyšší afinitu pro DA než D_1 receptor, vyskytuje se jen řídce v CNS a neexistuje žádný důkaz o jeho expresi mimo CNS.

Receptory ze skupiny D_2 -podobných receptorů jsou spřažené s G_i , inhibují adenylátcyklastu a zvyšují intracelulární hladiny vápníku. Z D_2 -podobných receptorů je nejrozšířenějším receptorem D_2 receptor, který se vyskytuje v oblastech mozku jako je striatum a substantia nigra a v periferních oblastech jako v srdci, hypofýze a v ledvinách. D_3 receptor se hojně vyskytuje v Callejových ostrůvcích s odlišnou shlukovou populací v oblastech ventrálního striatum/nucleus accumbens, tuberculus olfactorius, gyrus dentatus a striatální kůry (Suzuki M. Hurd Y., Sokoloff P., Schwartz J. a Sedwall G., "D₃ dopamin receptor mRNA is widely express in human brain, Brain Res., (1998), 779:58-74).

Exprese D_4 receptoru byla dokumentovaná in situ RNA hybridizací a imunohistochemickými studiemi. Podle současných studií k největší expresi D_4 dochází v entorhinálním kortexu, laterálním septálním nukleu, hippokampu a v mediální preoptické oblasti hypothalamu (Primus R., Thurkauf A., Xu J., Yevich E., Mcinerney S., Shaw K., Tallman J., a Gallagher D., Localization and characterization of dopamine D_4 binding sites in rat and human brain by use of the novel D_4 receptor-selective ligand [3H]NGD 94-1, J.Pharmacol.Exp.Ther., (1997), 282:1020-1027). Místa výskytu D_4 v mozku se liší od distribuce D_2 v mozku, protože D_2 receptory se nejhojněji vyskytují v oblastech corpus striatum. Exprese D_4 receptorů v MPOA hypothalamu má význam pro usnadnění erekce penisu z hlediska

úlohy hypothalamu jako oblasti integrace mezi kůrou a míšními cestami. Nelze ani vyloučit účast D_4 receptorů v dalších oblastech CNS zahrnujících oblast thalamu, subthalamu a míchy.

Jako selektivní agonisté dopaminového D_4 -receptoru byly v současné době popsány dvě sloučeniny, N-{[4-(2-kyanfenyl)-1-piperazinyl]methyl}-3-methylbenzamid a 5-fluor-2-{[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]methyl}-1H-indol (Glase SA., Akunne H., Georgic L., Heffner T., MacKenzie R., Manley P., Pugsdley T a Wise L., J.Med.Chem. (1997), 40:1771-1772; a Zorn SH., Jackson E., Johnson C., Lewis J., Fliri A., Soc.Neurosci.Abstr., 23:685 (1997)). Nicméně u sloučenin, které jsou selektivními agonisty D_4 -receptoru nebylo popsáno žádné terapeutické použití.

Podle předloženého vynálezu bylo rozpoznáno terapeutické použití sloučenin, které jsou agonisty D_4 -receptoru jako sloučenin vhodných k léčbě sexuální dysfunkce savců. Specifičtěji jsou sloučeniny, které jsou selektivními agonisty dopaminového D_4 -receptoru, vhodné k léčení sexuální dysfunkce zahrnující, ale bez omezení pouze na uvedenou dysfunkci, erektilní dysfunkci u samců (MED). O dopaminových receptorech je známo, že zprostředkovávají některé další fyziologické odezvy jako je emesis a účinky na hemodynamiku. Podle toho selektivní D_4 -agonisté nabízejí vůči neselektivním prostředkům výhodu v tom, že s použitím selektivních D_4 -agonistů se sníží výskyt emesis a účinků na hemodynamiku u savců.

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je použití agonisty dopaminového D_4 -receptoru nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, s tou výhradou, že uvedený agonista dopaminového D_4 -receptoru není

5,6,6a,7-tetrahydro-6--methyl-4H-dibenzo[de,g]chinolin-10,11-diol (apomorfin), pro výrobu léčiva pro léčení sexuální dysfunkce savce.

Dalším provedením vynálezu je použití agonisty dopaminového D₄-receptoru nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, s tou výhradou, že uvedený agonista dopaminového D₄-receptoru není 5,6,6a,7-tetrahydro-6--methyl-4H-dibenzo[de,g]chinolin-10,11-diol, pro výrobu léčiva pro léčení sexuální dysfunkce savce samčího pohlaví.

Dalším provedením vynálezu je použití agonisty dopaminového D₄-receptoru nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, s tou výhradou, že uvedený agonista dopaminového D₄-receptoru není 5,6,6a,7-tetrahydro-6--methyl-4H-dibenzo[de,g]chinolin-10,11-diol pro výrobu léčiva pro léčení sexuální dysfunkce savce samčího pohlaví.

Dalším provedením vynálezu je použití agonisty dopaminového D₄-receptoru nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, s tou výhradou, že uvedený agonista dopaminového D₄-receptoru není 5,6,6a,7-tetrahydro-6--methyl-4H-dibenzo[de,g]chinolin-10,11-diol pro výrobu léčiva pro léčení erektilní dysfunkce savce samčího pohlaví.

Podle výhodného provedení vynálezu agonistou dopaminového D₄-receptoru je selektivní agonista dopaminového D₄-receptoru nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

Uvedený selektivní agonista dopaminového D₄-receptoru je s výhodou N-{[4-(2-kyanfenyl)-1-piperaziny]methyl}-3-methylbenzamid nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl nebo 5-fluor-2-{[4-(2-pyridinyl)-1-piperaziny]methyl}-1H-indol nebo

jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

Výše uvedené léčivo pro léčení sexuálních dysfunkcí samic zahrnuje, ale bez omezení jen na uvedené stavy, anorgasmii, erektilní insuficienci klitorisu, překrvení vaginy, dyspareunii a vaginismus, kde léčivo obsahuje terapeuticky účinného množství selektivního agonisty dopaminového D₄-receptoru nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo jeho proléčiva.

V základním provedení vynálezu se použije terapeuticky účinného množství agonisty dopaminového D₄-receptoru nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo jeho proléčiva, kde podávaná sloučenina není apomorfin (5,6,6a,7-tetrahydro-6-methyl-4H-dibenzo[de,g]chinolin-10,11-diol) pro výrobu léčiva pro léčení sexuální dysfunkce zahrnujících, ale bez omezení jen na uvedené stavy, erektilní dysfunkci a předčasnou ejakulaci.

Vynález se rovněž vztahuje na použití terapeuticky účinného množství agonisty dopaminového D₄-receptoru nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo jeho proléčiva pro výrobu léčiva pro léčení sexuálních dysfunkcí samic zahrnujících, ale bez omezení jen na uvedené stavy, anorgasmii, erektilní insuficienci klitorisu, překrvení vaginy, dyspareunii a vaginismus.

V dalším provedení vynálezu se použije terapeuticky účinného množství selektivního agonisty dopaminového D₄-receptoru nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo jeho proléčiva pro výrobu léčiva pro léčení sexuálních dysfunkcí samců zahrnujících, ale bez omezení jen na uvedené stavy, erektilní dysfunkci a předčasnou ejakulaci.

Vynález se rovněž vztahuje na použití terapeuticky účinného množství selektivního agonisty dopaminového D₄-receptoru nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli nebo jeho proléčiva pro výrobu léčiva pro léčení sexuálních dysfunkcí samic zahrnujících, ale bez omezení jen na uvedené stavy, anorgasmii, erektilní insuficienci klitorisu, překrvení vaginy, dyspareunii a vaginismus.

Podle dalšího provedení vynálezu je uvedený selektivní agonista dopaminového D₄-receptoru sloučenina která je a) pomocí srovnání hodnoty K_i pro dopaminový D₄-receptor k hodnotě K_i pro dopaminový D₂-receptor nejméně třikrát selektivnější vůči dopaminovému D₄-receptoru než vůči dopaminovému D₂-receptoru; a b) která vykazuje agonistické účinky v kterémkoli z farmakologických modelů funkce dopaminového D₄-receptoru uvedených v tomto popisu.

Podle dalšího provedení vynálezu je uvedený selektivní agonista dopaminového D₄-receptoru sloučenina, která je a) pomocí srovnání hodnoty K_i pro dopaminový D₄-receptor k hodnotě K_i pro dopaminový D₂-receptor nejméně dvacetpětkrát selektivnější vůči dopaminovému D₄-receptoru než vůči dopaminovému D₂-receptoru; a b) která vykazuje agonistické účinky v kterémkoli z farmakologických modelů funkce dopaminového D₄-receptoru uvedených v tomto popisu.

Podle dalšího provedení vynálezu je uvedený selektivní agonista dopaminového D₄-receptoru sloučenina která je a) pomocí srovnání hodnoty K_i pro dopaminový D₄-receptor k hodnotě K_i pro dopaminový D₂-receptor nejméně padesátkrát selektivnější vůči dopaminovému D₄-receptoru než vůči dopaminovému D₂-receptoru; a b) která vykazuje agonistické účinky v kterémkoli

z farmakologických modelů funkce dopaminového D₄-receptoru uvedených v tomto popisu.

Podle dalšího provedení vynálezu je uvedený selektivní agonista dopaminového D₄-receptoru sloučenina, která je a) pomocí srovnání hodnoty K_i pro dopaminový D₄-receptor k hodnotě K_i pro dopaminový D₂-receptor nejméně stokrát selektivnější vůči dopaminovému D₄-receptoru než vůči dopaminovému D₂-receptoru; a b) která vykazuje agonistické účinky v kterémkoli z farmakologických modelů funkce dopaminového D₄-receptoru uvedených v tomto popisu.

Podle dalšího provedení vynálezu je uvedený selektivní agonista dopaminového D₄-receptoru sloučenina která je a) pomocí srovnání hodnoty K_i pro dopaminový D₄-receptor k hodnotě K_i pro dopaminový D₂-receptor nejméně dvěstěkrát selektivnější vůči dopaminovému D₄-receptoru než vůči dopaminovému D₂-receptoru; a b) která vykazuje agonistické účinky v kterémkoli z farmakologických modelů funkce dopaminového D₄-receptoru uvedených v tomto popisu.

Podle dalšího provedení vynálezu je uvedený selektivní agonista dopaminového D₄-receptoru sloučenina která je a) pomocí srovnání hodnoty K_i pro dopaminový D₄-receptor k hodnotě K_i pro dopaminový D₂-receptor nejméně třistakrát selektivnější vůči dopaminovému D₄-receptoru než vůči dopaminovému D₂-receptoru; a b) která vykazuje agonistické účinky v kterémkoli z farmakologických modelů funkce dopaminového D₄-receptoru uvedených v tomto popisu.

Podle dalšího provedení vynálezu je uvedený selektivní agonista dopaminového D₄-receptoru sloučenina, která je a) pomocí srovnání hodnoty K_i pro dopaminový D₄-receptor k hodnotě

K_i pro dopaminový D_2 -receptor nejméně pětsetkrát selektivnější vůči dopaminovému D_4 -receptoru než vůči dopaminovému D_2 -receptoru; a b) která vykazuje agonistické účinky v kterémkoli z farmakologických modelů funkce dopaminového D_4 -receptoru uvedených v tomto popisu.

Podle dalšího provedení vynálezu je uvedený selektivní agonista dopaminového D_4 -receptoru sloučenina která je a) pomocí srovnání hodnoty K_i pro dopaminový D_4 -receptor k hodnotě K_i pro dopaminový D_2 -receptor nejméně tisíckrát selektivnější vůči dopaminovému D_4 -receptoru než vůči dopaminovému D_2 -receptoru; a b) která vykazuje agonistické účinky v kterémkoli z farmakologických modelů funkce dopaminového D_4 -receptoru uvedených v tomto popisu.

Podle dalšího provedení vynálezu selektivní agonista dopaminového D_4 -receptoru nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl nevyvolá při podání významnou emesis.

Podle dalšího výhodného provedení vynálezu je selektivní agonista dopaminového D_4 -receptoru nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem.

Ještě dalším provedením vynálezu je použití jednoho nebo více selektivních agonistů dopaminového D_4 -receptoru ve spojení s inhibítozem fosfodiesterasy nebo s antagonistou adrenoreceptoru pro výrobu léčiva pro léčení erektilní dysfunkce savce samčího pohlaví.

Výraz "selektivní" použitý v tomto popisu se vztahuje na selektivitu dopaminového agonisty vůči D_4 -receptoru ve srovnání s účinky na D_2 -receptor.

Bylo prokázáno, že (-)apomorfin, známý dopaminový agonista (Altar C. a sp., Mol.Pharmacol, (1988), 33(6), 690-695; Moeller HG. a sp., Psychopharmacology (Berlin)(1987), 91(1), 50-55; a Fray PJ. a sp., Psychopharmacology (Berlin)(1980), 69(3), 253-259) není selektivní agonista dopaminového D_4 -receptoru, s hodnotou $K_i=4$ nM pro dopaminový D_4 -receptor versus hodnotou $K_i=0,7-24$ nM pro dopaminový D_2 -receptor (Vallone D. a sp., Neuroscience and Biobehavioral Reviews, (2000)24, 125-132).

Nedostatek selektivity dopaminergních agonistů jako je apomorfin přispívá k vysvětlení vedlejších účinků jako je zvracení a synkopa, které jsou s těmito prostředky spojené. Použití selektivních agonistů D_4 -receptoru znamená významnou výhodu v léčení poruch zprostředkovaných CNS jelikož agonisté D_4 -receptoru usnadňují erekce penisu bez indukování vedlejších účinků jako je zvracení a synkopa. Výraz "významné zvracení (emesis)" použitý v tomto popisu se vztahuje na emetickou odezvu zjištěnou u 20 % nebo více klinické populace. Výhodně je emetická odezva v klinické populaci menší než 10 %. Ještě výhodněji je emetická odezva v klinické populaci menší než 5%.

Stanovení vazby na dopaminové D₂- a D₄-receptory

Stanovení vazby na dopaminové D₂- a D₄-receptory bylo provedené formou zjištění vazebných afinit (K_i) uvedených v tabulce 1 standardními způsoby známými v oboru a shrnutými v tomto popisu. Stanovení vazby jehož výsledky jsou uvedené v tabulce 1, bylo provedeno v Cerep, 86600 Celle L'Evescaut, Francie.

Stručně popsané, stanovení vazby na dopaminové D₂- a D₄-receptory bylo provedené na membránách buněk linií exprimujících rekombinantní lidské subtypy. Pro stanovení na D₂-receptoru byly membrány transfektovaných A9L buněk inkubované s [³H]-spiperonem (0,3 nmol/l) 60 min s použitím (+)-butaklamolu (10 μmol/l) k definici nespecifické vazby (Grandy a sp., Proc.Natl.Acad.Sci. USA (1989), 86:9762-9766). Pro stanovení na D₄-receptoru byly membrány transfektovaných CHO buněk inkubované s [³H]-spiperonem (0,5 nmol/l) 60 min s použitím (+)-butaklamolu (10 μmol/l) k definici nespecifické vazby (Van Tol a sp., Nature (1992), 358:149-152). Výpočet specifické vazby byl proveden pomocí rozdílu mezi celkovou vazbou a nespecifickou vazbou. Hodnoty K_i byly zjištěné s použitím Cheng-Prusoffovy rovnice a jsou uvedené v tabulce 1.

Výsledky stanovení vazby na dopaminové D₂- a D₄-receptory

Výsledky uvedené v tabulce 1 prokazují > 100násobnou selektivitu N-{[4-(2-kyanfenyl)-1-piperaziny]methyl}-3-methylbenzamidu a 5-fluor-2-{[4-(2-pyridinyl)-1-piperaziny]methyl}-1H-indolu vůči dopaminovému D₄-receptoru ve srovnání s dopaminovým D₂-receptorem.

Tabulka 1

sloučenina	K _i (nM)	
	D ₂	D ₃
apomorfin	32	1,5
N-{[4-(2-kyanfenyl)-1-piperaziny]methyl}- -3-methylbenzamid	>1000	10
5-fluor-2-{[4-(2-pyridinyl)-1-piperaziny]methyl}- 1H-indol	>1000	2,6

Pro N-{[4-(2-kyanfenyl)-1-piperaziny]methyl}-3-methylbenzamid byla prokázána >400násobná selektivita vůči dopaminovému D₄-receptoru s hodnotou K_i=8,7 nM ve srovnání s dopaminovým D₂-receptorem s hodnotou K_i=3740 nM (Glase SA. a sp., J.Med.Chem. (1997), 40, 1771-1772; a Chio C. a sp., Mol.Pharmacol. (1994), 45, 51-60).

Pro 5-fluor-2-{[4-(2-pyridinyl)-1-piperaziny]methyl}-1H-indol byla prokázána >100násobná selektivita vůči dopaminovému D₄-receptoru s hodnotou K_i=6,0 nM ve srovnání s dopaminovým D₂-receptorem (Zorn SH. a sp., Soc.Neurosci.Abstr., 23:685 (1997)).

Výraz "agonista" použitý v tomto popisu se vztahuje na chemicky definovanou složku, jejíž interakcí s receptorem dojde ke zjiitelné biologické odezvě. Uvedená odezva se měří srovnáním se známým agonistickým standardem. Například agonistou dopaminového D₄-receptoru je chemicky definovaná složka, která je schopná interakce s dopaminovým D₄-receptorem a poskytuje tím patrnou biochemickou odezvu. Tato odezva se měří srovnáním s odezvou úplného agonisty jako je dopamin nebo

chinpirol.

Stanovení agonistické aktivity na dopaminový D₄-receptor je možné provést kterýmkoli ze tří způsobů stanovení popsaných níže. Sloučenina, která vykazuje minimálně 25% agonismus na dopaminový D₄-receptor v kterémkoli ze tří stanovení popsaných níže ve srovnání s dopaminem nebo s chinpirolem jako 100% agonistou se v rámci vynálezu pokládá za agonistu. Procentuální hodnota agonismu se stanoví jako průměr ze tří nezávislých stanovení. Výhodně agonisté D₄-receptoru podle vynálezu mají ve srovnání se standardem, dopaminem nebo chinpirolem, 40% agonismus.

Farmakologické modely agonismu na dopaminových D₄-receptorech

1. Stanovení příjmem [³H]thymidinu

Agonistická aktivace dopaminových D₄-receptorů v CHO pro-5 buňkách transfektovaných lidským dopaminovým D₄-receptorem stimuluje mitogenezi. Odezva se stanovuje měřením buněčného příjmu [³H]thymidinu a srovnáním této odezvy s úplným agonistou jako je chinpirol (pokládáný za 100% agonistu). N-{[4-(2-
-kyanfenyl)-1-piperaziny]methyl}-3-methylbenzamid ve stanovení příjmu [³H]thymidinu vykázal ve srovnání s chinpirolem 80% odezvu a byla zjištěná hodnota EC₅₀ 17 nM (Glase SA. a sp., J.Med.Chem., (1997) 40, 1771-1772; a Chio C. a sp., Mol.Pharmacol., (1994)45, 51-60).

Na 96jamkovou destičku se v MEM-Alpha s 10 % fetálního telecího séra a s obsahem penicilinu (100 j/ml) a streptomycinu (100 g/ml) nanese CHO pro-5 buňky transfektované lidským D₄-receptorem. Za čtyřicet osm hodin se buňky zbaví séra promytím a ponechají se v médiu prostém séra.

Za dvacetčtyři hodin se přidá vehikulum, standardy nebo hodnocené sloučeniny. Za osmnáct hodin se přidá [3 thymidin] (5 μ Ci/jamka), po dalších 2 hodinách trypsin (100 μ l 0,25% roztoku) a po jedné hodině se stanovení přeruší filtrací s použitím Brandelova zařízení pro sklizeň buněk nebo jiného zařízení. Pak se stanoví pomocí systémů pro vyhodnocení počtu částic na desce LKB nebo jiného systému radioaktivita filtrů. Pro každou hodnocenou sloučeninu se sestrojí křivky dávka-odezva o deseti bodech a ze získané křivky se stanoví koncentrace léčiva potřebná pro 50% stimulaci (EC_{50}). Vlastní agonistická aktivita se vyhodnotí srovnáním maximálního účinku každé sloučeniny s maximálně účinnou koncentrací chinpirolu v každém pokusu.

2. cAMP stanovení

Popsané cAMP stanovení je stanovení funkční aktivity dopaminového D_4 -receptoru, které zahrnuje měření inhibice forskolinem stimulované akumulace cAMP v CHO buňkách exprimujících lidský D_4 -receptor. Agonisté inhibují akumulaci forskolinem stimulovaného cAMP. Bylo prokázáno, že 5-fluor-2- $\{[4-(2\text{-pyridinyl})-1\text{-piperazinyl}]\text{methyl}\}$ -1H-indol inhibuje akumulaci forskolinem stimulovaného cAMP, $EC_{50}=5,8$ nM (Zorn SH. a sp., Soc.Neurosci.Abstr. 23:685 (1997)).

Výše uvedené cAMP stanovení, které se použije pro stanovení inhibice forskolinem stimulované akumulace cAMP je popsané v práci autorů Gazi a sp., Arch.Pharmacol. 361(2000), 555-564. Buňky se na 24-jamkové destičce nechají narůst do konfluence a promyjí se 1 ml solného roztoku tlumeného Hepes pufrem. Pak se provede značení buněk 6 μ Ci/ml [$2\text{-}^3\text{H}$]adeninu (23 Ci/mmol; Anawa Trading, Wangen, Švýcarsko) po 2 hodiny v 0,5 ml výše uvedeného pufru. Potom se dvakrát promyjí 1 ml roztoku

puftru, který je doplněný isobutylmethylxanthinem v množství 1 mmol/l. Buňky se pak inkubují v 1 ml stejného roztoku při 37 °C v přítomnosti forskolinu (10 μmol/l) a bez forskolinu a v přítomnosti hodnocených sloučenin a bez nich. Za 15 minut se médium odstraní a nahradí se 1 ml 5% roztoku kyseliny trichloroctové obsahujícím cAMP a ATP (obě složky v koncentraci 0,1 mmol/l). Za 30 minut při 4 °C se extrakty kyseliny trichloroctové postupně zpracují chromatografií na sloupcích Dowexu AG 50W-X4 a oxidu hlinitého. Tvorba cAMP se vypočte jako poměr $[^3\text{H}] \text{cAMP} / ([^3\text{H}] \text{cAMP} + [^3\text{H}] \text{ATP})$.

3. Fluorescenční stanovení na zařízení pro stanovení fluorescence na plotnách (FLIPR: Fluorescence Image Plate Reader)

FLIPR stanovení je funkční stanovení, které je možné provést s použitím HEK293 buněk exprimujících lidský D_4 -receptor kotransfektovaný chimerickým G_{qo5} proteinem. Exprese chimerického G-proteinu umožňuje po aktivaci D_4 -receptoru mobilizaci intracelulárního vápníku. Buňky se připraví nanesením stabilně transfektovaných D_4 -HEK293 buněk do jednotlivých jamek 96jamkových destiček. Buňky se kultivují až do dosažení konfluence (asi 48 hodin). Pak se z destičky odstraní médium a přidá se médium obsahující fluorescenční barvivo pro detekci vápníku Fluo-4. Pak se buňky inkubují jednu hodinu při teplotě místnosti. Potom se buňky třikrát promyjí solným roztokem pufrovaným fosforečnanem a přidá se 150 μl PBS. Sloučeniny určené k hodnocení se naředí do jamek v druhé 96-jamkové destičce. Destička obsahující buňky se vloží do zařízení pro stanovení fluorescence na deskách (FLIPR) a reakce se zahájí přidávkem 50 μl roztoku hodnocené sloučeniny přidaného současně do všech jamek. Fluorescenční signál se měří v 60 sekundových obdobích v intervalech 1

sekundy. Signál získaný s použitím dopaminu v koncentraci 10 $\mu\text{mol/l}$ se použije jako hodnota odpovídající 100 % a křivka dávka-odezva se normalizuje ke výpočtu procentuální účinnosti vzhledem k dopaminu. Analýzou křivek dávka-odezva se stanoví EC_{50} (nM). Výsledky pro N-{[4-(2-kyanfenyl)-1-piperaziny]-methyl}-3-methylbenzamid a 5-fluor-2-{[4-(2-pyridinyl)-1-piperaziny]-methyl}-1H-indol jsou uvedené v tabulce A. Z hodnot uvedených v tabulce A vyplývá, že N-{[4-(2-kyanfenyl)-1-piperaziny]-methyl}-3-methylbenzamid a 5-fluor-2-{[4-(2-pyridinyl)-1-piperaziny]-methyl}-1H-indol jsou agonisté.

Tabulka A

	n	EC_{50} (nM)	maximální odezva
N-{[4-(2-kyanfenyl)-1-piperaziny]-methyl}-3-methylbenzamid	12	5,6	68 %
5-fluor-2-{[4-(2-pyridinyl)-1-piperaziny]-methyl}-1H-indol	4	32	46 %

Model erekce penisu na kryších

Jako primární model pro studii erekce in vivo byly použity krysy Wistar. Všechny pokusy byly provedené v době od 9 hodin dopoledne do 3 hodin odpoledne v místnosti osvětlené rozptýleným červeným světlem. Před počátkem pokusů byly krysy zváženy a umístěny do zkušebního prostředí na 60 minut k aklimatizaci na podmínky ve zkušebním prostředí. Pak byly krysy po subkutánní injekci léčiva umístěny do individuálních transparentních klecí (20x30x30 cm). Počet erekcí penisu byl zaznamenáván přímým pozorováním po 60 minut po podání léčiva.

Byl zjištěn počet zvířat, u kterých došlo k jedné nebo k více erekcím, který byl vyjádřený jako incidence (%), kde získané hodnoty jsou uvedené v tabulkách 2-4.

Erekce penisu na krysách indukovaná apomorfinem

Jako vehikulum byla použita kyselina (L)-askorbová v solném roztoku (1 mg/ml). Pro jednu dávku léčiva bylo použito třicet dva zvířat. Z výsledků uvedených v tabulce 2 vyplývá, že apomorfin indukuje významné usnadnění erekce penisu u krys v dávkách 0,01 $\mu\text{mol/kg}$ až 0,3 $\mu\text{mol/kg}$. Pravděpodobnost nebo hladinu významnosti vyjadřuje vzhledem k vehikulu hodnota "p". Hodnota "p" znamená pravděpodobnost nebo hladinu významnosti ve statistickém hodnocení.

Tabulka 2

dávka v $\mu\text{mol/kg}$	incidence (%)	p
vehikulum	22	
0,003	28	
0,01	56	<0,01
0,03	69	<0,001
0,1	92	<0,001
0,3	66	<0,001
1,0	25	

Erekce penisu na krysách indukovaná N-{[4-(2-kyanfenyl)-1-piperaziny]-methyl}-3-methylbenzamidem

Jako vehikulum byla použita kyselina (L)-askorbová v solném roztoku (1 mg/ml). Pro jednu dávku léčiva bylo

použito čtrnáct zvířat. Jako pozitivní kontrola byl použit apomorfin v dávce 0,1 $\mu\text{mol/kg}$, jehož podání vedlo k 86% výskytu erekce penisu. Z výsledků uvedených v tabulce 3 vyplývá, že N-{[4-(2-kyanfenyl)-1-piperaziny]-methyl}-3-methylbenzamid indukuje v dávkách 0,1 $\mu\text{mol/kg}$ až 1,0 $\mu\text{mol/kg}$ významné umožnění erekce penisu. Pravděpodobnost nebo hladinu významnosti vyjadřuje vzhledem k vehikulu hodnota "p".

Tabulka 3

dávka v $\mu\text{mol/kg}$	incidence (%)	p
vehikulum	20	
apomorfin (0,1)	86	<0,001
0,03	42	
0,1	71	<0,01
0,3	79	<0,01
1,0	68	<0,05

Erekce penisu na kryších indukovaná 5-fluor-2-{[4-(2-pyridinyl)-1-piperaziny]-methyl}-1H-indolem

Jako vehikulum byla použita kyselina (L)-askorbová v solném roztoku (1 mg/ml). Pro jednu dávku léčiva bylo použito deset zvířat. Jako pozitivní kontrola byl použit apomorfin v dávce 0,1 $\mu\text{mol/kg}$, jehož podání vedlo k 90% výskytu erekce penisu. Z výsledků uvedených v tabulce 4 vyplývá, že 5-fluor-2-{[4-(2-pyridinyl)-1-piperaziny]-methyl}-1H-indol indukuje v dávkách 1,0 $\mu\text{mol/kg}$ až 3,0 $\mu\text{mol/kg}$ významné umožnění erekce penisu. Pravděpodobnost nebo hladinu významnosti vyjadřuje vzhledem k vehikulu hodnota "p".

Tabulka 4

dávka v $\mu\text{mol/kg}$	incidence (%)	p
vehikulum	40	
apomorfin (0,1)	90	<0,01
0,3	60	
1,0	90	<0,01
3,0	90	<0,01

Model hodnocení emesis na fretkách

Před pokusem se samci fretek (o tělesné hmotnosti 1,0-1,5 kg) nechali přes noc vyhladovět. Zvířatům bylo subkutánně podané léčivo, byla po jednom umístěná do klecí pro pozorování a po dobu 90 minut byly zjišťované léčivem indukované emesis a nauzea. Nauzea je charakterizovaná projevy zahrnujícími olizování, říhání, couvání, schovávání hlavy, a intenzivní ošetřování břicha. Emesis tomuto chování obvykle předchází a je charakterizovaná rytmickými abdominálními kontrakcemi spojenými se zvracením nebo se zvedáním žaludku. Počet fretek, u kterých došlo k indukci emesis byl zaznamenán a vyjádřen v tabulkách 5-7 jako incidence (%).

Apomorfinem indukovaná emesis na krysech

Jako vehikulum byl použit solný roztok. Na zvolenou dávku bylo použito šest až dvanáct zvířat. Z tabulky 5 vyplývá, že apomorfin indukuje emesis ve všech dávkách. Pravděpodobnost nebo hladinu významnosti vyjadřuje vzhledem k vehikulu hodnota "p".

Tabulka 5

dávka v $\mu\text{mol/kg}$	incidence (%)	p
vehikulum	0	
0,1	32	<0,05
0,3	82	<0,001
1,0	48	<0,01
3,0	32	<0,05
10,0	32	<0,05

N-{[4-(2-kyanfenyl)-1-piperaziny]-methyl}-3-methylbenzamidem indukovaná emesis na krysech

Jako vehikulum byl použit 3% dimethylsulfoxid v solném roztoku. Na zvolenou dávku bylo použito šest až dvanáct zvířat. V pokusu jehož výsledky jsou uvedené v tabulce 6 byl jako pozitivní kontrola použitý apomorfin jehož použití v dávce 0,3 $\mu\text{mol/kg}$ vedlo k 83% incidenci emesis na fretkách. N-{[4-(2-kyanfenyl)-1-piperaziny]-methyl}-3-methylbenzamid neindukoval emesis v žádné dávce. Pravděpodobnost nebo hladinu významnosti vyjadřuje vzhledem k vehikulu hodnota "p".

Tabulka 6

dávka v $\mu\text{mol/kg}$	incidence (%)	p
vehikulum	0	
apomorfin (0,3)	83	<0,001
0,1	0	
0,3	0	
1,0	0	
3,0	0	

5-fluor-2-{[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]methyl}-1H-indolem indukovaná emesis na krysech

Jako vehikulum byl použit 3% dimethylsulfoxid v solném roztoku. Na zvolenou dávku bylo použito šest až dvanáct zvířat. V pokusu jehož výsledky jsou uvedené v tabulce 6 byl jako pozitivní kontrola použitý apomorfin jehož použití v dávce 0,3 $\mu\text{mol/kg}$ vedlo k 83% incidenci emesis na fretkách. 5-fluor-2-{[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]methyl}-1H-indol neindukoval emesis v žádné dávce. Pravděpodobnost nebo hladinu významnosti vyjadřuje vzhledem k vehikulu hodnota "p".

Tabulka 7

dávka v $\mu\text{mol/kg}$	incidence (%)	p
vehikulum	0	
apomorfin (0,3)	83	<0,001
0,1	0	
0,3	0	
1,0	0	
3,0	0	

Z výsledků uvedených v tabulkách 2-7 vyplývá, že neselektivní a selektivní agonisté dopaminového D_4 -receptoru mají na krysy proerektivní účinek. Nicméně selektivní agonisté dopaminového D_4 -receptoru mají významně sníženou náchylnost k emesis. Z uvedeného proerektivního účinku a sníženého sklonu k emesis, které vykazují selektivní agonisté dopaminového D_4 -receptoru tedy vyplývá vhodnost selektivních agonistů dopaminového D_4 -receptoru pro léčení sexuálních dysfunkcí zahrnujících, ale bez omezení jen na uvedenou dysfunkci, erektilní dysfunkci samců.

Výraz "farmaceuticky přijatelný nosič" použitý v tomto popisu znamená netoxické, inertní tuhé, polotuhé nebo tekuté plnivo, ředidlo, materiál k zapouzdření nebo jakoukoliv pomocnou farmaceutickou přísadu. Příklady materiálů, které mohou být použité jako farmaceuticky přijatelné nosiče zahrnují cukry jako je laktosa, glukosa a sacharosa; škroby jako je kukuřičný škrob a bramborový škrob; celulosu a její deriváty jako sodná sůl karboxymethylcelulosity, ethylcelulosa a acetát celulosity; práškový tragant; slad; želatinu; přísady jako je kakaové máslo a vosky pro čípkový základ; oleje jako arašídový olej, olej z bavlníkových semen, saflorový olej, sezamový olej, olivový olej, kukuřičný olej a sojový olej; glykoly jako propylenglykol; estery jako ethyl-oleát a ethyl-laurát; agar; tlumivé přísady jako hydroxid hořečnatý a hydroxid hlinitý; kyselinu alginovou, apyrogenní vodu; isotonický solný roztok; Ringerův roztok; ethylalkohol a fosforečnanové tlumivé roztoky, a kompozice mohou rovněž podle rozhodnutí technologa obsahovat netoxické kluzné prostředky jako laurylsíran sodný a stearan hořečnatý, a rovněž barviva, prostředky sloužící k uvolnění účinné složky, potahové prostředky, přísady pro korekci chutě a vůně, konzervační prostředky a antioxidanty.

Vynález zahrnuje farmaceutické kompozice obsahující selektivní agonisty dopaminového D₄-receptoru zpracované s jedním nebo s více netoxickými farmaceuticky přijatelnými nosiči. Farmaceutické kompozice mohou být formulované v pevné nebo tekuté formě pro orální podání, pro parenterální injekční podání nebo pro rektální podání.

Vynález dále zahrnuje farmaceutické kompozice obsahující jeden nebo více selektivních agonistů dopaminového D₄-receptoru společně s jednou nebo s více farmaceuticky přijatelnými

kompozicemi. Farmaceutická kompozice podle vynálezu může například obsahovat jeden nebo více selektivních agonistů dopaminového D₄-receptoru ve spojení s inhibitorem fosfodiesterasy nebo s antagonistou adrenoreceptoru. Uvedené farmaceutické kompozice je možné zpracovat do formy vhodné pro sublingvální podání, pro orální podání v pevné nebo tekuté formě, pro parenterální injekční podání, nebo pro rektální podání.

Farmaceutické kompozice podle vynálezu je možné podávat lidem nebo jiným savcům orálně, sublingválně, rektálně, parenterálně intracisternálně, intrauretrálně, intravaginálně, intraperitoneálně, topicky (ve formě prášků, mastí nebo kapek), bukalně nebo jako orální nebo nasální sprej. Výraz "parenterální" použitý v tomto popisu se vztahuje na podání zahrnující podání intravenózní, intramuskulární, intraperitoneální, subkutánní, intraartikulární a infúzní.

Efektivní léková forma, kterou je možné použít k léčení sexuálních dysfunkcí zahrnuje sublingvální kompozice, které jsou v literatuře dokonale popsány. Klasické sublingvální tablety jsou obvykle navrhované jako tablety ve vodě rozpustné i když je možné připravit tablety s menší rozpustností ve vodě. Sublingvální přípravky s řízeným uvolněním jsou popsány v US patentu č.3,428,728.

Farmaceutické kompozice podle vynálezu pro parenterální injekční podání obsahují farmaceuticky přijatelné sterilní vodné nebo nevodné roztoky, disperze, suspenze nebo emulze a sterilní prášky určené k rekonstituci do sterilních roztoků nebo disperzí. Příklady vhodných vodných a nevodných nosičů, ředidel, rozpouštědel nebo vehikul zahrnují vodu, ethanol, polyoly (propylenglykol, polyethylenglykol, glycerol a

podobně), jejich vhodné směsi, rostlinné oleje (jako olivový olej) a injektovatelné organické estery jako ethyl-oleát. Vhodnou tekutost je možné v případě disperzí zachovat pomocí potahů jako použitím lecitinu, dodržením potřebné velikosti částic a použitím povrchově aktivních prostředků.

Uvedené kompozice mohou rovněž obsahovat adjuvantní přísady jako jsou konzervační prostředky, smáčecí prostředky, emulgační prostředky a dispergační prostředky. Prevenci vůči účinkům mikroorganismů je možné zajistit přidavkem různých antimikrobiálních a fungicidních prostředků jako jsou například parabeny, chlorbutanol, fenol, kyselina sorbová a podobně. Také může být žádoucí do kompozic včlenit isotonizující přísady jako jsou například cukry, chlorid sodný a podobně. Prodlouženou absorpci účinné složky u injekčních lékových forem lze docílit použitím prostředků pro oddálení absorpce jako je například monostearan hlinitý a želatina.

V některých případech u subkutánní a intramuskulární injekční formy bývá často žádoucí zpomalit absorpci léčiva, aby se prodloužil účinek léčiva. Tento cíl je možné realizovat použitím tekuté suspenze obsahující krystalickou nebo amorfní formu o nízké rozpustnosti ve vodě. Rychlost absorpce léčiva pak závisí na rychlosti disoluce, která zase závisí na velikosti krystalů a krystalické formě. Alternativně je u parenterálních lékových forem možné absorpci oddálit rozpuštěním nebo suspendováním léčiva v olejovém vehikulu.

Suspenze mohou kromě účinných sloučenin obsahovat suspenzační prostředky jako jsou například ethoxylované isostearylalkoholy, estery polyoxyethylensorbitolu a sorbitanu, mikrokrytalická celulósa, metahydroxid hlinitý, agar, tragant a jejich směsi.

Je-li to žádoucí a pro účinnější distribuci je možné selektivní agonisty dopaminového D₄-receptoru zpracovat do systémů s pomalým uvolněním nebo do cílených podávacích forem jako jsou polymerní matrice, lipozomy a mikrosféry. Uvedené formy je možné sterilizovat například filtrací přes mikrobiální filtr nebo včleněním sterilizačních prostředků do pevných lékových kompozic, které se pak bezprostředně před aplikací rozpouštějí ve sterilní vodě nebo v jiném sterilním injektovatelném médiu.

Selektivní agonisty dopaminového D₄-receptoru je rovněž možné zpracovat do mikro-zapouzdřených forem, je-li to vhodné s použitím jedné nebo více výše uvedených přísad. Pevné lékové formy zahrnující tablety, dražé, tobolky, pilulky a granule je možné opatřit potahy a vrstvami jako je enterosolventní potah, potahy řídící uvolnění a další potahy dobře známé v oboru farmaceutické technologie. V uvedených pevných lékových formách se účinná sloučenina smísí s nejméně jedním inertním ředidlem jako je sacharosa, laktosa a škrob. Uvedené lékové formy mohou rovněž obsahovat, a obvykle v praxi obsahují, další složky jiné než jsou inertní ředidla např. kluzné prostředky pro přípravu tablet a další tabletovací pomocné složky jako je stearan hořečnatý a mikrokryсталická celulóza. V případě tobolek, tablet a pilulek mohou uvedené lékové formy obsahovat tlumivé přísady. Rovněž mohou obsahovat prostředky pro zvýšení opacity a rovněž mohou být zpracované do formy kompozic, kde k uvolnění účinné složky (složek) dochází pouze nebo preferenčně v určité části intestinálního traktu po určité době. Příklady kompozic se zapouzdřenou účinnou složkou zahrnují polymerní substance a vosky.

Depotní injekční formy se připravují ve formě

mikrozapouzdřených matric obsahujících selektivního agonistu dopaminového D₄-receptoru v biodegradovatelných polymerech jako je polylaktid-polyglykolid. Poměrem selektivního agonisty dopaminového D₄-receptoru k polymeru a zvoleným druhem polymeru je možné řídit rychlost uvolňování selektivního agonisty dopaminového D₄-receptoru. Příklady dalších biodegradovatelných polymerů zahrnují poly(ortoestery) a poly(anhydridy). Depotní injektovatelné přípravky se rovněž připravují zachycením léčiva v lipozomech nebo v mikroemulzích kompatibilních s tělesnými tkáněmi.

Injekční přípravky je možné sterilizovat například filtrací přes filtry zadržující bakterie nebo včleněním sterilizačních prostředků do tuhých sterilních kompozic, které je možné právě před použitím rozpustit nebo dispergovat ve vodě nebo v jiném sterilním injektovatelném médiu.

Injekční přípravky, například sterilní injekční vodné nebo olejové suspenze lze připravit způsoby v oboru známými s použitím vhodných dispergačních nebo smáčecích prostředků a suspenzačních prostředků. Sterilní injekční přípravek může rovněž být ve formě sterilního injekčního roztoku, suspenze nebo emulze v netoxickém ředidle nebo rozpouštědle vhodném pro parenterální podání jako je 1,3-butandiol. Mezi přijatelná vehikula a rozpouštědla které je možné v uvedených případech použít patří voda, Ringerův roztok U.S.P. a isotonický roztok chloridu sodného. Kromě toho se jako rozpouštědlo nebo suspenzační médium běžně používají sterilní netěkavé oleje. Pro výše uvedený účel je možné použít kterýkoliv nedráždivý netěkavý olej včetně syntetických mono- nebo diglyceridů. Kromě toho se při přípravě injekčních přípravků používají mastné kyseliny jako je kyselina olejová.

Pevné lékové formy pro orální podání zahrnují tobolky, tablety, pilulky, prášky a granule. V těchto pevných lékových formách je selektivní agonista dopaminového D₄-receptoru smísený s nejméně jednou inertní farmaceuticky přijatelnou přísadou nebo nosičem jako je natrium-citrát nebo hydrogenfosforečnan vápenatý a/nebo a) s plnivy nebo ředidly ze skupiny zahrnující škroby, laktosu, sacharosu, glukosu, mannitol a kyselinu křemičitou; b) s pojivy jako je karboxymethylcelulosa, algináty, želatina, polyvinylpyrrolidinon, sacharosa, a arabská guma; c) s humektanty jako je glycerol; d) s prostředky podporujícími rozpadavost jako je agar, uhličitan vápenatý, bramborový nebo tapiokový škrob, kyselina alginová, některé křemičitany a uhličitan sodný; e) s prostředky zpomalujícími rozpustnost jako je parafin; f) s urychlovači absorpce jako jsou kvarterní amoniové sloučeniny; g) se smáčecími prostředky jako je cetylalkohol a glycerol-monostearát; s absorbenty jako je kaolin a bentonit; a i) s kluznými prostředky jako je talek, stearan vápenatý, stearan hořečnatý, tuhé polyethylenglykoly, laurylsíran sodný a jejich směsi. V případě tobolek, tablet a pilulek může léková forma rovněž obsahovat tlumivé prostředky.

Tuhé kompozice typu popsaného výše je možné rovněž použít jako náplně do měkkých a tvrdých želatinových tobolek s použitím přísad jako je laktosa nebo mléčný cukr a rovněž polyethylenglykoly o vysoké molekulové hmotnosti a podobně.

Pevné lékové formy jako jsou tablety, dražé, tobolky, pilulky a granule je možné připravit s potahy a vrstvami jako je enterosolventní potah a další potahy dobře známé ve farmaceutické technologii. Případně mohou uvedené formy obsahovat prostředky pro zvýšení opacity a rovněž mohou být zpracované do formy kompozic, kde k uvolnění účinné složky

(složek) dochází pouze nebo preferenčně v určité části intestinálního traktu po určité době. Příklady kompozic se zapouzdřenou účinnou složkou zahrnují polymerní substance a vosky.

Tekuté lékové formy pro orální podání zahrnují farmaceuticky přijatelné emulze, mikroemulze, roztoky, suspenze, sirupy a tinktury. Kromě selektivního agonisty dopaminového D₄-receptoru mohou tekuté lékové formy obsahovat inertní ředidla obvykle v oboru pro uvedený účel používaná jako je například voda a další rozpouštědla, solubilizátory a emulgátory jako je ethylalkohol, isopropylalkohol, ethyl-karbonát, ethyl-acetát, benzylalkohol, benzyl-benzoát, propylenglykol, 1,3-butylen glykol, dimethylformamid, oleje (zejména olej z bavlníkových semen, arašídový, klíčkový, olivový, ricinový a sezamový olej), glycerol, tetrahydrofurfurylalkohol, polyethylen glykoly a estery sorbitanu s mastnými kyselinami, a jejich směsi.

Kromě inertních ředidel mohou výše uvedené kompozice pro orální podání rovněž obsahovat adjuvantní prostředky jako jsou smáčecí prostředky, emulgační a suspenzační prostředky, sladidla a prostředky pro korekci chutě a vůně.

Lékové formy pro topické nebo transdermální podání sloučeniny podle vynálezu zahrnují masti, pasty, krémy, omývadla, gely, prášky, roztoky spreje, přípravky k inhalaci nebo náplasti. Připraví se smísením účinná složky za sterilních podmínek s farmaceuticky přijatelným nosičem a konzervačními přísadami nebo pufry, které může být žádoucí použít. Vynález rovněž zahrnuje oftalmické přípravky, ušní kapky, oční masti a roztoky.

Masti, pasty, krémy a gely mohou kromě selektivního agonisty dopaminového D₄-receptoru obsahovat přísady jako živočišné a rostlinné tuky, oleje, vosky, parafiny, škrob, tragant, deriváty celulosy, polyethylenglykoly, silikony, bentonity, kyselinu křemičitou, talek, oxid zinečnatý nebo jejich směsi.

Prášky a spreje mohou kromě selektivního agonisty dopaminového D₄-receptoru obsahovat přísady jako je laktosa, talek, kyselina křemičitá, hydroxid hlinitý, vápenaté křemičitany a polyamidový prášek nebo směsi výše uvedených složek. Spreje mohou navíc obsahovat obvykle užívané hnací plyny jako jsou chlorfluoruhlovodíky.

Selektivní agonisty dopaminového D₄-receptoru je možné použít ve formě jejich farmaceuticky přijatelných solí vzniklých s anorganickými nebo s organickými kyselinami. Výraz "farmaceuticky přijatelná sůl" znamená ty sole, které podle lékařského posouzení jsou vhodné pro kontakt s tkáněmi člověka a nižších živočichů bez nežádoucí toxicity, dráždivosti, alergické odezvy a podobně, a které odpovídají zdůvodněnému poměru prospěch/riziko. Farmaceuticky přijatelné sole jsou v oboru obecně známé. Například autoři Berge S.M. a sp., podrobně popsali farmaceuticky přijatelné sole ve své práci v J.Pharmaceutical Sciences, 1977, 66: 1 a následující. Uvedené sole je možné připravit in situ během finální izolace a přečištění sloučenin podle vynálezu nebo samostatně reakcí volné bazické skupiny s vhodnou organickou kyselinou. Příklady adičních solí s kyselinami zahrnují, ale nejsou omezené jen na ně, acetát, adipát, alginát, citrát, aspartát, benzoát, benzensulfonát, hydrogensíran, butyrát, kafrát, kafrsulfonát, diglukonát, glycerofosfát, hemisulfát, heptanoát, hexanoát, fumarát, hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, 2-hydroxy-

ethansulfonát (isethionát), laktát, maleát, methansulfonát, nikotinát, 2-naftalensulfonát, oxalát, pamoát, pektinát, peroxosulfát, 3-fenylpropionát, pikrát, pivalát, propionát, sukcinát, tartrát, thiokyanát, fosfát, glutamát, hydrogenuhličitan, p-toluensulfonát a undekanoát.

Výraz "farmaceuticky přijatelné proléčivo" nebo "proléčivo" použitý v tomto popisu znamená ta proléčiva selektivních agonistů dopaminového D₄-receptoru, které podle lékařského posouzení jsou vhodná pro kontakt s tkáněmi člověka a nižších živočichů bez nežádoucí toxicity, dráždivosti, alergické odezvy a podobně a která odpovídají zdůvodněnému poměru prospěch/riziko a jsou pro určené použití účinná. Proléčiva selektivních agonistů dopaminového D₄-receptoru je možné in vivo transformovat na selektivní agonisty dopaminového D₄-receptoru například hydrolýzou v krvi. Problematika proléčiv je podrobně rozebrána v práci Higuchi T. a Stella V., Prodrugs as Novel Delivery Systems, V.14 of the A.C.S.Symposium Series, a v práci Edward B.Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and pergamon Press (1987).

Lékové formy pro topické podání selektivních agonistů dopaminového D₄-receptoru zahrnují prášky, spreje, masti a inhalační prostředky. Účinná sloučenina se smísí za sterilních podmínek s farmaceuticky přijatelným nosičem a podle potřeby s konzervačními prostředky, tlumivými prostředky a hnacími plyny. Vynález rovněž zahrnuje oftalmické přípravky, oční masti, prášky a roztoky.

Skutečná koncentrace účinných složek ve farmaceutických kompozicích podle vynálezu může být různá ale zvolená tak, aby bylo možné podat takového množství selektivního agonisty

dopaminového D₄-receptoru (agonistů), které bude účinné k dosažení požadované terapeutické odezvy u konkrétního pacienta, s konkrétní kompozicí a zvoleným způsobem podání. Zvolená dávková hladina závisí na aktivitě konkrétní sloučeniny, na způsobu podání, závažnosti a stavu, který má být léčený a stavu a anamnéze pacienta, který bude léčen. Nicméně podle zkušeností v oboru se začíná s podáváním dávek nižších než jsou dávky potřebné pro dosažení požadovaného terapeutického účinku a postupně se dávky zvyšují až do dosažení požadovaného terapeutického účinku.

Vynález zahrnuje buď selektivní agonisty dopaminového D₄-receptoru získané chemickou syntézou nebo získané in vivo biotransformací vedoucí k selektivním agonistům dopaminového D₄-receptoru.

Při použití ve výše uvedených léčbách nebo jiných léčbách, se terapeuticky účinné množství selektivního agonisty dopaminového D₄-receptoru může použít v čisté formě, nebo pokud uvedené formy existují, ve formě farmaceuticky přijatelné soli, nebo ve formě proléčiva. Alternativně je možné selektivního agonistu dopaminového D₄-receptoru podat ve formě farmaceutické kompozice obsahující zvoleného agonistu dopaminového D₄-receptoru ve spojení s jednou nebo s více farmaceuticky vhodnými přísadami. Výraz "terapeuticky účinné množství" sloučeniny podle vynálezu znamená dostatečné množství selektivního agonisty dopaminového D₄-receptoru pro léčení sexuální dysfunkce při zdůvodněném poměru prospěch/riziko vztaženém na každou léčbu. Je však nutné si uvědomit, že celkovou denní dávku selektivního agonisty dopaminového D₄-receptoru určí ošetřující lékař na základě svého lékařského posouzení. Specifická terapeuticky účinná dávka pro každého konkrétního pacienta se zvolí na základě různých faktorů

zahrnujících druh léčené sexuální dysfunkce a závažnost stavu uvedené sexuální dysfunkce; aktivitu specifického použitého selektivního agonisty dopaminového D₄-receptoru; specificky použitou kompozici; věk, tělesnou hmotnost; celkový zdravotní stav, pohlaví a kondici pacienta; dobu podávání, způsob podávání a rychlost vylučování použitého selektivního agonisty dopaminového D₄-receptoru; délku trvání léčby; léčiva použitá v kombinovaném přípravku nebo současně podávaná se specifickým selektivním agonistou dopaminového D₄-receptoru; a podobné faktory známé v lékařství. Například podle dosavadních znalostí v oboru se začne s podáváním dávek selektivního agonisty dopaminového D₄-receptoru nižšími než jsou dávky potřebné k dosažení požadovaného terapeutického účinku a pak postupně dávky zvyšují až do dosažení požadovaného terapeutického účinku.

Celková denní dávka selektivního agonisty dopaminového D₄-receptoru podaná člověku nebo nižšímu živočichovi může být v rozmezí od asi 0,001 do asi 30 mg/kg/den. Pro orální podání je výhodnější rozmezí dávek asi od 0,01 do asi 10 mg/kg/den. Je-li to žádoucí, je možné účinnou celkovou denní dávku k podání rozdělit na několik dílčích denních dávek; jednodávkové přípravky mohou tedy obsahovat množství odpovídající denní dávce nebo množství tvořící podíly celkové denní dávky.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití agonisty dopaminového D₄-receptoru nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, s tou výhradou, že uvedený agonista dopaminového D₄-receptoru není 5,6,6a,7-tetrahydro-6--methyl-4H-dibenzo[de,g]chinolin-10,11-diol, pro výrobu léčiva pro léčení sexuální dysfunkce savce.
2. Použití agonisty dopaminového D₄-receptoru nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, s tou výhradou, že uvedený agonista dopaminového D₄-receptoru není 5,6,6a,7-tetrahydro-6--methyl-4H-dibenzo[de,g]chinolin-10,11-diol, pro výrobu léčiva pro léčení sexuální dysfunkce savce samčího pohlaví.
3. Použití agonisty dopaminového D₄-receptoru nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, s tou výhradou, že uvedený agonista dopaminového D₄-receptoru není 5,6,6a,7-tetrahydro-6--methyl-4H-dibenzo[de,g]chinolin-10,11-diol pro výrobu léčiva pro léčení sexuální dysfunkce savce samičího pohlaví.
4. Použití agonisty dopaminového D₄-receptoru nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, s tou výhradou, že uvedený agonista dopaminového D₄-receptoru není 5,6,6a,7-tetrahydro-6--methyl-4H-dibenzo[de,g]chinolin-10,11-diol pro výrobu léčiva pro léčení erektilní dysfunkce savce samčího pohlaví.
5. Použití podle kteréhokoliv z nároků 1 až 4, kde agonistou dopaminového D₄-receptoru je selektivní agonista dopaminového D₄-receptoru nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.
6. Použití podle nároku 5, kde uvedený selektivní agonista dopaminového D₄-receptoru je
N-{[4-(2-kyanfenyl)-1-piperaziny]methyl}-3-methylbenzamid nebo

jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

7. Použití podle nároku 5, kde uvedený selektivní agonista dopaminového D₄-receptoru je 5-fluor-2-{[4-(2-pyridinyl)-1-piperazinyl]methyl}-1H-indol nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.
8. Použití podle nároku 5, kde uvedený selektivní agonista dopaminového D₄-receptoru je 3krát selektivnější vůči D₄-receptoru než vůči D₂-receptoru.
9. Použití podle nároku 5, kde uvedený selektivní agonista dopaminového D₄-receptoru je 25krát selektivnější vůči D₄-receptoru než vůči D₂-receptoru.
10. Použití podle nároku 5, kde uvedený selektivní agonista dopaminového D₄-receptoru je 50krát selektivnější vůči D₄-receptoru než vůči D₂-receptoru.
11. Použití podle nároku 5, kde uvedený selektivní agonista dopaminového D₄-receptoru je 100krát selektivnější vůči D₄-receptoru než vůči D₂-receptoru.
12. Použití podle nároku 5, kde uvedený selektivní agonista dopaminového D₄-receptoru je 200krát selektivnější vůči D₄-receptoru než vůči D₂-receptoru.
13. Použití podle nároku 5, kde uvedený selektivní agonista dopaminového D₄-receptoru je 300krát selektivnější vůči D₄-receptoru než vůči D₂-receptoru.

14. Použití podle nároku 5, kde uvedený selektivní agonista dopaminového D₄-receptoru je 500krát selektivnější vůči D₄-receptoru než vůči D₂-receptoru.
15. Použití podle nároku 5, kde uvedený selektivní agonista dopaminového D₄-receptoru je 1000krát selektivnější vůči D₄-receptoru než vůči D₂-receptoru.
16. Použití podle nároku 5, kde selektivní agonista dopaminového D₄-receptoru nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl nevyvolá významnou emesis.
17. Použití podle nároku 5, kde selektivní agonista dopaminového D₄-receptoru nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl je ve spojení s farmaceuticky přijatelným nosičem.
18. Použití jednoho nebo více selektivních agonistů dopaminového D₄-receptoru ve spojení s inhibítorem fosfodiesterasy nebo s antagonistou adrenoreceptoru pro výrobu léčiva pro léčení erektilní dysfunkce savce samčího pohlaví.