PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:
2002 - 784

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
A 61 K 31/138
A 61 P 15/00
A 61 P 15/10

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **22.08.2000**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **03.09.1999**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1999/152435**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.09.2002**
(Věstník č. 9/2002)

(86) PCT číslo: **PCT/US00/20788**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/17521**

(71) Přihlašovatel:
ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, IN, US;

(72) Původce:
Thor Karl Bruce, Morrisville, NC, US;

(74) Zástupce:
Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsoby použití selektivních inhibitorů vychytávání serotoninu s rychlým nástupem pro léčení sexuální dysfunkce

(57) Anotace:

Řešení se týká způsobu prevence, léčení nebo zvládnutí sexuální dysfunkce, jako je předčasná ejakulace, podáváním pacientovi, který má potřebu takové terapie, terapeuticky účinného množství selektivního inhibitoru vychytávání serotoninu s rychlým nástupem způsobem podle potřeby, krátce před sexuální aktivitou.

CZ 2002 - 784 A3

JUDr. Otakar Švorčík
Advokát
120 00 Praha 2

06.06.02
PV 2002 - 784

Způsoby použití selektivních inhibitorů vychytávání serotoninu s rychlým nástupem pro léčení sexuální dysfunkce

Oblast techniky

Předložený vynález se týká způsobů prevence, léčení nebo zvládnutí sexuální dysfunkce u savců, obzvláště předčasné ejakulace u mužů, podáváním terapeuticky účinného množství selektivního inhibitoru vychytávání serotoninu s rychlým nástupem nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli podle potřeby krátce před sexuální aktivitou.

Dosavadní stav techniky

K normální erekci dochází výsledkem koordinovaných vaskulárních událostí v penisu, které jsou normálně spouštěny nervově a zahrnují vasodilaci a relaxaci hladkého svalstva v penisu a arteriálních cévách, které jej zásobují. Arteriální přítok způsobuje zvětšení corpora cavemosa. Cévní odtok je zablokován tímto zvětšením, což dovoluje přetrvávající vysoký krevní tlak v penisu, který je normálně dostatečný pro dosažení rigidity. Svaly v perineu také napomáhají vytvoření a udržení rigidity penisu. Erekce také může být indukována centrálně v nervovém systému sexuální myšlenkami nebo představami a je obvykle posilována lokálně reflexními mechanismy. Erekční mechanismus u žen je v zásadě obdobný pro klitoris. U mužů však k ejakulaci typicky dochází spolu s orgasmem.

Předčasná ejakulace je však jedna z nejčastějších sexuálních potíží. Odhaduje se, že postihuje 30 až 40 procent mužů, to jest přibližně 36 milionů Američanů (Derogatis, L.R., Med. Aspects Hum. Sexuality, 14:1168-76 (1980); Frank E. a kol., Engl. J. Med., 299:111-115 (1978); Scheln, M. a kol., Fam. Pract. Res. J., 7(3):122-134 (1988)). Předčasná ejakulace znamená přetrvávající nebo rekurentní ejakulaci s minimální sexuální stimulací před, v průběhu nebo krátce po vniknutí a dříve než si postižená osoba přeje. Taková ejakulace, ke které dochází dříve než je požadováno, je často zdrojem zklamání a může vést k dalším sexuálním dysfunkcím, zahrnujícím potíže s erekcí, ženskou inorgasmii, nízkou sexuální žádostivost a sexuální averzi (Rust J. a kol., Br. J. Psychiat., 152:629-631 (1988)). Behaviorální terapie, jako je Semansův zdržovací manévr, Mastersova a Johnsonova "pause-squeeze" technika nebo Kaplanova stop-start metoda jsou považovány za zlatý standard léčení předčasné ejakulace (Seftel, A.D., Altohob, S.E., "Premature Ejakulation", Diagnosis and Management of Male Sexual Dysfunction, Editor J.J. Mulcahy, New York, NY, Igaku-Shoin, (1997, Kapitola 11, str. 196-203). I když jsou tyto techniky neškodné a obvykle bezbolestné a procento jejich úspěšnosti je 60 až 95% (Seftel; Hawton, K. a kol., Behav. Res. Ther, 24:377 (1986)), vyžadují spolupráci partnerky a zlepšení je krátkodobé (Bancroft, J. a Coies, L., Brit. Med. J., 1:1575 (1976) a De Amicus, L.A. a kol., Arch. Sex. Behav., 14:467 (1985)).

Předčasná ejakulace má jen zřídka fyziologickou příčinu, avšak může spolupůsobit zánět prostaty nebo poruchy

nervového systému. Léčení může zahrnovat jisté selektivní inhibitory vychytávání serotoninu jako je fluoxetin, paroxetin nebo sertralin (Merck Manual of Medical Information v 421-422, Home Edition, Merck Research Laboratories (1997)); viz také U.S. patenty č. 5,597,826 (sertralin); 5,276,042 (paroxetin) a 5,151,448 (fluoxetin). I když latence ejakulace je ovlivněna psychologickými a/nebo kognitivními mechanismy, somatické faktory jsou také přítomny (Althof, S.E., Psychiatr. Clin. N. Amen, 18(1):85-94 (1995); Rowland, D.L. a kol., J. Sex Marital. Ther., 19:189 (1993)). Ejakulace je zprostředkována částečně nervovým reflexem stimulovaným sensorickými vstupy na penisu a vede ke kontrakcím hladkého i pruhovaného svalstva, které způsobují seminální emisi a expulzi. Segraves uvažuje o tom, zda zvýšená serotoninergní aktivace může souviset s inhibicí orgasmu (Arch. Gen. Psychiatry., 46:275-284 (1989)) a popisuje, že se zdá, že ejakulace je zprostředkována aktivací alfa$_1$-receptoru, pravděpodobně na periferální úrovni, přičemž cholinergní vlákna hrají modulační roli. Účast serotoninergního systém při ejakulaci může nastat na úrovni mozku nebo míchy.

Bylo popsáno, že několik psychiatrických léků má jako vedlejší účinek inhibici ejakulace. Byla například studována orální farmakoterapie předčasné ejakulace použitím tricyklických antidepresiv nebo jistých selektivních inhibitorů vychytávání serotoninu jako alternativa behaviorální terapie (viz např. Merck Manual of Medical lnformation, 421-422, Home Edition, Merck Research Laboratories (1997)). Otevřené a kontrolované studie

ukázaly, že tyto sloučeniny zvyšují účinně intravaginální ejekční latenci, zatímco vylučují vedlejší účinky u subjektů s předčasnou ejakulací.

Například U.S. patent č. 5,672,612 popisuje amorfní kompozice hydrochloridu paroxetinu a ethanolu pro použití jako terapeutické činidlo pro předčasnou ejakulaci. Tato reference také popisuje, že sexuální dysfunkce typicky spojovaná s antidepresivy, včetně opožděné a úplně zastavené ejakulace, byla předmětem řady zpráv, studií a článků. Viz např. Depression, 2:233-240 (1994/1995); J. Clin. Psychiatry, 54:209-212 (1993); J. Clin. Psychopharmacol., 3:76-79 (1983). Zdá se, že SSRI antidepresiva jsou bezpečnou volbou pro léčení pacientů s předčasnou ejakulací, obzvláště v případech, kdy psychologické léčení selhalo, ačkoliv další léky proti úzkosti, jako je chlordiazepoxid (LIBRIUM®) a diazepam (VALIUM®) nejsou vhodné pro léčení předčasné ejakulace. Viz také Clin. Neuropharmacology, 20(5):466-471 (1997) (léčení předčasné ejakulace fluoxetinem) a Clin. Neuropharmacology, 20(3):210-214 (mianserin pro léčení sexuální dysfunkce indukované SSRI).

U.S. patent č. 5,151,448 popisuje chronické podávání fluoxetinu, výhodně orálně, v množství v rozsahu od přibližně 5 mg do přibližně 80 mg denně, výhodně přibližně 20 mg denně, pro léčení předčasné ejakulace. Kompozice se podávají po dobu alespoň přibližně 3 měsíců, výhodně po dobu alespoň přibližně 6 měsíců. V některých případech se

fluoxetin podává chronicky, dokud pacient zůstává sexuálně aktivní.

U.S. patent č. 5,276,042 popisuje chronické podávání paroxetinu, výhodně orálně, v množství v rozsahu od přibližně 3 mg do přibližně 30 mg denně, výhodně přibližně 10 mg denně, pro léčení předčasné ejakulace. Kompozice se podávají po dobu alespoň přibližně 3 měsíců, výhodně po dobu alespoň přibližně 6 měsíců. V některých případech se paroxetin podává chronicky, dokud pacient zůstává sexuálně aktivní.

U.S. patent č. 5,597,826 popisuje podávání sertralinu a agonisty nebo antagonisty receptoru 1 serotoninu ($5\text{-}HT_1$) a použití takových kompozic pro léčení nebo prevenci stavů, zvolených z velkého množství poruch, zahrnujících sexuální dysfunkci jako je předčasná ejakulace. Je uvedeno, že se tyto kompozice podávají denně, například jednou a čtyřikrát denně.

McMahon popisuje, že 37 mužů s předčasnou ejakulací bylo léčeno orálním podáváním 50 mg sertralinu a placebem v řízeném náhodném jednoduše slepém křížovém experimentu. Chronické otevřené léčení pokračovalo u 29 pacientů, u kterých bylo dosaženo prodloužení ejekční latence s počátečními hladinami účinné látky, McMahon, J. Urology, 159(6):1935-1938 (1998). McMahon dovozuje, že se ukázalo, že sertralin je použitelný a dobře snášený způsob orálního léčení předčasné ejakulace po 1 až 2 týdnech, přičemž

několik pacientů vykazovalo tento výsledek po chronickém léčení po dobu několika měsíců.

U.S. patenty č. 5,770,606 a 5,624,677 popisují psychogenní impotenci nebo erektilní dysfunkci, která může být identifikována u pacientů a léčena bez podstatných vedlejších účinků sublingválním podáváním apomorfinovch dávkových forem dostatečných pro dosažení koncentrace v plasmě ne více než přibližně 5,5 nanogramů/ml.

Bylo popsáno, že jisté selektivní inhibitory vychytávání serotoninu jsou použitelné pro různé indikace. Například U.S. patent č. 5,135,947 popisuje 1-fenyl-3-naftalenyloxypropanaminy a způsob jejich použití pro léčení řady poruch, které souvisejí s poklesem neurotransmise serotoninu u savců, včetně obezity, deprese, alkoholismu, bolesti, ztráty paměti, úzkosti, kouření a podobně.

Výše popsané reference se primárně soustřeďují na chronické podávání terapeutických činidel pro léčení předčasné ejakulace, ale nediskutují podávání v případě potřeby. Jak bylo rozebíráno výše, léčení předčasné ejakulace může zahrnovat podávání jistých selektivních inhibitorů vychytávání serotoninu, jako je fluoxetin, paroxetin nebo sertralin, pro zpoždění ejakulace. Tento typ léčiv působí tím, že zvyšuje množství serotoninu v těle a může být podáván denně (Merck Manual of Medical Information na str. 421-422, Home Edition, Merck Research Laboratories (1997)).

Paick a kol. nedávno popsali, že byla zkoumána terapie podávání sertralinových tablet pacientům, kdy chronické podávání bylo následováno podáváním podle potřeby v den sexuálního styku. Paick, J.S. a kol., J. Urology, 159(S5):241 (June, 1998).

Tato studie byla prováděna na 24 mužích po šest týdnů a dávky 50 mg byly podáván po dobu 2 týdnů a byly následovány terapií podávanou samotným pacientem podle potřeby v množství 50 mg nebo 100 mg sertralinu v 17:00 hod. při léčení předčasné ejakulace. Autoři došli k závěru, že taková terapie může být použitelná jako terapie prováděná samotným pacientem pro léčení erektilní dysfunkce. McMahon a Touma, J. Urol. 161, 1826-1839 (1999) ukázali u 26 pacientů trpících předčasnou ejakulací, že prn dávkování 20 mg paroxetinovými tabletami 3-4 hodin před sexuálním stykem vedlo ke statisticky významnému zvýšení ejekční latence v druhém až čtvrtém týdnu léčení paroxetinem, nikoli však v prvním týdnu, což naznačovalo, že jsou nutné 1-2 týdny "zaváděcích dávek" paroxetinu. Frekvence sexuálního styku se významně zvýšila až 3 týdny po započetí prn paroxetinové terapie.

V následném článku ukázali McMahon a Touma, International J. Impotence Research, 11, 241-246 (1999), že 20 mg prn paroxetinu zlepšilo ejekční latenci u pouze 42% jejich pacientů a bylo popsáno, že zvýšení ejekční latence bylo statisticky významné až po 4 týdnech léčení, což opětně dokazuje nutnost "zaváděcích dávek" paroxetinu. Kromě toho 37% z pacientů, kteří původně vykázali zlepšení ejekční

latence při kontinuálním podávání paroxetinu následně pozbylo příznivého výsledku po změně na prn dávkování. Podobně Salem a kol., J. Urol., 163(S4), 197 (2000), ukázali, že 100% pacientů, kteří původně vykázali zlepšení ejekční latence při kontinuálním podávání fluoxetinu, následně pozbylo příznivého výsledku po změně na prn dávkování.

Vhodné léčení předčasné ejakulace nezahrnuje pouze inhibici časné ejakulace, ale také zajištění, že pacient má zvýšenou kontrolu nad časováním ejakulace. Dostupné možnosti léčení předčasné ejakulace také typicky vyžadují každodenní dávku pro udržování vhodné hladiny v plasmě. Denní nebo chronické používání obvyklých SSRI a příbuzných sloučenin při takové terapii může vést k nepříznivým účinkům, které je možno očekávat při podávání vysokých nebo kontinuálních dávek takových sloučenin. Kromě toho chronické nebo denní podávání obvyklých SSRI je požadavkem, zatěžujícím pacienta. Kromě toho doba od podání účinné látky do angažovanosti v sexuální aktivitě, která je spojena s používáním obvyklých SSRI, je další obtíž, kterou musí pacient překonávat. Nakonec, nedosažení požadovaného účinku při jednotlivém nebo při prvním podání léku je také nepříznivý faktor.

Je proto žádoucí, aby byla nalezena sloučenina a způsob léčení sexuální dysfunkce a konkrétně způsob dosažení zvýšené kontroly nad ejekčním časováním. Konkrétně je žádoucí dosáhnout příznivého terapeutického účinku při prevenci, léčení nebo zvládnutí sexuální dysfunkce za

06.06.02

současného snížení nebo vyloučení nepříznivých účinků souvisejících se současnými protokoly provádění terapie sexuální dysfunkce. Konkrétně je žádoucí konzistentní dosažení maximální terapeutické odezvy ve výhodném časovém rámci následujícím po podání lékové terapie v rozmezí od okamžitě před do 4 hodin před a podle potřeby, aby bylo pacientovi umožněno koordinovat lékovou terapii s časování sexuálního styku po podání jednotlivé nebo první dávky.

Podstata vynálezu

Předložený vynález se týká způsobů a sloučenin, používaných při dávkování podle potřeby, nazývaném také *pro re nata* (a označovaném dále jako "prn dávkování"), pro prevenci, léčení a zvládnutí sexuální dysfunkce. Aniž by se zabíhalo do teorie, předpokládá se, že tyto způsoby a sloučeniny přinášejí terapii tím, že dosahují alespoň jedno z následujícího: zvýšení účinku monoaminů u savce, zvýšení hladiny serotoninu u savce nebo inhibice nebo zabránění vychytávání serotoninu v nervových zakončeních u savce. Prn dávkování snižuje a/nebo zabraňuje nepříznivým účinkům, ke kterým může dojít při chronické terapii pomocí terapeutického činidla. Způsoby prevence, léčení nebo zvládnutí sexuální dysfunkce tedy zahrnují podávání terapeuticky účinného množství účinného činidla podle předloženého vynálezu pacientovi, který má potřebu terapie, od okažitě před do přibližně 12 hodin před pacientem předpokládanou sexuální aktivitou. Výhodně se terapeuticky účinné množství aktivního činidla podává pacientovi, který

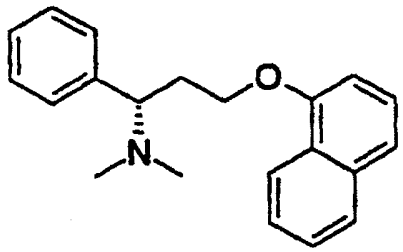
06.06.02

má potřebu terapie, od okažitě před do přibližně 10 hodin před pacientem předpokládanou sexuální aktivitou, výhodněji od okažitě před do přibližně 8 hodin před pacientem předpokládanou sexuální aktivitou a nejvýhodněji od okažitě před do přibližně 4 hodin před pacientem předpokládanou sexuální aktivitou. Kromě toho může být terapeuticky účinné množství účinného činidla podáváno pacientovi, který má potřebu terapie, okažitě před pacientem předpokládanou sexuální aktivitou. Předložený vynález tedy eliminuje nutnost chronického nebo denního podávání účinného činidla před anticipovanou sexuální aktivitou.

Typicky je pacient savec, jako je pes, kůň, krysa, myš nebo člověk, ale pacient je obzvláště člověk. Ve výhodném provedení je člověkem muž se sexuální dysfunkcí, jako je předčasná ejakulace, nebo s rizikem takové sexuální dysfunkce.

Jedno provedení předloženého vynálezu je způsob léčení nebo zvládnutí sexuální dysfunkce u savce, který má potřebu takového léčení, který zahrnuje podávání podle potřeby savci terapeuticky účinného množství selektivního inhibitoru vychytávání serotoninu s rychlým nástupem. Příklad selektivního inhibitoru vychytávání serotoninu s rychlým nástupem je dapoxetin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl. Jak je zde používán, výraz "dapoxetin" znamená sloučeninu následujícího vzorce:

06.06.02



která je také pojmenovávána jako (S)-(+)-N,N-dimethyl-1-fenyl-3-(1-naftalenyloxy)-propanamin nebo jako (S)-(+)-N,N-dimethyl-α-[2-(1-naftalenyloxy)ethyl-benzenmethanamin. Odborníkovi v oboru je zřejmé, že způsob podle předloženého vynálezu zahrnuje podávání selektivního inhibitoru vychytávání serotoninu s rychlým nástupem, jako je dapoxetin, ve formě volné báze nebo ve formě jeho farmaceuticky přijatelné soli, jako je HCl sůl.

Provedení výhodně zahrnuje léčení, prevenci a/nebo zvládnutí takových poruch použitím jednoduché dávkové formy, která obsahuje dapoxetin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl. Způsoby podávání dapoxetinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli jsou také možné v kombinaci s dadatečným terapeutickým činidlem jako je obvyklý selektivní inhibitor vychytávání serotoninu (jak je zde používán, výraz "SSRI" znamená "selective serotonin reuptake inhibitor - selektivní inhibitor vychytávání serotoninu) pro léčení, prevenci nebo zvládnutí sexuální dysfunkce, jako je předčasná ejakulace. Předložený vynález zahrnuje léčení, prevenci a/nebo zvládnutí sexuální dysfunkce a jejích symptomů použitím dapoxetinu.

06.06.02

Předložený vynález výhodně zahrnuje léčení, prevenci a/nebo zvládnutí takových poruch použitím jediné prn dávkové formy, která obsahuje dapoxetin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl. Je však zřejmé, že kombinační terapie spočívající v odděleném podávání kompozic podle předloženého vynálezu a dodatečného terapeutického činidla, jako je jiný SSRI, je také zahrnutu v rozsahu předloženého vynálezu. Předpokládá se, že způsoby a kompozice zde popsané přinášejí vyšší nebo zlepšenou terapii ve srovnání se způsoby a kompozicemi podle dosavadního stavu techniky, které používají paroxetin, fluoxetin, venlafaxin, fluvoxamin nebo sertralin, ale s nepřítomností dapoxetinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli.

Předložený vynález se dále týká způsobu léčení nebo zvládnutí sexuální dysfunkce u savce, který má potřebu takového léčení, který zahrnuje podávání v případě potřeby takovému savci terapeuticky účinného množství selektivního inhibitoru vychytávání serotoninu s rychlým nástupem.

Předložený vynález přináší zlepšení flexibility časování vzhledem k tomu, kdy je terapeuticky účinné množství selektivního inhibitoru vychytávání serotoninu s rychlým nástupem použito ve vztahu k pacientově účasti na sexuální aktivitě, a tudíž představuje zlepšení režimu dávkování.

Předložený vynález se také týká neočekávaného příznivého účinku prn dávkování dapoxetinu ve srovnání s prn dávkováním nebo kontinuálním dávkováním SSRI, který nemá rychlý nástup, jako je paroxetin, fluoxetin a sertralin,

06.06.02

který spočívá v tom, že ke zvýšení ejekční latence při prn dávkování dapoxetinu dochází po první nebo jednotlivé dávce dapoxetinu.

Předložený vynález také vykazuje zlepšení schopnosti prn dávkovaného SSRI, výhodně dapoxetinu, léčit úplné rozmezí PE pacientů, takových, kteří se považují za silně postižené (viz tabulky 13a a 13b) nebo středně postižené (viz tabulky 14a a 14b) a pacientů, kteří mají počáteční ejekční latenci menší než jedna minuta (viz tabulky 10a a 10b) nebo menší než dvě minuty (viz tabulky 11a a 11b). Dapoxetin také zvýšuje ejekční latenci u pacientů s počátečními latencemi vyššími nebo rovnými jedné minutě (viz tabulky 16a a 16b) nebo vyššími nebo rovnými dvěma minutám (viz tabulky 15a a 15b). Tato posledně uvedená data potvrzují, že podávání SSRI s rychlým nástupem by mohlo být přínosem pro muže, kteří netrpí předčasnou ejakulací jako takovou, ale přesto si přejí oddálit ejakulaci.

Předložený vynález přináší dodatečný příznivý účinek v tom, že umožňuje podávání terapeuticky účinné dávky SSRI s rychlým nástupem, aniž by způsoboval akumulaci léku, jako když je tento podáván na denní bázi, neboť uvedený lék vykazuje krátký poločas života. Příkladem SSRI s rychlým nástupem s krátkým poločasem je dapoxetin.

Obr. 1 ukazuje rychlý nástup dosažení špičkové koncentrace v plasmě, následovaný rychlým metabolismm (to jest poločasem života) u 20 dobrovolníků, kteří použili dávku 40 mg dapoxetinu v čase nula čtrnáctého dne denního dávkování.

06.06.02

Obr. 2 znázorňuje změnu ejekční latence v minutách v závislosti na době po dávkování pro placebo, 20 mg dapoxetinu a 40 mg dapoxetinu.

Předložený vynález představuje zlepšení celkové terapie týkající se technologie léčení sexuální dysfunkce, která je v současné době k dispozici. Předložený vynález se dále týká použití selektivního inhibitoru vychytávání serotoninu s rychlým nástupem nebo jeho farmaceuticky přijatelné sole způsobem podle potřeby, pro výrobu léčiva pro léčení nebo zvládnutí sexuální dysfunkce.

Předložený vynález se kromě toho dále týká použití selektivního inhibitoru vychytávání serotoninu s rychlým nástupem nebo jeho farmaceuticky přijatelné sole způsobem podle potřeby pro léčení nebo zvládnutí sexuální dysfunkce.

Předložený vynález se dále táká výrobku, obsahujícího obalový materiál a farmaceutické činidlo obsažené v uvedeném obalovém materiálu, přičemž uvedené farmaceutické činidlo je účinné pro léčení předčasné ejakulace u muže, kde uvedené obalový materiál nese označení, které indikuje, že uvedené farmaceutické činidlo může být použito pro léčení předčasné ejakulace u muže a kde uvedené farmaceutické činidlo zahrnuje selektivní inhibitor vychytávání serotoninu s rychlým nástupem nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl.

Předložený vynález zahrnuje způsoby prevence, léčení nebo zvládnutí sexuální dysfunkce u savce, který má potřebu takové terapie, podáváním podle potřeby terapeuticky účinného množství selektivního inhibitoru vychytávání serotoninu s rychlým nástupem nebo jeho farmaceuticky přijatelné sole. Selektivní inhibitor vychytávání serotoninu s rychlým nástupem se podává savci například pro zvýšení účinku monoaminů, zvýšení nebo zlepšení účinku serotoninu a/nebo inhibice nebo zabránění vychytávání serotoninu v nervových zakončeních. Obzvláště předložený vynález zahrnuje sloučeniny a způsoby podávání podle potřeby terapeuticky účinného množství selektivního inhibitoru vychytávání serotoninu s rychlým nástupem nebo jeho farmaceuticky přijatelné sole člověku, který má potřebu takové terapie, pro prevenci, léčení nebo zvládnutí sexuální dysfunkce. Vhodný selektivní inhibitor vychytávání serotoninu s rychlým nástupem podle předloženého vynálezu je dapoxetin. Předložený vynález je podrobněji diskutován dále. Pro jasnost výkladu je zde používán jako specifický příklad dapoxetin pro uvedení příkladu použití selektivních inhibitorů vychytávání serotoninu s rychlým nástupem podle předloženého vynálezu. Předložený vynález také zahrnuje selektivní inhibitory vychytávání serotoninu s rychlým nástupem, které jsou selektivní inhibitory vychytávání serotoninu s krátkým působením.

Předložený vynález zahrnuje použití dapoxetinu, obzvláště

(a) (±)-N,N-dimethyl-1-fenyl-3-(1-naftalenyloxy)-propanaminu nebo jeho farmaceuticky přijatelné sole;

(b) (S)-(+)-N,N-dimethyl-1-fenyl-3-(1-naftalenyloxy)-propanaminu, (dapoxetin) nebo jeho farmaceuticky přijatelné sole; a

(c) (R)-(-)-N,N-dimethyl-1-fenyl-3-(1-naftalenyloxy)-propanaminu nebo jeho farmaceuticky přijatelné sole,

stejně tak jako jejich libovolného aktivního metabolitu. Aktivní metabolity zahrnují obzvláště, ale neomezujícím způsobem, mono-desmethyl dapoxetin a di-desmethyl dapoxetin. Typicky se sloučenina podává pouze v jedné z těchto alternativních forem, ale může také zahrnovat více než jednu z těchto forem v různých množstvích.

Jak jsou zde používány, výrazy "Me", "Et", "Pr, "EtOAc", "THF" a "DMF" znamenají methyl, ethyl, propyl, ethylacetát, tetrahydrofuran a dimethylformamid.

Jak je zde používán, výraz "sexuální aktivita" znamená aktivitu zahrnující sexuální buzení, při kterém si pacient přeje vyhnout se sexuální dysfunkci, jako je předčasná ejakulace. Příklady sexuální aktivity jsou sexuální styk, masturbace a podobně. Sexuální styk je výhodná sexuální aktivita.

Jak je zde používán, výraz "sexuální buzení" znamená městnání v sexuálním orgánu. Příklady sexuálních orgánů jsou penis a klitoris.

Jak je zde používán, výraz "městnání" znamená zvýšení přtoku krve do sexuálního orgánu.

06.06.02

Jak je zde používán, výraz "sexuální styk" znamená fyzickou stimulaci mezi jednotlivci, která zahrnuje genitálie alespoň jedné osoby, jako je vniknutí.

Jak je zde používán, výraz "vniknutí" znamená vsunutí nebo dobu vsunutí penisu do otvoru. Příkladem otvoru je vagina.

Jak je zde používán, výraz "selektivní inhibitor vychytávání serotoninu s rychlým nástupem" znamená lék s farmakokinetickým profilem, ve kterém T_{max} je konzistentně menší než přibližně 4 hodiny. V alternativních provedeních znamená "selektivní inhibitor vychytávání serotoninu s rychlým nástupem" lék s farmakokinetickým profilem, ve kterém T_{max} je konzistentně menší než přibližně 3 hodiny nebo konzistentně menší než přibližně 2 hodiny. Dapoxetin je příklad selektivního inhibitoru vychytávání serotoninu s rychlým nástupem.

Jak je zde používán, výraz "selektivní inhibitor vychytávání serotoninu s krátkým působením" znamená lék s farmakokinetickým profilem, ve kterém TAR je nižší než přibližně 20 hodin. V alternativních provedeních znamená "selektivní inhibitor vychytávání serotoninu s krátkým působením" lék s farmakokinetickým profilem, ve kterém TAR je nižší než přibližně 13 hodin nebo je nižší než přibližně 7 hodin.

Výraz "racemický", jak je zde používán, znamená směs (R) a (S) enantiomerů sloučeniny, kde (R) a (S) enantiomery jsou přítomny v poměru přibližně 1:1.

Výraz "v zásadě prostý jeho (R) stereoisomeru", jak je zde používán, znamená například že sloučenina obsahuje významně větší množství dapoxetinu ve srovnání s jeho (R) stereoisomerem. Ve výhodném provedení předloženého vynálezu sloučenina obsahuje alespoň přibližně 90% hmot. dapoxetinu a přibližně 10% hmot. nebo méně jeho (R) stereoisomeru. Ve výhdnějším provedení předloženého vynálezu výraz "v zásadě prostý jeho (R) stereoisomeru", jak je zde používán, znamená, že sloučenina obsahuje alespoň přibližně 95% hmot. dapoxetinu a přibližně 5% hmot. nebo méně jeho (R) stereoisomeru. V nejvýhodnějším provedení výraz "v zásadě prostý jeho (R) stereoisomeru", jak je zde používán, znamená že sloučenina obsahuje alespoň přibližně 99% hmot. dapoxetinu a přibližně 1 % nebo méně jeho (R) stereoisomeru.

Ve zcela nejvýhodnějším provedení výraz "v zásadě prostý jeho (R) stereoisomeru", jak je zde používán, znamená že sloučenina obsahuje takřka 100% hmot. dapoxetinu.

Výraz "v zásadě prostý jeho (S) stereoisomeru", jak je zde používán, znamená například že sloučenina obsahuje významně větší množství (R)-(-)-N,N-dimethyl-1-fenyl-3-(1-naftalenyloxy)-propaminu ve srovnání s jeho (S) stereoisomerem. Ve výhodném provedení předloženého vynálezu sloučenina obsahuje alespoň přibližně 90% hmot. (R)-(-)-N,N-dimethyl-1-fenyl-3-(1-naftalenyloxy)-propaminu a přibližně 10% hmot. nebo méně jeho (S) stereoisomeru. Ve výhodnějším provedení předloženého vynálezu výraz "v zásadě

prostý jeho (S) stereoisomeru", jak je zde používán, znamená že sloučenina obsahuje alespoň přibližně 95% hmot. (R)-(-)-N,N-dimethyl-1-fenyl-3-(1-naftalenyloxy)-propaminu a přibližně 5% hmot. nebo méně jeho (S) stereoisomeru. V nejvýhodnějším provedení výraz "v zásadě prostý jeho (S) stereoisomeru", jak je zde používán, znamená že sloučenina obsahuje alespoň přibližně 99% hmot. (R)-(-)-N,N-dimethyl-1-fenyl-3-(1-naftalenyloxy)-propaminu a přibližně 1% nebo méně jeho (S) stereoisomeru. Ve zcela nejvýhodnějším provedení výraz "v zásadě prostý jeho (S) stereoisomeru", jak je zde používán, znamená že sloučenina obsahuje takřka 100% hmot. (R)-(-)-N,N-dimethyl-1-fenyl-3-(1-naftalenyloxy)-propaminu.

Dapoxetin a jeho farmaceuticky přijatelné sole mohou být snadno připraveny způsoby dobře známým odbrníkům v oboru. Viz například U.S. patent č. 5,135,947, vydaný 4. srpna 1992, který je zde zahrnut jako reference. Kromě toho se pro přípravu různých užitečných meziproduktů přípravy dapoxetinu uvádí U.S. patent č. 5,292,962, vydaný 8. března, 1994, který je zde zahrnut jako reference.

Podle jednoho provedení předloženého vynálezu se může podávát selektivní inhibitor vychytávání serotoninu s rychlým nástupem nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl živočichu v kombinaci se sloučeninou, schopnou zvýšení nebo zlepšení účinku monoaminů nebo serotoninu u savce, vhodnou pro použití podle způsobů a sloučenin předloženého vynálezu. Výhodné sloučeniny zvyšující účinek monoaminů zahrnují neomezujícím způsobem amitriptylin (ELAVIL® a

VANATRIP®), amitriptylin a chlordiazepoxid (LIMBITROL®), amitriptylin a perphenazin (ETRAFON® a TRIAVIL®), amoxapin (ASENDIN®), klomipramin (ANAFRANIL®), citalopram (CELEXA®), dapoxetin, desipramin (NORPRAMIN® a PERTOFRANE®), doxepin (ADAPIN®, SINEOUAN®, XEPIN®, a ZONALON®), duloxetin, fluoxetin (PROZAC®), fluvoxamin (LUVOX®), imipramin (JANIMINE®, TOFRANIL® a TOFRANIL®), isokarboxazid (MARPLAN®), mirtazapin (REMERON®), nortriptylin (PAMELOR®), paroxetin (PAXIL®), fenelzin (NARDIL®), protriptylin (VIVACTIL®), refazodon (SERZONE®), selegilin (ALZENE®, CARBEX, DEPRENYL® a ELDEPRYL®), sertralin (ZOLOFT®), tranylcypromin (PARNATE®), trazadon (DESYREL®), trimipramin (SURMONTIL®) a venlafaxin (EFFEXOR®).

Je také zřejmé, že provedení zde uváděná pro kombinační terapii a spočívající v odděleném podávání sloučenin podle předloženého vynálezu a dodatečného terapeutického činidla, jako je jedno nebo více léčiv (např. yohimbin) pro jinou a odlišnou sexuální dysfunkci, spadá také do rozsahu předmětu předloženého vynálezu.

Různé sloučeniny uvedené výše spolu s jejich obchodními označeními jsou obecně komerčně dostupné. Zbývající sloučeniny mohou být snadno připraveny nebo získány postupy známými odborníkům ve farmaceutickém oboru. Například je odborník v oboru snadno schopen syntetizovat dapoxetin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, stejně jako jeho metabolity nebo opticky čisté stereoisomery nebo sole, podle vynálezů, jako je U.S. patent č. 5,735,947. Viz také W.J. Wheeler a kol., "A Chiral Synthesis of Dapoxetin

Hydrochloride, a Serotonin Reuptake Inhibitor, and its '4C Isotopomer,' J. Labeled Compounds Radiopharmaceuticals, 31(4):305-315 (1992).

Výrazy "kompozice" "aktivní činidlo (činidla)" a "sloučenina (sloučeniny)", jak je zde používán, každý zahrnuje

(a) kompozice pro zvýšení účinku monoaminů;

(b) kompozice pro zvýšení hladiny serotoninu u savce;

(c) kompozice, které inhibují nebo zabraňují vychytávání serotoninu v nervových zakončeních u savce; a

(d) serotoninově selektivní inhibitor nebo inhibitory vychytávání;

nebo jejich farmaceuticky přijatelné sole. Výrazy "kompozice" "aktivní činidlo (činidla)" a "sloučenina (sloučeniny)" také zahrnují jakýkoli jejich opticky čistý isomer nebo jejich farmaceuticky přijatelnou sůl, stejně tak jako jakýkoli aktivní metabolit nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl, výše uvedené sloučeniny nebo sloučenin.

Výraz "dodatečné terapeutický činidlo (činidla)", jak je zde používán, znamená použití sloučenin, které mohou být použity spolu se sloučeninami pro prevenci, léčení nebo zvládnutí sexuální dysfunkce u pacienta, který má potřebu takové terapie. Například yohimbin nebo oxid dusičný mohou být použity pro terapii erektilní dysfunkce navíc spolu se sloučeninami diskutovanými výše podle předloženého vynálezu. Další vhodná dodatečná terapeutická činidla zahrnují neomezujícím způsobem eikosanoidy, jako je

alprostadil a inhibitory fosfodiesterázy, jako je sildenafil citrát (VIAGRA®) a IC 351.

Výraz "farmaceuticky přijatelná sůl" jak je zde používán, znamená sole sloučenin zde popisovaných, které jsou v zásadě netoxické pro živé organismy. Typické farmaceuticky přijatelné sole zahrnují sole připravené reakcí sloučenin podle předloženého vynálezu s farmaceuticky přijatelnými anorganickými nebo organickými kyselinami. Takové sole jsou známy jako adiční sole kyselin. Farmaceuticky přijatelné sole také zahrnují sloučeniny, které jsou upraveny tak, ay měly T_{max} méně než přibližně 4 hodiny.

Kyseliny obvykle používané pro vytváření adičních solí kyselin jsou anorganické kyseliny jako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina jodovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná a podobně a organické kyseliny jako je kyselina p-toluensulfonová, kyselina methansulfonová, kyselina šťavelová, kyselina p-bromfenylsulfonová, kyselina uhličitá, kyselina jantarová, kyselina citronová, kyselina benzoová, kyselina octová a podobně. Příklady takových farmaceuticky přijatelných solí jsou sírany, pyrosírany, hydrogensírany, siřičitany, hydrogensiřičitany, fosforečnany, monohydrogenfosforečnany, dihydrogen-fosforečnany, metafosforečnany, pyrofosforečnany, bromidy, jodidy, octany, propionáty, dekanoáty, kapryláty, akryláty, mravenčany, hydrochloridy, dihydrochloridy, isobutyráty, kaproáty, heptanoáty, propioláty, šťavelany, malonany, jantarany, korkany, sebakáty, fumarany, maleinany, butin-

06.06.02

1,4-dioáty, hexin-1,6-dioáty, benzoáty, chlorbenzoáty, methylbenzoáty, hydroxybenzoáty, methoxybenzoáty, ftaláty, xylensulfonáty, fenylacetáty, fenylpropionáty, fenylbutyráty, citronany, mléčnany, α-hydroxybutyráty, glykoláty, vínany, methansulfonáty, propansulfonáty, naftalen-1-sulfonáty, naftalen-2-sulfonáty, mandlany a podobně. Výhodné farmaceuticky přijatelné adiční sole kyselin jsou sole vytvořené s anorganickými kyselinami jako je kyselina chlorovodíková a kyselina bromovodíková a sole vytvořené s organickými kyselinami jako je kyselina maleinová a kyselina methansulfonová.

Je zřejmé, že povaha konkrétního iontu, který vytváří sůl sloučeniny podle předloženého vynálezu, obvykle není kritická, pokud sůl jako celek je farmakologicky přijatelná a pokud tento iont nepopůjčuje soli jako celku nežádoucí vlastnosti. Je dále zřejmé, že výše uvedené sole mohou vytvářet hydráty nebo existovat ve v zásadě bezvodé podobě.

Farmaceutické kompozice používané ve způsobech podle předloženého vynálezu, které jsou sterilní, pokud je to žádoucí, zahrnují výše uvedené sloučeniny nebo jejich farmaceuticky přijatelné sole jako účinnou složku. Kompozice mohou také obsahovat farmaceuticky přijatelný nosič nebo excipient a popřípadě další terapeutické složky.

Kompozice pro použití podle předloženého vynálezu mohou zahrnovat vhodné excipienty nebo nosiče jako jsou škroby, cukry, mikrokrystalická celulóza, ředidla, granulační činidla, lubrikanty, vazebná činidla, desintegrační činidla

a podobně. Příklady takových excipientů zahrnují vodu, solný roztok, Ringerův roztok, roztok dextrózy, Hankův roztok a další vodné fyziologicky vyvážené solné roztoky. Mohou být také použita bezvodá vehikula jako jsou fixované oleje, sezamový olej, ethyloleát nebo triglyceridy. Další vhodné přípravky zahrnují suspenze obsahující činidla zlepšující viskozitu, jako je sodná sůl karboxymethylcelulózy, sorbitol nebo dextran. Excipienty mohou také obsahovat malá množství aditiv, jako jsou látky, které zlepšují isotonicitu a chemickou stabilitu. Příklady pufrů zahnují fosforečnanový pufr, hydrogenuhličitanový pufr a pufr Tris, zatímco příklady konzervaních činidel zahrnují thimerosal, o-kresol, formalin a benzylalkohol. Standardní přípravky mohou být buď kapalné injektovatelné látky nebo pevné látky, které mohou být připraveny ve vhodné kapalině do formy suspenze nebo roztoku pro injekci. Přípravky, které nejsou kapalné, tedy mohou jako excipient obsahovat dextrózu, lidský sérový albumin, konzervační činidla a podobně, do kterých může být před podáváním přidána voda nebo fyziologický roztok.

Dávkové formy zahrnují tablety, dražé, disperze, suspenze, roztoky, kapsle, oplatky, náplasti, gelové přípravky, sirupy, elixíry, gely, prášky, magma, pastilky, masti, krémy, pasty, sádrové přípravky, tekutiny, disky, čípky, nasální nebo orální spreje, aerosoly a podobně.

Vzhledem ke snadnosti jejich podávání představují tablety a kapsle nejvýhodnější orální jednotkovou dávkovou formu a v takovém případě se používají pevné farmaceutické nosiče.

06.06.02

Je-li to požadováno, tablety mohou být potahované za použití standardních vodných nebo bezvodých technik.

Kromě použití obvyklých dávkových forem uvedených výše mohou také být sloučeniny podle předloženého vynálezu podávány pro usnadnění podávání podle potřeby prostředky pro řízené uvolňování nebo podávacími zařízeními, které jsou dobře známy odborníkům v oboru, jako jsou například ty, které jsou popsány v U.S. patentech č. 3,845,770; 3,916,899; 3,536,809; 3,598,123; 4,008,719; 5,674,533; 5,059,595; 5,591,767; 5,120,548; 5,073,543; 5,639,476; 5,354,556; a 5,33,566, které jsou zde zahrnuty jako reference. Tyto farmaceutické kompozice mohou být používány pro dosažení pomalého nebo řízeného uvolňování jedné nebo více aktivních složek použitím, například, hydroxypropylmethylcelulózy, dalších polymerních matric, gelů, propustných membrán, osmotických systémů, vícevrstvých povlaků, mikročástic, liposomů, mikrokuliček, a podobně nebo jejich kombinací pro dosažení požadovaného profilu uvolňování v různých proporcích. Vhodné přípravky s řízeným uvolňováním jsou známy odborníkovi v oboru, zahrnují zde uvedené přípravky a mohou být snadno zvoleny pro použití s farmaceutickými sloučeninami pro použití ve způsobech podle předloženého vynálezu. Proto jednotlivé dávková formy vhodné pro orální podávání, jako jsou tablety, kapsle, gelové přípravky a podobně, které jsou upraveny pro řízené uvolňování účinné složky, spadají do rozsahu předmětu předloženého vynálezu. Výraz "přípravek (přípravky) pro řízené uvolňování", jak je zde používán, znamená přípravek upravený tak, aby poskytoval prodloužené

06.06.02

uvolňování účinné složky po dobu nutnou pro terapii. Například, ale bez omezení rozsahu předloženého vynálezu, přípravek pro řízené uvolňování podle předloženého vynálezu může uvolňovat účinné složky po dobu 2 až 8 hodin.

Všechny farmaceutické produkty s řízeným uvolňováním mají společný cíl zlepšení terapie s použitím daného léku ve srovnání s přípravky, které nemají řízené uvolňování. Ideálně je použití optimálně navrženého přípravku s řízeným uvolňováním při léčení způsobem podle předloženého vynálezu charakterizováno minimálním množstvím léčivé látky, která se použije pro léčení nebo kontrolu stavu v průběhu terapie. Výhody přípravků s řízeným uvolňováním podle předloženého vynálezu mohou zahrnovat následující:

1) účinek léčiva je prodloužen po dobu nutnou pro terapii;
2) snížení špičkové koncentrace účinné složky nebo složek v plasmě; a
3) zvýšení pacientovy kompliance.

Většina přípravků s řízeným uvolňováním je navržena tak, že nejprve uvolňují určité množství léčiva, které rychle umožní dosažení požadovaného terapeutického účinku a potom postupně a kontinuálně uvolňují další množství léčiva pro udržování této hladiny, nutné pro terapeutický účinek, po dobu potřebnou pro zaručení terapie podle potřeby. Pro udržování této konstantní hladiny léčiva v těle po dobu, kdy je nutná pro terapii, musí být léčivo uvolňováno z dávkové formy takovou rychlostí, která nahrazuje množství léčiva, které je metabolizováno a vylučováno z těla. Léčivo také musí být vylučováno dostatečně rychle, aby se

06.06.02

usnadnila jeo absorpce v krevním řečišti po dobu, kdy je nutné pro terapii.

Řízené uvolňování účinné složky může být stimulováno různými faktory, například pH, teplotou, enzymy, vodou nebo dalšími fyziologickými podmínkami nebo sloučeninami. Výraz "složka řízeného uvolňování", jak je zde používán, znamená sloučeninu nebo sloučeniny, mezi které neomezujícím způsobem patří polymery, polymerní matrice, gely, propustné membrány, liposomy, mikrokuličky a podobně nebo jejich kombinace, které usnadňují řízené uvolňování účinné složky podle potřeby pro terapii.

Kromě toho je zřejmé, že sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou být podávány jako rychle desintegrující nebo rozpouštějící se farmaceutické dávkové formy, které mohou být snadno připraveny odborníkem v oboru. Takové přípravky jsou užitečné například pro lidské pacienty, kteří mají potíž polknout obvyklé tablety nebo kapsle a jsou také užitečné pro sublingvální a bukální podávání léčiva.

Pozorování, vycházející ze závěrečné analýzy studie citované v příkladové části, dovolují předpovídat, že SSRI, které nemají rychlý nástup, ale připravené tak aby umožňovaly dosažení selektivity a rychlého nástupu, by měly přinášet významný přínos ve srovnání s nyní běžnými přípravky se SSRI, které nemají rychlý nástup. Proto další provedení předloženého vynálezu spočívá v podávání SSRI, které nemají rychlý nástup, jako je fluoxetin, paroxetin nebo sertralin, v přípravku s rychlým uvolňováním.

05.06.02

Například je známo, že vymrazováním sušené nebo lyofilizované dávkové formy se rychle rozpouštějí nebo desintegrují v ústech. Tyto formy sestávají z porézní matrice vodou rozpustného nebo vodou dispergovatelného nosičového materiálu, který je impregnován jednotkovou dávkou účinné sloučeniny. Tyto dávkové formy se připraví nejprve přidáním účinné sloučeniny do roztoku obsahujícího materiál nosiče a vhodné rozpouštědlo, typicky vodu. Výsledná kompozice se potom vystaví proceduře sušení vymrazováním, při které rozpouštědlo sublimuje za vysokého vakua.

Kromě toho US patent č. 4,866,046, vydaný 12. září 1989, popisuje, například, aspirinovou tabletu, která se rychle rozpouští při orálním, výhodně sublingválním, podání v ústní dutině v průběhu 2-60 vteřin. Tato tableta přináší rychlou absorpci aspirinu ze slin do krevního řečiště. Sublingvální tableta se připraví lisováním směsi škrobu (10% vlhkosti), kyseliny acetylsalicylové, ochucovadla a sladidla. Výlisky se potom melou (velikost ok síta 14-16 mesh) a rekomprimují do tablet. S aspirinem může také být použita aminokyselina pro jeho solubilizaci a účinky neutralizující chuť.

US patent č. 5,082,667, vydaný 21. ledna 1992, diskutuje tabletové dávkování rozetřené látky, které se rychle rozpouští v bukální dutině. Přípravek obsahuje porézní cementační síť vodou rozpustného, ale v ethanolu nerozpustného uhlovodíku, který obsahuje diskrétní částice

06.06.02

účinné sloučeniny, které byly pokryty triglyceridovým povlakem. Diskrétní částice se připraví suspendováním účinné složky v roztaveném triglyceridu. Diskrétní částice se smíchají s uhlovodíkem a dočasným kapalným vazebným činidlem pro vytvoření vlhké hmoty. Hmota se potom tvaruje do tablet a suší pro vytvoření tablet s rozetřenou látkou. Tento tabletový způsob užívající rozetřenou látku je však omezen na účinné sloučeniny, které nejsou citlivé na teplotu tání triglyceridu.

Farmaceutické kompozice pro použití ve způsobech podle předloženého vynálezu mohou být připraveny libovolným způsobem, známým ve farmacii, ale všechny způsoby zahrnují krok uvedení účinné složky do kontaktu s nosičem, který sestává z jedné nebo více složek. Obecně se kompozice připraví stejnoměrným důkladným promícháním účinné složky s kapalnými nosiči nebo jemně rozmělněnými pevnými nosiči nebo oběma druhy nosičů a potom, je-li to nutné, tvarováním produktu do požadovaného tvaru.

Například tableta může být připravena lisováním nebo odléváním, popřípadě s jednou nebo více dodatečných složek. Lisované tablety mohou být připraveny lisováním na vhodném stroji účinné složky v sypké formě, jako jsou prášky nebo granule, popřípadě smíchané s vazebným činidlem, lubrikantem, inertním ředidlem povrchově aktivním činidlem nebo disperzním činidlem. Odlévané tablety mohou být vyrobeny odléváním směsi práškové sloučeniny navlhčené inertím kapalným ředidlem ve vhodném zařízení.

Podávání těchto kompozic při provádění způsobů podle předloženého vynálezu může být buď současné nebo postupné, např. selektivní inhibitor vychytávání serotoninu s rychlým nástupem nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl může být podávána jako kombinace (v jednotlivé jednotkové dávce) nebo současně, ale odděleně, s jedním nebo více dodatečnými terapeutickými činidly, jako je jedno nebo více léčiv pro erektilní dysfunkci nebo nízké libido, pro prevenci, léčení nebo zvládnutí sexuální dysfunkce. Sloučeniny podle předloženého vynálezu mohou také být poskytnuty použitím postupného podávání jedné ze sloučenin diskutovaných výše a jednoho nebo více dodatečných terapeutických činidel vhodných pro prevenci, léčení nebo zvládnutí sexuální dysfunkce v libovolném pořadí. Podávání kompozic v každém z těchto způsobů může být současné, postupné nebo libovolná kombinace současného a/nebo postupného podávání.

Výrazy "podle potřeby", "způsobem podle potřeby", "prn", a "prn dávkování", jak jsou zde používány, znamenají podávání terapeuticky účinného množství selektivního inhibitoru vychytávání serotoninu s rychlým nástupem podle předloženého vynálezu v časovém intervalu dostatečném pro dosažení zlepšeného terapeutického profilu, to jest zlepšené terapie, při prevenci, léčení nebo zvládnutí sexuální dysfunkce, zatímco se nepoužívá počátečních dávek, chronického podávání a/nebo předávkování. Jak je zde používán, výraz "terapeuticky účinné množství" znamená množství selektivního inhibitoru vychytávání serotoninu s rychlým nástupem nebo jeho farmaceuticky přijatelné sole, které zaručuje terapeutický přínos při léčení, prevenci

06.06.02

nebo zvládnutí jedné nebo více sexuálních dysfunkcí nebo symptomů jedné nebo více sexuálních dysfunkcí. Výraz "sexuální dysfunkce", jak je zde používán, zahrnuje neomezujícím způsobem předčasnou ejakulaci, zpožděnou ejakulaci (muž), inhibici orgasmu (žena), nízkou sexuální žádostivost, sexuální averzi, dyspareunii a vaginismus. Sexuální dysfunkce znamená zejména předčasnou ejakulaci.

Výraz "předčasná ejakulace", jak je zde používán, znamená intravaginální latenci ejakulace menší než 2 minuty, ke které dochází při více než 50% sexuálních styků po dobu alespoň 6 předcházejících měsíců. Výraz je také v souladu s DSM IV používán v následujících významech:

(1) přetrvávající nebo rekurentní ejakulace s minimální sexuální stimulací před, v průběhu nebo krátce po vniknutí a před tím, než si ji osoba přeje, přičemž je třeba vzít do úvahy faktory, které ovlivňují dobu trvání fáze vzrušení, jako je věk, novost sexuálního partnera nebo situace a současnou frekvenci sexuální aktivity;

(2) porucha způsobuje významný stres nebo interpersonální potíže; a

(3) předčasná ejakulace není způsobována výlučně přímým účinkem jisté látky (např. abstinencí opioidů).

Jedno provedení předloženého vynálezu spočívá v prn dávkování selektivního inhibitoru vychytávání serotoninu s rychlým nástupem nebo jeho farmaceuticky přijatelné sole před sexuální aktivitou. Výhodný způsob zahrnuje prn dávkování selektivního inhibitoru vychytávání serotoninu s

rychlým nástupem v době od okamžitě před do přibližně 72 hodin před sexuální aktivitou. Výhodnější způsob zahrnuje prn dávkování v době od okamžitě před do přibližně 10 hodin před sexuální aktivitou. Výhodnější způsob zahrnuje prn dávkování v době od okamžitě před do přibližně 8 hodin před sexuální aktivitou. Nejvýhodnější způsob zahrnuje prn dávkování v době od okamžitě před do přibližně 4 hodin před sexuální aktivitou.

Odborníkovi v oboru je dobře známo, že vhodný časový interval pro účely dávkování, jak je zde diskutován, může být závislý na dalších terapeutických kompozicích, které jsou užívány pacientem. Jako neomezující příklad je možno uvést, že vhodný časový interval může být přibližně 1 až 4 hodiny před potřebou terapie, ale ne více než jednou denně.

Velikost dávky selektivního inhibitoru vychytávání serotoninu s rychlým nástupem nebo jeho farmaceuticky přijatelné sole při prn dávkování je množství vhodné pro zvládnutí poruchy nebo stavu. Tato velikost je závislá na závažnosti stavu, která má být léčen a na způsobu podávání. Dávka a frekvence podávání dávky jsou také závislé na věku, tělesné hmotnosti a odezvě individuálního pacienta. Vhodné rozmezí dávek může být snadno určeno odborníkem v oboru. Obecně je možno uvést, že celková dávka selektivního inhibitoru vychytávání serotoninu s rychlým nástupem nebo jeho farmaceuticky přijatelné sole pro zde popisované stavy je v rozmezí od přibližně 0,001 mg do přibližně 350 mg, výhodně od přibližně 0,01 mg do přibližně 200 mg, výhodněji od přibližně 0,01 mg do přibližně 120 mg a nejvýhodněji od

06.06.02

přibližně 1 mg do přibližně 80 mg, při podávání v jednotlivé nebo rozdělené dávce podle potřeby. Tato dávkování se výhodně uzpůsobí pro samostatné podávání podle potřeby samotným pacientem.

Dále se doporučuje, aby pacienti ve věku nad 65 let a pacienti s porušenou funkcí ledvin nebo jater dostávali zpočátku nižší dávky, které jsou postupně titrovány v závislosti na individuální odezvě nebo hladině v krvi. V některých případech může být nutné používat dávkování, které je mimo výše uvedené rozsahy, jak je zřejmé odborníkovi v oboru. Dále je nutné uvést, že klinickému nebo ošetřujícímu lékaři je známo jak a kdy upravit, přerušit nebo ukončit terapii v závislosti na odezvě individuálního pacienta.

Účinnost prn dávkování při provádění způsobů podle předloženého vynálezu může být testována řadou různých způsobů. Například může odborník porovnávat odezvy s podáváním a bez podávání prn dávky dapoxetinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné sole (v časovém rámci slučitelném s farmakokinetikou dapoxetinu). Vhodné odezvy pro porovnávání zahrnují například určování latence od započetí sexuální aktivity až do okamžiku ejakulace pomocí chronometru, určování počtu pánevních rázů souvisejících se sexuálním stykem, počítání počtu ejakulací, ke kterým dojde před vniknutím nebo na základě otázek nebo sérií otázek, pokládaných pacientům.

06.06.02

Účinnost způsobu využívajícího prn dávkování dapoxetinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné sole může být určena například následujícím způsobem. In vivo testování lidských subjektů může být prováděno v dvojnásobně slepé randomizované a placebem kontrolované studii bezpečnosti a účinnosti na 2 až 15 místech. Pro zajištění 128 subjektů schopných hodnocení může být přibližně 168 subjektů náhodně rozděleno do jedné ze čtyř kategorií léčení: placebo, 20 mg nebo 40 mg dapoxetinu. Studie může zahrnovat úvodní výběr, vstupní periodu 4 týdnů nebo méně, během nichž byl pokus o sexuální styk proveden alespoň čtyřikrát a periodu léčení o trvání 4 týdnů nebo méně, během nichž byl pokus o sexuální styk proveden alespoň čtyřikrát. Subjekty by měly být zdraví muži ve věku alespoň 18 roků s diagnózou předčasné ejakulace.

Subjekty by měly dostat instrukci užívat medikaci přidělenou v rámci studie (jedna dávka jsou 2 tablety buď placeba, 10 mg nebo 20 mg dapoxetinu) v průběhu 1-3 hodin před anticipovanou sexuální aktivitou. Medikace přidělená v rámci studie není užívána vícekrát než jednou denně. Subjekty mohou být v okamžiku vstupu do studie rozděleny v poměru 1:1:1 mezi placebo a 2 různé dávky dapoxetinu. Účinnost dapoxetinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné sole může být určována porovnáním ejekčních latencí naměřených na stopkách partnerkou a zaznamenaných v záznamníku událostí.

Pacientem pociťovaný přínos způsobu využívajího prn dávkování dapoxetinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné

sole může být určen například podáváním otázek týkajících se celkového uspokojení jako jsou:

"Jak doplníte následující tvrzení:

Nová dávka medikace, kterou jsem dostal při mé předchozí návštěvě, měla následující vliv na můj problém s předčasnou ejakulací:

podstatné zlepšení
zlepšení
mírné zlepšení
beze změny
mírné zhoršení
zhoršení
podstatné zhoršení".

Kromě toho the pacientem pociťovaný přínos způsobu prn dávkování dapoxetinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné sole může být určen například použitím psychometrického prostředku určování kvality života, jako je dotazník předčasné ejakulace (PEQ - premature ejaculation questionnaire).

Subjekty by měly být zdraví muži ve věku alespoň 18 roků s diagnózou předčasné ejakulace, jak ji definuje DSM IV. Subjekty, které vyhovují selekčním kritériím mohou poskytnout lékařskou historii a podstoupit psychosexuální a fyzikální vyšetření v okamžiku výběru. Účinnost dapoxetinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné sole může být určována

06.06.02

porovnáváním ejekčních latencí latencí naměřených na stopkách partnerkou a zaznamenaných v záznamníku událostí. Bezpečnost může být určována klinickou laboratorní analýzou, měřením životních funkcí a nepříznivými zkušenostmi zaznamenanými v průběhu studie. Celkové vyšetření, zahrnující rentgen hrudního koše a ECG mohou být provedeny při závěrečné návštěvě.

Každý subjekt by měl vyhovovat následujícím kritériím: předčasná ejakulace, jak je definována v DSM IV nebo intravaginální latence ejakulace do 2 minut, ke které došlo při více než 50% sexuálních styků po alespoň 6 předchozích měsíců, jak bylo pozorováno jak subjektem a jeho partnerkou/manželkou. Kritéria po předčasnou ejakulaci by měla být následující:

(1) přetrvávající nebo rekurentní ejakulace s minimální sexuální stimulací před, v průběhu nebo krátce po vniknutí a před tím, než si ji osoba přeje. Klinický pozorovatel musí vzít do úvahy faktory, které ovlivňují dobu trvání fáze vzrušení, jako je věk, novost sexuálního partnera nebo situace a současnou frekvenci sexuální aktivity;

(2) porucha způsobuje významný stres nebo interpersonální potíže; a

(3) předčasná ejakulace není způsobována výlučně přímým účinkem jisté látky (např. abstinencí opioidů).

Subjekty ve studii by měly být heterosexuální muži, ve věku alespoň 18 let ve stabilním, monogamním sexuálním vztahu po alespoň 6 měsíců. Subjekt a partnerka/manželka by měli oba souhlasit s pokusem o alespoň 4 vaginální sexuální styky

06.06.02

mezi návštěvou 1 a návštěvou 2 (přičemž mezi nimi může být méně než 4 týdny) a 4 vaginální sexuální styky mezi návštěvou 2 a návštěvou 3, návštěvou 3 a návštěvou 4 mezi a návštěvou 4 a návštěvou 5 (mezi žádnými nemůže být více než 4 týdny). Subjekt a partnerka by měli být schopni pochopit a dodržovat protokol a oba by měli pochopit a podepsat dokument o informovaném konsensu. Jestliže partnerka/ manželka má potenciál porodit děti (to jest není postmenopausální nebo chirurgicky sterilní) a subjekt není sterilní, subjekt a/nebo partnerka by měli používat akceptovatelnou formu kontroly porodnosti (kondom, orální antikoncepci). Subjekt a partnerka by měli souhlasit používat stejnou formu antikoncepce po celou dobu studie. Subjekty, které splňují některé z následujících kritérií by měly vyloučeny ze studie: jakékoli klinicky významné abnormality, historie nebo současné srdeční nebo vaskulární onemocnění, hypertenze, jaterní, ledvinové, plicní, neurologické nebo endokrinologické onemocnění, významně abnormální ECG při vstupní kontrole a historie alkoholismu nebo užívání drog v předchozích 6 měsících, pití v průměru alespoň 2 alkoholických nápojů denně, přítomnost psychiatrických poruch (např. schizofrenie, deprese), současná erektilní dysfunkce, uretritida, chronický prostatitus, pánevní chirurgický zákrok nebo trauma/zranění páteře, positivní výsledky testu povrchového antigenu hepatitidy B (HB sAg), HCV nebo viru lidské imunodeficience (HIV), je známo, že má hypersenzitivitu na dapoxetin nebo další SSRI, zůčastnil se testování léků v předchozích 30 dnech, není ochoten nebo schopen plně spolupracovat s výzkumným pracovníkem, používá léky proti hypertenzi,

guanethidin nebo reserpin nebo je důkaz libovolného zdravotního stavu, který by interferoval s předčasnou ejakulací, jako jsou subjekty, které používají libolnou medikace po dobu periody zbavení se vlivu léčiv, uvedené dále v Tabulce 1.

Tabulka 1. Medikace

Medikace/Léčení	Perioda
Běžné přípravky proti kašli a nachlazení	7 dní
Antiepileptika (např. phenytoin)	30 dní
Antispasmodika (např. proclidin)	30 dní
Barbituráty (např. fenobarbital)	30 dní
Cimetidin	30 dní
Další léky ve fázi zkoumání	30 dní
Předepsaná nebo nepředepsaná dietní medikace nebo léčení	30 dní
Sedativní antihistaminika	30 dní
Sloučeniny typu warfarinu (např. Coumadin)	30 dní
Lithium	30 dní
Selektivní inhibitory vychytávání serotoninu (SSRIs) (např. ZOLOFT, PAXIL, PROZAC)	30 dní
Tricyklická antidepresiva (např. Coxefen, Nortriptylen, Amitriptylin)	30 dní
Inhibitory oxidázy monoaminů [MAOI] (Nardil, Pamate a pod.)	30 dní
Antihypertensiva: α-blokátory; klonidin; α-methyl DOPA nebo β-blokátory	30 dní

06.06.02

Subjekty mohou být v okamžiku vstupu do studie rozděleny v poměru 1:1:1 mezi placebo a 2 různé dávky dapoxetinu. Ani výzkumník, ani subjekt by neměli znát přidělení léku.

Zkoumání tělesného stavu zahrnuje krevní tlak, srdeční tep, dýchání a tělesnou teplotu, které jsou určovány při vstupu do testu a při návštěvách 2, 3, 4 a 5. Určení krevního tlaku a srdečního tepu může být provedeno u subjektu vleže a vsedě. Orální tělesná teplota (ve stupních Fahrenheita) může být měřena jako součást každého měření tělesného stavu uvedeného výše. Laboratorní analýza standardních testů může být prováděna při vstupu do testu a při návštěvách 2, 3, 4 a 5. Pacientovi může být předán záznamník a stopky v průběhu návštěvy 1 pro zaznamenávání, kdy je medikace přidělená v rámci studie užívána, kdy došlo k pokusu o sexuální styk a jaká byla ejekční latence, definovaná jako doba, která uplyne od vniknutí do ejakulace. Pacient a partnerka mohou zaznamenávat každou událost v záznamníku. Dotazníky by měly být podávány při návštěvách 1, 2, 3, 4 a 5 ve výzkumném centru.

Subjektům může být dáno 6 dávek zkoumaného léku (to jest 12 kapslí) během návštěvy 2. Subjekty by si měly samostatně podávat medikaci, přidělenou v rámci studie, v průběhu 1-3 hodin před anticipovanou sexuální aktivitou. Lék zkoumaný ve studii by neměl být užíván více než jednou denně. Dávkování může být zaznamenáváno subjektem v záznamníku.

06.06.02

Informace o dávkování v záznamníku vedeném subjektem mohou být porovnány s množstvím zbývajícího léku při návštěvě 3.

Subjekty nemohou užívat žádnou medikaci uvedenou v tabulce kritérií vyloučení ze studie po specifikovanou dobu. Subjekty by neměly užívat žádnou novou medikaci (to jest medikaci začínající v období 30 dní před započetím studie nebo v některém okamžiku v průběhu studie) nebo přestat užívat libovolnou medikaci v průběhu této studie. Použití libovolné medikace (bez lékařského receptu, na předpis a herbální) může být zaznamenáno na průvodní stranu ve zprávě o studii, týkající se medikace.

Může být provedeno srovnání mezi absolutními hodnotami pro subjekty, kterým bylo podáváno placebo a každou skupinou, které byl podáván dapoxetin.

Může být požadováno, aby subjekty se pokusily o sexuální styk alespoň při čtyřech příležitostech po dobu maximálně 4 týdnů vstupní periody studie. Po 4 pokusech o sexuální styk by se subjekty měly vrátit na návštěvu 2. Měl by být vyhodnocen záznamník, zaznamenáno celkové uspokojení subjektu/partnerky a zpracován dotazník kvality života. Subjekty by měly být náhodně rozděleny do jednoho z 18 dávkovacích režimů placeba nebo dapoxetinu (20 nebo 40 mg prn). Po provedení 4-6 pokusů o sexuální styk v průběhu doby maximálně 4 týdnů by se subjekty měly vrátit na návštěvu 3. Měl by být vyhodnocen záznamník, zaznamenáno celkové uspokojení subjektu/partnerky a zpracován dotazník kvality života. Také by měla být rozdělena následující

06.06.02

dávka placeba nebo dapoxetinu. Po provedení 4-6 pokusů o sexuální styk v průběhu doby maximálně 4 týdnů by se subjekty měly vrátit na návštěvu 4. Tento protokol může být opakován dokud pacient nedostane postupně placebo a obě dávky dapoxetinu.

Měření "ejekční latence" a "počtu rázů před ejakulací" by mělo být zaznamenáno jako průměr 4-6 událostí zaznamenaných v záznamníku pro danou periodu ošetřování. Subjekty, které ejakulovaly před vniknutím by měly mít jako hodnotu "ejekční latence" a "počtu rázů před ejakulací" uvedenu hodnotu nula. Měření hodnot "Skóre uspokojení subjektu a partnerky (celkový dojem)" a "Dotazník ejekční (nebo sexuální) kvality života subjektu a partnerky" pro každou periodu ošetřování by měly být založeny na skóre, vyhodnoceném v průběhu návštěvy okamžitě následující po každé periodu ošetřování.

Mohou být připraveny kapsle nebo tablety, které obsahují placebo, 10 mg nebo 20 mg dapoxetinu. Sujekt by měl užít dvě kapsle nebo dvě tablety 1-3 hodiny před anticipovanou sexuální aktivitou. Další vhodné orální přípravky podle předloženého vynálezu jsou uvedeny v Tabulkách 2, 3, 4, 5, 6 a 7.

06.06.02

Tabulka 2. Orální přípravky

Složka	5 mg kapsle	10 mg kapsle	20 mg kapsle
Dapoxetin	5,0	10,0	20,0
Mikrokrystalická celulóza	90,0	90,0	90,0
Preželatiovaný škrob	100,3	97,8	82,8
Zasíťovaná karboxymethyl-celulóza	7,0	7,0	7,0
Stearan hořečnatý	0,2	0,2	0,2

Účinná složka (např. dapoxetin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl) může být prosívána a míchána s uvedenými excipienty. Směs může být plněna do dvoudílných tvrdých želatinových kapslí vhodné velikosti použitím vhodných strojových způsobů dobře známých v oboru. Viz Remington's Pharmaceutical Sciences, 16. nebo 18. vydání, každé z nich je uvedeno ve své celistvosti jako reference. Další dávky mohou být připraveny změnou hmotnosti složek nebo, je-li to nutné, změnou velikosti kapsle, tak aby pojmula potřebné množství přípravku.

06.06.02

Tabulka 3. Jednotkové dávkové formy jako lisované tablety

Složka	Tableta 2,5 mg	Tableta 5,0 mg	Tableta 20 mg
Dapoxetin	2,5	5,0	20,0
Mikrokrystalická celulóza	90,0	90,0	90,0
Preželatiovaný škrob	100,3	97,8	82,8
Zasíťovaná karboxymethyl-celulóza	7,0	7,0	7,0
Stearan hořečnatý	0,2	0,2	0,2

Účinná složka (např. dapoxetin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl) mohou být prosívány přes vhodné síto a smíchány s excipienty, dokud není dosaženo homogenní směsi. Suchá směs může být tříděna a smíchána se stearanem hořečnatým. Vzniklá prášková směs potom může být lisována do tablet požadovaného tvaru a velikosti. Tablety s jiným obsahem účinné složky mohou být připraveny změnou poměru účinné složky k excipientu nebo excipientům nebo změnou hmotnosti tablety.

06.06.02

Tabulka 4. Tablety

Přípravek	Množství na jednu tabletu v mg		
	A	B	C
Účinná složka:	5,0	10,0	,25,0
Dapoxetin			
Laktóza BP	62,0	107,0	137,0
Škrob BP	20,0	20,0	25,0
Mikrokrystalická celulóza	10,0	10,0	10,0
Hydrogenovaný rostlinný olej	1,5	1,5	1,5
Polyvinylpyrrolidinon	1,5	1,5	1,5
Hmotnost po lisování	100,0	150,0	200,0

Účinná složka (např. dapoxetin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl) mohou být prosívány přes vhodné síto a smíchány s laktózou, dokud není dosaženo homogenní směsi. Přidá se vhodný objem vody a prášek se granuluje. Po sušení se potom granule třídí a smíchají s zbývajícími excipienty. Výsledné granule se potom lisují do tablet požadované velikosti. Tablety s jiným obsahem účinné složky mohou být připraveny změnou poměru obsahu účinné složky k množství excipientu nebo excipientů nebo změnou hmotnosti po lisování.

06.06.02

Tabulka 5. Tablety

Přípravek	Množství na jednu tabletu v mg		
	A	B	C
Účinná složka: Dapoxetin	5,0	10,0	25,0
Laktóza BP	48,5	93,5	83,5
Škrob BP	30,0	30,0	60,0
Preželatinovaný kukuřičný škrob BP	15,0	15,0	15,0
Stearan hořečnatý BP	1,5	1,5	1,5
Hmotnost po lisování	100,0	150,0	540,0

Účinná složka (např. dapoxetin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl) může být prosívána přes vhodné síto a smíchána s laktózou, škrobem a preželatinovaným kukuřičným škrobem, dokud není dosaženo homogenní směsi. Přidá se vhodný objem vody a prášek se granuluje. Po sušení se potom granule třídí a smíchají se zbývajícími excipienty. Výsledné granule se potom lisují do tablet požadované velikosti. Tablety s jiným obsahem účinné složky mohou být připraveny změnou poměru obsahu účinné složky k množství excipientu nebo excipientů nebo hmotnost po lisování.

06.06.02

Tabulka 6. Tablety

Přípravek	Množství na jednu tabletu v mg		
	A	B	C
Účinná složka: (R)-(-)-N,N-dimethyl-1-fenyl-3-(1-naftalenyloxy)-propanamin	5,0	10,0	25,0
Laktóza BP	48,5	43,5	78,5
Škrob BP	30,0	30,0	30,0
Preželatinovaný kukuřičný škrob BP	15,0	15,0	15,0
Stearan hořečnatý BP	1,5	1,5	1,5
Hmotnost po lisování	100,0	100,0	100,0

Účinná složka, (R)-(-)-N,N-dimethyl-1-fenyl-3-(1-naftalenyloxy)-propanamin, může být prosívána přes vhodné síto a smíchána s laktózou, škrobem a preželatinovaným kukuřičným škrobem, dokud není dosaženo homogenní směsi. Přidá se vhodný objem vody a prášek se granuluje. Po sušení se granule třídí a smíchají se zbývajícími excipienty. Výsledný granule se potom lisují do tablet požadované velikosti. Tablety s jiným obsahem účinné složky mohou být připraveny změnou poměru obsahu účinné složky k množství excipientu nebo excipientů nebo hmotnosti po lisování.

06.06.02

Tabulka 7. Kompozice kapslí s obsahem placeba, 10 mg dapoxetinu, 20 mg dapoxetinu a 30 mg dapoxetinu.

Složka	Placebo	10 mg	20 mg	30 mg
	Kapsle	Kapsle	Kapsle	Kapsle
Dapoxetin HCl (mg)	NA	11,351	22,702	34,053
Preželatinovaný škrob NF (Škrob 1500) (mg)	223,31	211,959	200,608	189,257
Dimethicon, NF (mg) (Dow Coming 360 Medical Fluid, 350 cs)	1,69	1,69	1,69	1,69
Celková hmotnost obsahu na jednu kapsli (mg)	225	225	225	225

* Množství HCl soli dapoxetinu jsou ekvivalentní odpovídajícím množstvím (10 mg, 20 mg a 30 mg) volné báze, dapoxetinu.

Tabulka 7 popisuje dodatečné přípravky s obsahem placeba a kapslí s obsahem 10 mg, 20 mg a 30 mg dapoxetinu. HCl sůl dapoxetinu se smíchá s excipienty uvedenými v Tabulce 7 za podmínek a použitím způsobů dobře známých v oboru. Směs se potom plní do tvrdých želatinových kapslí vhodné velikosti použitím vhodných strojových způsobů, které jsou dobře známy v oboru.

06.06.02

Lékař provádějící studii může dát subjektu 12 kapslí studovaného léku při každé návštěvě, počínaje návštěvou 2 a konče návštěvou 4. Dvanáct kapslí by měla být dostatečná zásoba pro uvažované 4 pokusy o sexuální styk (8 kapslí) plus 2 plánované, ale potom neprovedené pokusy (4 "extra" kapsle). Při každé následující návštěvě by subjekty měly vrátit nepoužitou medikaci, přidělenou v rámci studie z předchozí periody ošetřování a měly by obdržet dalších 12 kapslí (obsahujících jiné dávkování něž v předcházející periodě studie) studovaného léku. Subjektu by měla být povolena maximálně jedna dávka (dvě kapsle) denně. Podávání léku by subjekt měl zaznamenávat v záznamníku. Lékař provádějící studii by měl provádět rozdělování a vést záznam všech přípravků vydaných v průběhu testu a měl by porovnávat množství medikace, přidělené v rámci studie a vrácené při následující návštěvě, se záznamem v záznamníku subjektu. Jakékoli nepoužité testované přípravky by měly být navráceny sponzorovi na konci studie.

Po ukončení první periody ošetřování může být pacient převeden na jinou dávku studovaného léčiva (placebo, 20 mg nebo 40 mg dapoxetinu). Po ukončení druhé periody ošetřování může být pacient převeden na závěrečnou dávku studovaného léčiva (placebo, 20 mg nebo 40 mg dapoxetinu).

Pro poskytnutí účinné dávky dapoxetinu při provádění způsobu podle předloženého vynálezu savci může být použit libovolný vhodný způsob podávání. Například může být použita cesta orální, rektální, parenterální, epikutánní, transdermální, subkutánní, intramuskulární, intranasální,

06.06.02

sublingválni, bukální, intradurální, intraokulární, intrarespiratorní nebo nasální inhalace a podobně. Orální podávání je obecně výhodné vzhledem k snadnosti podávání, ozvláště při použití terapie, kterou si savec podává sám.

Jak jsou zde používány, výrazy "studovaný lék" nebo "studované léčivo" označují buď dávku placeba nebo dávku 20 mg dapoxetinu nebo dávku 40 mg dapoxetinu.

Příklady provedení vynálezu

Výsledky interim analýzy randomizovaného dvojitě slepého trojnásobného hodnocení dvou prn dávek dapoxetinu (20 mg a 40 mg) při léčení předčasné ejakulace (která je dále označována jako "PE") jsou uvedeny v tabulkách 8a a 8b. Každému pacientovi je určeno 4 až 6 podání každé ze 3 studovaných dávek v náhodném pořadí v průběhu 3 period o délce nejvýše 4 týdny každá. Interim analýza dat byla prováděna po ukončení první periody ošetřování.

Studie zahrnovala 155 mužů ve věku od 19 do 60 roků, kterým byla diagnostikována PE, jak je definována v DSM IV. Všichni pacienti žili ve stabilním monogamním sexuálním vztahu o trvání alespoň 6 měsíců a byla u nich zaznamenána historie intravaginální ejekční latence (dále označovaná jako "EL") méně než 2 minuty ve více než polovině jejich sexuálních styků. Historie významného kardiovaskulárního onemocnění nebo psychiatrické poruchy, nekontrolované

06.06.02

hypertenze, erektilní dysfunkce a užívání návykových látek byly kritérii pro vyloučení z testů.

V průběhu vstupní periody (maximálně 4 týdny) byli pacienti vyzváni zaznamenat ejekční latenci minimálně čtyřikrát. Latence byla definována jako délka časového intervalu, jak byl naměřen pacientovou partnerkou pomocí stopek, od vaginálního vniknutí do ejakulace. Po ukončení vstupní periody byli pacienti náhodně rozděleni pro ošetřování buď 20 mg nebo 40 mg dapoxetinu nebo placebem. Medikace přidělená v rámci studie byla určená k polknutí 1 až 3 hodiny před plánovaným sexuálním stykem. Doba, kdy byl užit studovaný lék a doba, kdy došlo k sexuálnímu styku, byly zaznamenány v záznamníku. Pacientům byla dána instrukce pokusit se o sexuální styk alespoň čtyřikrát v průběhu periody 4 týdnů ošetřování a byla jim vydána dostatečná zásoba medikace pro provedení 6 pokusů o sexuální styk. Výsledek každého pokusu o sexuální styk (úspěch vniknutí a EL) byly uváděny v záznamníku, vedeném pacientem a jeho partnerkou. Pacienti se vrátili na kliniku provádšjící studii na následnou návštěvu po ukončení 4 až 6 pokusů o sexuální styk. Při návštěvách 4, 5, a 6 byli pacienti požádání o zodpovězení otázek týkajících se celkového uspokojení a o vyplnění PEQ.

Z 155 náhodně rozdělených pacientů ukončilo 145 periodu ošetřování. 54 pacientů bylo náhodně přiděleno do skupiny užívající placebo, zatímco 56 a 45 obdrželo 20 mg respektive 40 mg dapoxetinu. Ačkoli pacienti byli náhodně rozděleni do sekvencí ošetřování v blocích po šesti,

06.06.02

nerovnováha v počtu pacientů náhodně přidělených do každé skupiny byla způsobena náhodným přidělováním dávky 40 mg uvnitř bloků. Celkové množství pacientů s úmyslem provádět léčení zahrnovalo 143 pacientů, pro které byla určena výchozí a následná data pro analýzu. Analýza EL byla prováděna u 138 pacientů, pro které byla k dispozici data o výchozí latenci a latenci po alespoň jedné události po medikaci. Procento pacientů s daty dostatečnými pro zahrnutí do analýzy EL bylo nižší ve skupině 40 mg než v ktrékoli z ostatních dvou skupin. Tento rozdíl je možno spíše přičíst menší velikosti skupiny 40 mg, takže každý pacient představoval větší procento cekového počtu, než velikosti dávky, která byla podávána.

Pacienti ve všech třech skupinách se pokusili o sexuální styk po požití studovaného léku v průměru 4,4-krát. Střední počáteční ejekční latence (průměr všech zaznamenaných EL v průběhu čtyřtýdenní vstupní periody) byla o 18 vteřin delší ve skupině placeba než v kterékoli ze skupin s dapoxetinem.

Pacient s hodnotitelnou EL byl takový, pro kterého byla k dispozici výchozí hodnota EL a následné hodnoty latence. Stojí za povšimnutí, že 22,5%, 16,0% a 13,5% pacientů s hodnotitelnou EL ve skupinách placeba, 20 mg dapoxetinu a 40 mg dapoxetinu mělo výchozí EL nad 2 minuty, přičemž někteří udávali střední hodnotu až 7 minut.

Tabulky 8a a 8b poskytují celkový přehled ejekčních latencí v minutách a to jak výchozích, tak i následných hodnot.

06.06.02

Tabulka 8a. Základní úroveň 4-6 pokusů o sexuální styk na vstupu do studie

	Placebo	Dapoxetin 20 mg	Dapoxetin 40 mg	Dapoxetin 20 a 40 mg
N	51 pacientů	50 pacientů	37 pacientů	87 pacientů
Průměr±odchylka (minut)	1,6±1,09	1,3±0,91	1,3±1,24	1,3±1,06
Rozmezí (minut)	0,2-5,6	0,1-4,2	0,0-7,0	0-7,0

Tabulka 8b. Pokračování - 4-6 pokusů o sexuální styk při léčení

	Placebo	Dapoxetin 20 mg	Dapoxetin 40 mg	Dapoxetin 20 a 40 mg
N	51 pacientů	50 pacientů	37 pacientů	87 pacientů
Průměr±odchylka (minut)	2,0 ± 1,48	2,3 ± 2,26	2,3 ± 2,19	2,3 ±2,22
LS střed (minut)	1,74	2,41	2,52	NA
Rozmezí (minut)	0,2-7,6.	0,1 -11,4	0,0-9,8	0,0-11,4
P hodnota v. placebo	NA	0,0340	0,0228	0,0103

*NA znamená "není aplikovatelné" (not applicable).

**LS znamená použití metody "nejmenších čtverců" (least squares) a představuje střední hodnotu s přihlédnutím k rozdílům ve výchozích hodnotách a velikosti vzorků.

06.06.02

Jak je uvedeno výše v tabulce 8b, střední ejekční latence pro všechny sexuální styky, které následovaly po požití dapoxetinu, se zvýšily o jednu minutu v obou skupinách 20 mg a 40 mg dapoxetinu, zatímco EL se zvýšila pouze o 24 vteřin ve skupině placeba. Pokud byla data upravena na velikost vzorku a výchozí hodnoty v jednotlivých skupinách, pak LS znamená 1,74 minut pro placebo, 2,41 pro ošetření pomocí 20 mg dapoxetinu a 2,52 pro ošetření pomocí 40 mg dapoxetinu. Procento pacientů, kteří dosáhli zvýšení EL o alespoň jednu minutu bylo vyšší ve skupinách 20 mg (22%) a 40 mg (24%) dapoxetinu než ve skupině placeba (14%).

Různé modifikace předloženého vynálezu nad rámec provední popsaných výše jsou zřejmé odborníkovi v oboru z výše vedeného popisu. Takové modifikace také spadají do rozsahu předmětu následujících patentových nároků. Výše popsaný vynález zahrnuje všechny informace, o kterých se předpokládá, že jsou podstatné pro odborníka v oboru k tomu, aby mohl provádět nárokované způsoby podle předloženého vynálezu. Citované patenty nebo publikace mohou poskytovat další užitečnou informaci a proto jsou tyto citované materiály zahrnuty zde jako reference.

Výsledky závěrečné analýzy v náhodném dvojnásobně slepém trojitém křížovém hodnocení dvou prn dávek dapoxetinu (20 mg a 40 mg) při léčení předčasné ejakulace jsou uvedeny v následujících tabulkách. Závěrečná analýza dat byla prováděna po ukončení všech tří period ošetřování.

06.06.02

Tabulka 9. Ejekční latence v minutách pro všechny pacienty.

	Placebo (LS průměr)	Dapoxetin 20 mg (LS průměr)	Dapoxetin 40 mg (LS průměr)
Ejekční latence (minut)	2,26	2,78	3,19
p-hodnota v. placebo pro ejekční latenci		0,0470	0,0004
Změna v latenci (minut)	0,92	1,43	1,86
p-hodnota v. placebo pro změnu latence		0,0524	0,0004

Tabulka 10a. Ejekční latence pro pacienty s výchozí hodnotou menší než jedna minuta.

	Placebo (LS průměr)	Dapoxetin 20 mg (LS průměr)	Dapoxetin 40 mg (LS průměr)
Ejekční latence (minut)	1,1	1,2	1,7
p-hodnota v. placebo pro ejekční latenci			0,009
Změna latence (minut)	0,5	0,6	1,3
p- hodnota v. placebo pro změnu latence			0,008

06.06.02

Tabulka 10b. Celkové uspokojení u pacientů s výchozí hodnotou menší než jedna minuta.

	Placebo	Dapoxetin 20 mg	Dapoxetin 40 mg	p-hodnota
lepší/mnohem lepší	4%	13%	24%	<0,001
≥ mírně lepší	16%	38%	46%	<0,001

Tabulka 11a. Ejekční latence u pacientů s výchozí hodnotou menší než dvě minuty.

	Placebo (LS průměr)	Dapoxetin 20 mg (LS průměr)	Dapoxetin 40 mg (LS průměr)
Ejekční latence (minut)	1,7	2,4	2,5
p-hodnota v. placebo pro ejekční latenci			0,003
Změna latence (minut)	0,8	1,4	1,5
p-hodnota v. placebo pro změnu latence			0,003

06.06.02

Tabulka 11b. Celkové uspokojení u pacientů s výchozí hodnotou menší než dvě minuty.

	Placebo	Dapoxetin 20 mg	Dapoxetin 40 mg	p-hodnota
lepší/ mnohem lepší	7%	23%	29%	<0,001
≥ mírně lepší	28%	50%	50%	<0,001

Tabulka 12 ukazuje, že dapoxetin může účinně a neočekávaně léčit předčasnou ejakulaci v první dávce, podávané pacientovi. Není proto požadována počáteční perioda při léčení předčasné ejakulace s dapoxetinem při účinném PRN dávkování.

Tabulka 12. Ejekční latence zaznamenaná po podání jednoduché dávky.

	Placebo (LS průměr)	Dapoxetin 20 mg (LS průměr)	Dapoxetin 40 mg (LS průměr)
Ejekční latence (minut)	1,54±0,24	2,37±0,24	1,98±10,27
p-hodnota v. placebo pro ejekční latenci		0,015	0,219

* p-hodnota pro spojené dávky dapoxetinu vs. placebo = 0,038

06.06.02

Tabulka 13a. Latence ejakulace pro "těžké" pacienty.

	Základní úroveň	Placebo (LS průměr)	Dapoxetin 20 mg (LS průměr)	Dapoxetin 40 mg (LS průměr)
Ejekční latence (minut)	1,23	2,10	2,60	3,09
p-hodnota, placebo vs 40 mg				<0,0028
Změna latence (minut)		0,92	1,42	1,93
p-hodnota, placebo vs 40 mg		-		<0,0026

Tabulka 13b. Celkové uspokojení pro "těžké" pacienty.

	Placebo	Dapoxetin 20 mg	Dapoxetin 40 mg	p-hodnota
lepší/ mnohem lepší	7,3%	17,2%	25,5%	<0,0001
≥ mírně lepší	31,0%	48,5%	54,1%	<0,0001

06.06.02

Tabulka 14a. Ejekční latence pro "středně těžké" pacienty

	Výchozí hodnota	Placebo (LS průměr)	Dapoxetin 20 mg (LS průměr)	Dapoxetin 40 mg (LS průměr)
Ejekční latence (minut)	1,68	2,10	2,64	2,93
p-hodnota, placebo vs 40 mg				<0,0405
Změna latence (minut)		0,45	0,94	1,27
p-hodnota, placebo vs 40 mg				<0,0516

Tabulka 14b. Celkové uspokojení pro "středně těžké" pacienty.

	Placebo	Dapoxetin 20 mg	Dapoxetin 40 mg	p-hodnota
lepší/ mnohem lepší	13,4%	34,4%	50%	<0,0076
≥ mírně lepší	30,1 %	51,6%	66,7%	<0,0076

06.06.02

Tabulka 15a. Ejekční latence pro pacienty s výchozí hodnotou ≥ dvě minuty.

	Základní hodnota	Placebo (LS průměr)	Dapoxetin 40 mg (LS průměr)
Ejekční latence (minut)	3,19	5,24	6,59
p-hodnota, placebo vs 40 mg			0,18
Změna latence (minut)		2,12	3,43
p-hodnota, placebo vs 40 mg			0,19

Tabulka 15b. Celkové uspokojení u pacientů s výchozí hodnotou ≥ dvě minuty.

	Placebo	Dapoxetin 40 mg	p-hodnota
lepší/mnohem lepší	13%	39,1%	0,09
≥ mírně lepší	43,4%	65,2%	0,09

06.06.02

Tabulka 16a. Ejekční latence pro pacienty s výchozí hodnotou ≥ jedna minuta.

	Základní hodnota	Placebo (LS průměr)	Dapoxetin 40 mg (LS průměr)
Ejekční latence (minut)	1,90	3,16	4,24
p-hodnota, placebo vs 40 mg			0,01
Změna latence (minut)		1,32	2,40
p-hodnota, placebo vs 40 mg			0,01

Tabulka 16b. Celkové uspokojení pro pacienty s výchozí hodnotou ≥ jedna minuta.

	Placebo	Dapoxetin 40 mg	p-hodnota
lepší/ mnohem lepší	11,7%	36,4%	<0,001
≥ mírně lepší	40,6%	65,0%	<0,001

Zastupuje:

dr. O. Švorčík

JUDr. Otakar Švorčík
Advokát
120 00 Praha 2

Upravená strana.

PV 2002 - 484

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Použití selektivního inhibitoru vychytávání serotoninu s rychlým nástupem nebo jeho farmaceuticky přijatelné sole, pro výrobu léčiva pro léčení nebo zvládnutí sexuální dysfunkce u savce, kde léčivo je uzpůsobeno pro podávání způsobem podle potřeby.

2. Použití podle nároku 1, kde selektivní inhibitor vychytávání serotoninu s rychlým nástupem má krátké působení.

3. Použití podle kteréhokoli z nároků 1 nebo 2, kde selektivní inhibitor vychytávání serotoninu s rychlým nástupem je dapoxetin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

4. Použití podle libovolného z nároků 1-3, kde savec je muž.

5. Použití podle libovolného z nároků 1-4, kde sexuální dysfunkce je zvolena ze souboru, zahrnujícího předčasnou ejakulaci, opožděnou ejakulaci, nízkou sexuální žádostivost, sexuální averzi nebo inhibici orgasmu.

6. Použití podle nároku 5, kde sexuální dysfunkce je předčasná ejakulace.

Upravená strana

7. Použití podle libovolného z nároků 1-6, kde léčivo je uzpůsobeno pro podávání od okamžitě před do přibližně 12 hodin před sexuální aktivitou.

8. Použití podle libovolného z nároků 1-6, kde léčivo je uzpůsobeno pro podávání od okamžitě před do přibližně 8 hodin před sexuální aktivitou.

9. Použití podle libovolného z nároků 1-6, kde léčivo je uzpůsobeno pro podávání od okamžitě před do přibližně 4 hodin před sexuální aktivitou.

10. Použití podle libovolného z nároků 1-6, kde léčivo je uzpůsobeno pro podávání od okamžitě před do přibližně 3 hodin před sexuální aktivitou.

11. Použití podle libovolného z nároků 1-6, kde léčivo je uzpůsobeno pro podávání okamžitě před sexuální aktivitou.

12. Použití podle libovolného z nároků 1-11, kde léčivo je v dávkové formě upravené pro poskytnutí od přibližně 0,001 mg do přibližně 350 mg selektivního inhibitoru vychytávání serotoninu s rychlým nástupem na jedno podání.

13. Použití podle libovolného z nároků 1-11, kde léčivo je v dávkové formě upravené pro poskytnutí od přibližně 0,01 mg do přibližně 200 mg selektivního inhibitoru vychytávání serotoninu s rychlým nástupem na jedno podání.

Upravená strana

14. Použití podle libovolného z nároků 1-11, kde léčivo je v dávkové formě upravené pro poskytnutí od přibližně 0,1 mg do přibližně 120 mg selektivního inhibitoru vychytávání serotoninu s rychlým nástupem na jedno podání.

15. Použití podle libovolného z nároků 1-15, kde léčivo je v dávkové formě pro orální podávání.

16. Použití podle nároku 15, kde léčivo je v orální pevné dávkové formě.

17. Použití podle nároku 14, kde léčivo je ve formě přípravku s rychlým uvolňováním.

18. Použití dapoxetinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné sole pro výrobu léčiva pro léčení nebo zvládnutí předčasné ejakulace u muže, kde léčivo je uzpůsobeno pro podávání způsobem podle potřeby v dávkové formě, která poskytuje od přibližně 0,01 mg do přibližně 200 mg dapoxetinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné sole na jedno podání a je upravena pro podávání od okamžitě před do přibližně 8 hodin před sexuální aktivitou.

19. Použití podle nároku 18, kde léčivo je uzpůsobeno pro podávání od okamžitě před do přibližně 4 hodin před sexuální aktivitou.

20. Použití podle nároku 18, kde léčivo je uzpůsobeno pro podávání od okamžitě před do přibližně 3 hodin před sexuální aktivitou.

Upravená strana

21. Použití podle nároku 18, kde léčivo je uzpůsobeno pro podávání okamžitě před sexuální aktivitou.

22. Použití podle libovolného z nároků 1-21, kde léčivo dále obsahuje terapeuticky účinné množství dodatečného terapeutického činidla pro léčení nebo zvládnutí druhé, odlišné sexuální dysfunkce.

23. Výrobek, obsahující obalový materiál a farmaceutické činidlo, obsažené v uvedeném obalovém materiálu, ***vyznačující se tím***, že uvedené farmaceutické činidlo je účinné pro léčení předčasné ejakulace u muže a kde uvedený obalový materiál nese nápis, uvádějící, že uvedené farmaceutické činidlo může být použito pro léčení předčasné ejakulace u muže způsobem podle potřeby před sexuální aktivitou a kde uvedené farmaceutické činidlo obsahuje selektivní inhibitor vychytávání serotoninu s rychlým nástupem nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl.

24. Výrobek obsahující obalový materiál a farmaceutické činidlo, obsažené v uvedeném obalovém materiálu, ***vyznačující se tím***, že uvedené farmaceutické činidlo je účinné pro léčení předčasné ejakulace u muže a uvedený obalový materiál nese nápis, uvádějící, že uvedené farmaceutické činidlo může být použito pro léčení předčasné ejakulace u muže způsobem podle potřeby před sexuální aktivitou a kde uvedené farmaceutické činidlo obsahuje dapoxetin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl.

Upravená strana

25. Výrobek podle nároku 24, ***vyznačující se tím***, že nápis uvádí, že dapoxetin je určen pro podávání od přibližně okamžitě před do přibližně 4 hodin před sexuální aktivitou.

26. Výrobek podle nároku 24, ***vyznačující se tím***, že nápis uvádí, že dapoxetin je určen pro podávání od okamžitě před do přibližně 3 hodin před sexuální aktivitou.

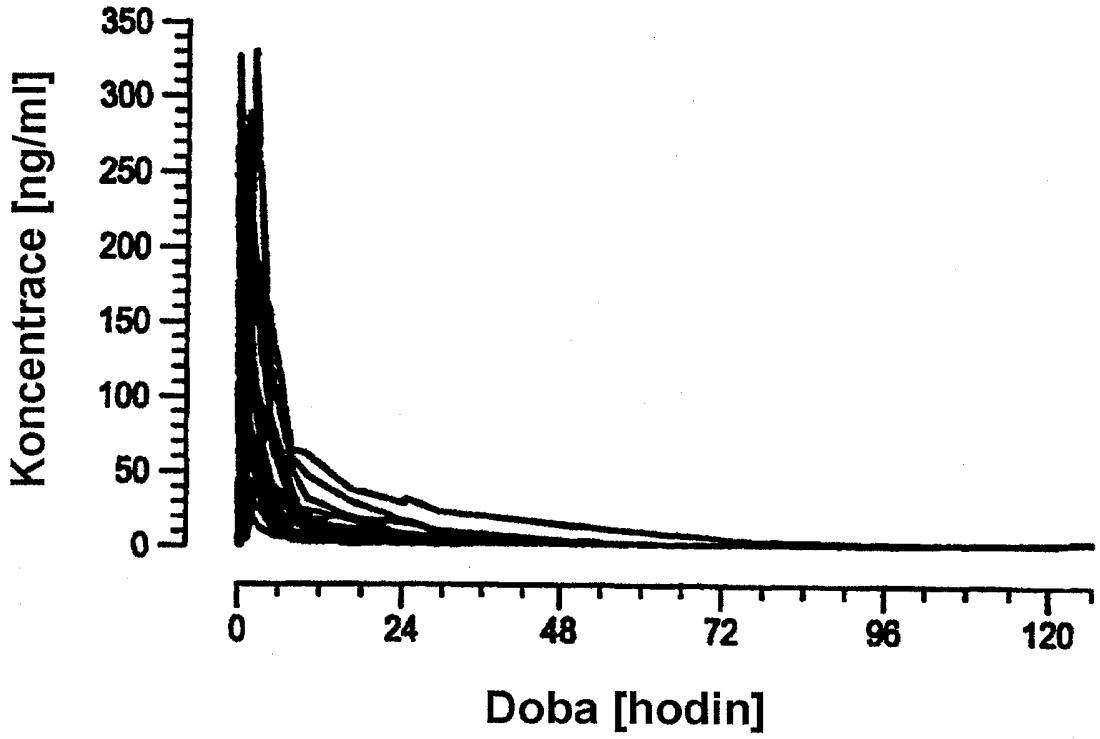
27. Výrobek podle nároku 24 ***vyznačující se tím***, že nápis uvádí, že dapoxetin je určen pro podávání okamžitě před sexuální aktivitou.

Zastupuje:

dr. O. Švorčík

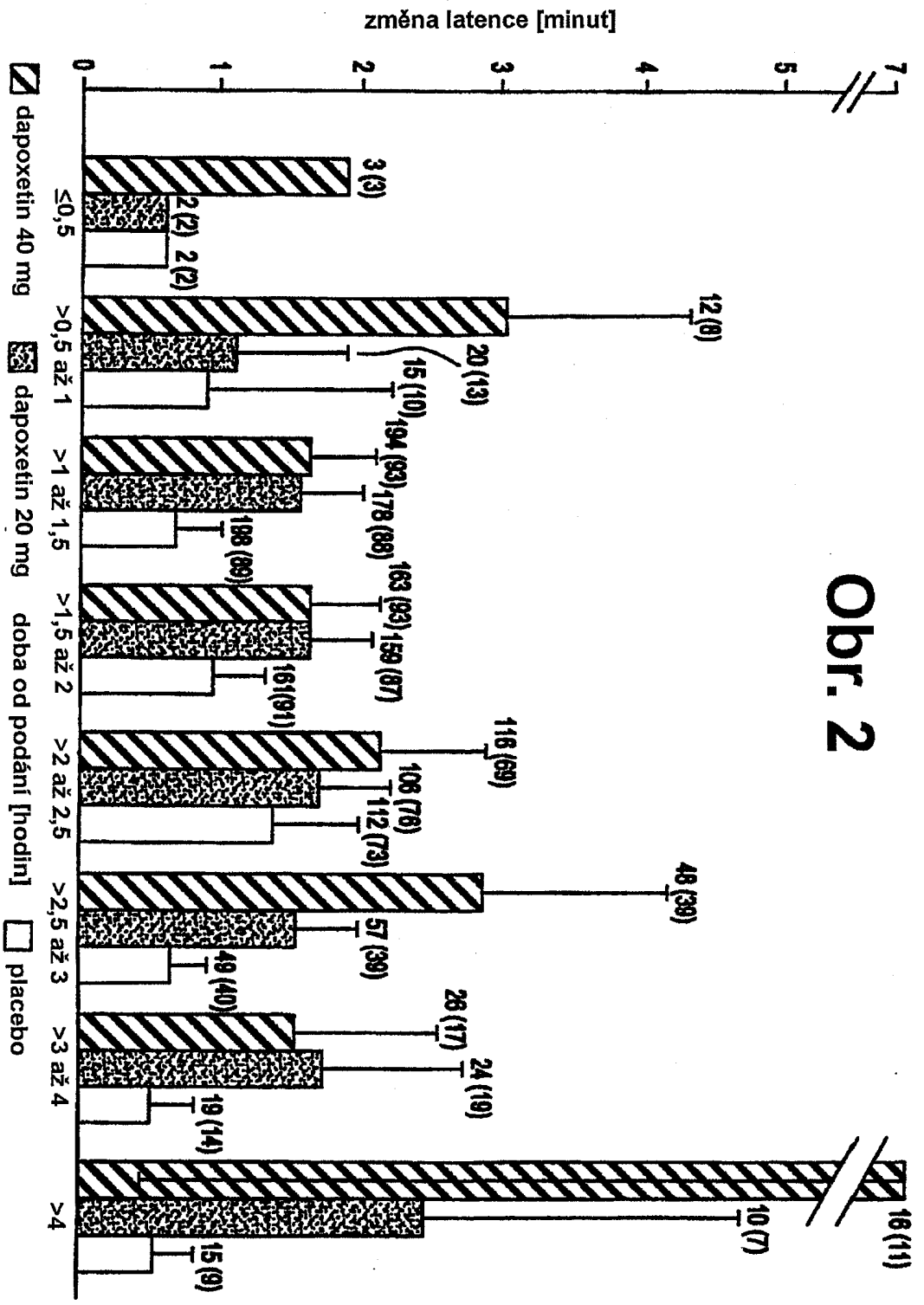
06.06.02
PV 2002 - 784

Obr. 1



06.06.02

PV 2002 - 784



Obr. 2