PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:
2000 - 4653

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.[7]:
A 61 K 31/485
A 61 K 31/44
A 61 K 31/47
A 61 P 15/10

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **22.06.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **22.06.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/102406**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.07.2001**
(Věstník č. 7/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/US99/14053**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/66916**

(71) Přihlašovatel:
PENTECH PHARMACEUTICALS, INC., Buffalo Grove, IL, US;

(72) Původce:
El-Rashidy Ragab, Deerfield, IL, US;
Ronsen Bruce, River Forest, IL, US;

(74) Zástupce:
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4, 14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Apomorfin a antiemetikum pro použití při léčení, směs apomorfinu a antiemetika a léková forma

(57) Anotace:

Psychogenní impotence může být odstraněna v podstatě bez nežádoucích postranních efektů podáním apomorfinu a antiemetika v takovém množství, které podstatně potlačí nežádoucí příznaky nevolnosti spojené s požitím apomorfinu.

CZ 2000 - 4653 A3

20.04.01 2000-4653

APOMORFIN A ANTIEMETIKUM PRO POUŽITÍ PŘI LÉČENÍ, SMĚS APOMORFINU A ANTIEMETIKA A LÉKOVÁ FORMA

OBLAST TECHNIKY

Navrhovaný vynález popisuje lékové formy a způsoby pro odstranění poruch erektivity u psychogenních pacientů mužského pohlaví. Dále navrhovaný vynález popisuje diagnózu poruch funkcí erektivity. Konkrétně, tento vynález popisuje použití prostředků obsahujících apomorfin pro odstranění poruch erektivity u psychogenních pacientů a pro diagnostické účely.

DOSAVADNÍ STAV TECHNIKY

Běžná erekce je výsledkem koordinovaných vaskulárních procesů probíhajících v penisu. Tyto procesy jsou obvykle spuštěny nervovým podnětem a jedná se zejména o rozšíření cév, relaxaci hladkého svalstva penisu a cév které penis zásobují krví. Zvýšený přívod krve způsobí zvětšení části označované jako „corpora cavernosa". Odtok krve žilami je tímto zvětšením brzděn, čímž je dosaženo zvýšeného tlaku krve v penisu, který je nezbytný pro dosažení potřebné pevnosti. Svaly v perineu také přispívají k udržování pevnosti penisu. Ztopoření může být dosaženo prostřednictvím centrálního nervového systému pomocí sexuálních myšlenek a fantazií a projeví se lokálně pomocí reflexivních mechanismů. Tyto erektivní mechanismy jsou v podstatě shodné s mechanismy zajišťujícími u žen ztopoření klitorisu.

Impotence nebo poruchy erektivity u mužů jsou definovány jako neschopnost dosáhnout dostatečné erekce potřebné k uskutečnění pohlavního styku. Impotence může být způsobena psychologickými problémy (psychogenní), fyziologickými abnormalitami obecně (orgánová), neurologickými poruchami (neurogenní), hormonálními poruchami (endokrinní) nebo jejich kombinací.

Tento popis však není dostatečně přesný. Dodnes neexistuje standartní postup pro diagnostiku nebo léčbu. Jak je nadále používán, termín „psychogenní impotence" je definován jako funkční impotence bez zřejmé orgánové poruchy. Může být charakterizována schopností dosáhnout erekce jako reakce na některé stimuly (např. masturbace, spontánní noční erekce, videoerotika atd.), ale na jiné ne (např. partnerský, nebo manželský sex).

Pro léčení impotence byly již dříve používány různé techniky za použití různých zařízení, např. turniketů (viz U.S. patent 2 818 855). V některých případech byly dokonce použity penisové implantáty, jako jsou ohýbací nebo pevné výztuhy a nafukovací, pružinou napínané nebo hydraulické modely. Podávání léků ovlivňujících erekci, je zmíněno v US patentu 4 127 118 od

LaTorre. Tento patent popisuje způsob léčby mužské impotence, pomocí injekce příslušného vasodilatátoru do penisu, většinou se jedná o blokátory adrenalinu nebo látky vedoucí k uvolnění hladkého svalstva a tím posilující erekci. Dnes už je dokonce popsáno použití masti pro léčbu impotence (US patent 4 801 587). Tato mast se skládá z vasodilatátorů papaverinu, hydralazinu, nitroprusidu sodného, fenoxybenzaminu nebo fentolaminu a nosiče, který zajišťuje absorpci těchto látek do pokožky. V US patentu 5 256 652, El-Rashidy popisuje použití vodného prostředku aplikovatelného povrchově, obsahujícího vasodilatátor jako je papaverin a zároveň hydroxypropyl-β- cyklodextrin.

V nejnovějších studiích byla sledována možnost použití apomorfinu na léčbu psychogenní impotence u mužů. Tyto studie ukazují, že apomorfin je schopen sice indukovat erekci u psychogenních pacientů, ale dávky apomorfinu nezbytné pro dosažení požadovaného výsledku vyvolávají u pacientů nevolnost, nebo dokonce takové vedlejší efekty, jako je vysoký krevní tlak, zarudnutí a silné pocení. Specifické mechanismy, kterými apomorfin ovlivňuje erektivitu u lidských pacientů, nejsou bohužel dosud zcela objasněny.

Navíc bylo prokázáno, že apomorfin vykazuje velmi nízkou aktivitu po orální aplikaci. Viz, např., Baldessarini et al., Apomorphin and Other Dopaminomimetics, Basic Pharmacology, Vol.1, Raven Press, N.Y. (1981) str. 219-228.

Je tedy třeba stále hledat další efektivní léčby psychogenní impotence u mužů, stejně jako diagnostické techniky, které by mohly identifikovat potenciální pacienty. V současnosti bylo zjištěno, že některé směrovací systémy pro apomorfin, mohou napomoci jeho terapeutickému využití díky odstranění jeho vedlejších účinků. Bylo také zjištěno, že nevolnost vyvolaná použitím apomorfinu, může být podstatně potlačena premedikací nebo současnou aplikací antiemetika.

PODSTATA VYNÁLEZU

Bylo zjištěno, že pro optimální erektivní reakci je zapotřebí stabilní hladiny apomorfinu obíhající v séru a v tkáni středního mozku, ve velmi úzkém rozsahu.

Lékové formy apomorfinu aplikovatelné v podjazykových kapslích, které obvykle obsahují od 2,5 do asi 10 mg apomorfinu, jsou účinné pro pacienty trpící psychogenní poruchou erektivity, natolik, že zabezpečí erekci dostatečnou pro uskutečnění pohlavního styku (tzn. vaginální penetrace) bez projevů nevolnosti nebo jiných nežádoucích postranních efektů. Apomorfin je podáván v podjazykových kapslích asi 15 až 20 minut před sexuálním stykem, tak aby bylo dosaženo požadované hladiny v séru a tkáni středního mozku po celou dobu kdy trvá sexuální aktivita dostatečná pro indukci erekce potřebné pro proniknutí do vagíny, ale nižší, než je

01.02.01

množství způsobující nevolnost. Koncentrace apomorfinu v plazmě by mělo být udržováno na hladině nižší než 5,5 ng/ml, lépe pak od asi 0,3 do 4 ng/ml a nejlépe od 1 do 2 ng/ml.

Výše uvedené lékové formy apomorfinu podávané v podjazykových kapslích jsou také vhodné pro testování pacientů, kteří trpí poruchami erektivity tak aby byli identifikováni ti u kterých je prokazatelná psychogenní etiologie.

Nevolnost, projevující se jako postranní efekt podání apomorfinu, může být podstatně potlačena podáním antiemetik. Navrhovaný způsob léčby pacientů s poruchou erektivity pak představuje, těsně před sexuální aktivitou, aplikaci antiemetika, v množství dostatečném pro potlačení nevolnosti způsobené apomorfinem, který je zároveň podáván v takovém množství, které způsobí a je schopno po určitou dobu udržovat erekci v takové míře aby bylo možno uskutečnit pohlavní styk.

Antiemetikum je obvykle podáváno zároveň s apomorfinem v jedné dávce podjazykové lékové formy. Pro dosažení stejného efektu popisovaného navrhovaným vynálezem je možno použít i různé, nezávislé způsoby aplikace. Např. antiemetikum a apomorfin jsou podávány postupně, kdy nejprve je v jedné dávce pacientovi podán prostředek obsahující antiemetikum a následně prostředek obsahující apomorfin.

Lékové formy určené pro současnou aplikaci kombinace antiemetikum-apomorfin by měly obsahovat taková antiemetika, která se relativně rychle uvolňují z lékové formy a teprve po uvolnění antiemetika se začne postupně uvolňovat apomorfin. Tyto lékové formy s časově rozloženým uvolňováním jsou většinou tablety s jádrem obsahujícím apomorfin a vnější vrstvy obsahující antiemetikum.

Tablety určené k podjazykové aplikaci obsahují apomorfin, antiemetikum, látku ovlivňující osmotické poměry a polykatelný hydrofilní nosič. Nejvhodnější osmoticky aktivní složka je manitol, a nejvhodnější polykatelný nosič je mikrokrystalická celulóza.

Použití kombinace apomorfinu a antiemetika může být v praxi také použito pro léčbu některých motorických poruch při Parkinsonově chorobě.

Podrobný popis nejvhodnějších variant

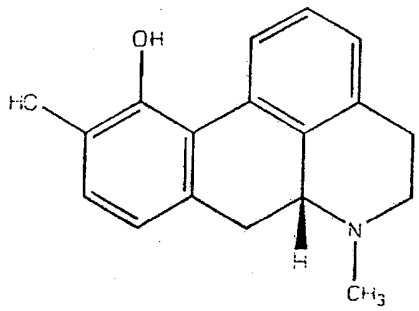
Apomorfin je agonista dopaminového receptoru o němž bylo známo, že při podkožní aplikaci v dávce okolo 5 mg má silně emetické účinky. Pro účely navrhovaného vynálezu, apomorfin a nebo podobně účinkující agonista dopaminového receptoru, je podáván v množstvích dostatečných pro aktivaci buněk v mezimozku pacientů, ale s minimalizovanými vedlejšími účinky. Aktivace buněk mezimozku je pravděpodobně součástí kaskády stimulací, která pravděpodobně také zahrnuje aktivaci serotoninem a oxytocinem.

01.02.01

Dopaminové receptory v mezimozku pacientů, mohou být stimulované na stupeň dostatečný pro vyvolání erekce, pomocí podjazykové aplikace apomorfinu, tak aby byla plazmatická koncentrace apomorfinu nižší než asi 5,5 ng/ml. Podjazykové podání obvykle trvá asi 2 až 10 minut, nebo déle. Celkové množství apomorfinu podjazykově aplikované během této doby je v rozmezí asi 25 μg/kg tělesné váhy až 60 μg tělesné váhy.

Apomorfin by měl být podáván asi 15 až 20 minut před sexuální aktivitou.

Apomorfin může být znázorněn následujícím vzorcem:



(I)

a může existovat ve formě volné báze, nebo jako sůl kyseliny. Pro účely navrhovaného vynálezu je nejvhodnější chlorid apomorfinu, přesto je možno použít celou řadu dalších farmaceuticky aktivních forem. Termín „apomorfin" jak je zde používán popisuje volnou bázi této látky, stejně jako jeho farmakologicky přijatelné kyseliny a soli. Kromě chloridových solí, jsou přijatelné i jiné soli, jako jsou bromidy, jodidy, bisulfáty, fosfáty, kyselé fosfáty, laktáty, citráty, tartaráty, saliciláty, sukcináty, maleáty glukonáty a podobně.

Ilustrativní příklad podjazykové lékové formy je uveden v tabulce 1.

Tabulka 1: Podjazykové tablety obsahující 150 mg chloridu apomorfinu

3 mg tablety	
apomorfin hydrochlorid	2,00 %
manitol	66,67 %
kyselina askorbová	3,33 %
kyselina citrónová	2,00 %
Avicel PH102	15,00 %
Methocel E4M	10,00 %
Aspartam	0,67 %
stearát hořečnatý	0,33 %

01.02.01

4 mg tablety	
apomorfin hydrochlorid	2,660 %
manitol	66,00 %
kyselina askorbová	3,33 %
kyselina citrónová	2,00 %
Avicel PH102	15,00 %
Methocel E4M	10,00 %
Aspartam	0,67 %
stearát hořečnatý	0,33 %

5 mg tablety	
apomorfin hydrochlorid	3,33 %
manitol	65,34 %
kyselina askorbová	3,33 %
kyselina citrónová	2,00 %
Avicel PH102	15,00 %
Methocel E4M	10,00 %
Aspartam	0,67 %
stearát hořečnatý	0,33 %

Pokud je to třeba, a pro dosažení lepší absorpce a tím i biodostupnosti, výše uvedené lékové formy mohou také obsahovat kromě nosičů také β-cyklodextrin nebo deriváty β-cyklodextrinu, jako je např. hydroxypropyl-β-cyklodextrin (HPBCD). Ilustrativní příklady lékových forem obsahujících HPBCD jsou uvedeny v tabulkách 2 a 3 dále.

Tabulka 2: Podjazykové tablety obsahující hydrochlorid apomorfinu a hydroxypropyl-β-cyklodextrin

	mg/tabletu
apomorfin hydrochlorid	4,0
HPBCD	5,0
kyselina askorbová	10,0
PEG8000	39,5
manitol	39,5
Aspartam	2,0
Celkem	100,0

Tabulka 3: Podjazykové tablety obsahující hydrochlorid apomorfinu a β-cyklodextrin

	mg/tabletu
apomorfin hydrochlorid	5,0
β-cyklodextrin	20,0
kyselina askorbová	5,0
manitol	68,9
stearát hořečnatý	1,0
D&C Yellow Aluminium Lake	0,1
Celkem	100,0

Nástup nevolnosti je možno posunout nebo potlačit podáváním apomorfinu za kontrolovaných podmínek, tak aby hladina obíhající v séru a hladina v mezimozku byla dostatečná pro vyvolání erekce bez vzniku nevolnosti. Pokud je apomorfin podán v dávkách blízkých relativně vysokým hodnotám, které byly uvedeny výše, pravděpodobnost nástupu nevolnosti může být snížena současným podáním antiemetika, jako je nikotin nebo lobelin sulfát. Pro tyto účely je váhový poměr mezi apomorfinem a antiemetikem v rozsahu od 300:1 do 5:1.

Vhodný váhový poměr samozřejmě závisí na účinnosti použitého antiemetika. Pokud je použit nikotin, vhodný váhový poměr apomorfinu a nikotinu je od 10 do 1. Vzhledem ke specifické absorpci látek, podjazykové dávky určené pro současné podávání nikotinu a apomorfinu by měly obsahovat apomorfin v rozmezí od 1 do asi 8 mg a nikotin v rozmezí od 0,25 do asi 3 mg. Nejvhodnější kombinace dávek pro podjazykovou aplikaci obsahuje apomorfin v rozmezí od 4 do 8 mg a nikotin v rozmezí od 0,75 do asi 1,25 mg.

Nikotin a lobelin sulfát, jsou označované jako gangliové stimulační alkaloidy. Viz např. Goodman, Louis S. And Alfred Gilman eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, 5. vydání, MacMillan Publishing Co., New York, N.Y. (1975), str. 567-569. Pro účely navrhovaného vynálezu gangliové stimulační alkaloidy, jako je nikotin a lobelin sulfát, mohou sloužit jako antiemetika.

Antiemetika jsou látky, které jsou schopny předcházet nebo v podstatě potlačovat nevolnost a zvracení. Jak je zde používán termíny „antiemetika“ a „látky potlačující nevolnost“ jsou zaměnitelné a označují farmaceuticky přijatelné látky, které potlačují příznaky nevolnosti. Jak je popisováno dále, antiemetika mohou být rozdělena podle své struktury nebo principu účinku.

Kromě gangliových stimulačních alkaloidů uvedených výše, mohou být v kombinaci s apomorfinem použita i jiná antiemetika, jako jsou např. antidopaminergní látky jako je

Kromě gangliových stimulačních alkaloidů uvedených výše, mohou být v kombinaci s apomorfinem použita i jiná antiemetika, jako jsou např. antidopaminergní látky jako je metoklopramid a fenothiaziny např. chlorpromazin, prochlorperazin, pipamazin, thiethylperazin, oxypendil hydrochlorid, promazin, triflupromazin, propiomazin, acepromazin, acetofenazin, butaperazin, carfenazin, flufenazin, perpenazin, thiopropazát, trifluoperazin, mezoridazin, piperaktazin, thioridazin, pipotiazin, pipotiazin palmitát, chlorprothixin, thiothixin, doxepin, loxapin, triflupromazin, methdilazin, trimeprazin, methotrimeprazin a podobně.

Methoklopramid je benzamid. Benzamidy jsou známou skupinou antiemetik, která je vhodná pro použití v navrhovaném vynálezu a jedná se zejména o metoklopramid, trimethobenzamid, benzchinamid a jiné. Vhodní jsou i antagonisté serotoninu (5-hydroxytriptamin nebo 5-HT), jako je domperidon, odnasteron (komerčně dostupný jako hydrochlorid pod označením Zofran ®) a podobně, antagonisté histaminu, jako je buklizin hydrochlorid, cyklizin hydrochlorid, dimenhydrinát (Dramamin) a podobně, látky potlačující funkce parasympatiku, jako je skopolamin a podobně, stejně jako další antiemetika, jako jsou metopimazin, trimethobenzamid, benzchinamin hydrochlorid, difenidol hydrochlorid a podobně. Další vhodnou skupinou antiemetik jsou mekloziny, jako jsou např. meklozin, chlorocyklizin, cyklizin a buklizin.

Prostředek podle navrhovaného vynálezu se tedy skládá z kombinace apomorfinu a antiemetika, kterým může být některý fenothiazin, benzamid, meklozin, antagonista serotoninu, hydroxyzin, lobelin sulfát, dimenhydrinát, skopolaminmetopimazin, difenidol hydrochlorid, nikotin a jejich soli. Může být použita jakákoliv farmaceuticky přijatelná forma antiemetika, např. volná báze nebo farmaceuticky přijatelná sůl (např. cyklizin hydrochlorid, cyklizin acetát, difenhydramin hydrochlorid, meklozin hydrochlorid, atd.)

Nevolnost, vyvolaná jako vedlejší účinek použití apomorfinu, může být v podstatě potlačena podáním antiemetika. Konkrétně při léčbě poruch erektivity u mužů zahrnuje (těsně před sexuální aktivitou) aplikaci antiemetika v takovém množství aby potlačilo příznaky nevolnosti spojené s použitím apomorfinu a poté aplikaci apomorfinu v množství dostatečném pro vyvolání a udržení erekce dostatečné pro uskutečnění pohlavního styku.

Pro léčbu podle navrhovaného vynálezu, mohou být antiemetika podána v kombinaci s apomorfinem, nebo mohou být podána zároveň nebo následně po apomorfinu, tak aby potlačily příznaky nevolnosti spojené s aplikací apomorfinu. Termínem „v kombinaci“ je míněna taková aplikace apomorfinu a antiemetika v jedné dávce lékové formy, jakou může být například vrstvená tableta. „Současným“ podáním je míněna aplikace těchto dvou léčiv naráz, v nezávislých lékových formách, a „následným podáním je míněna taková aplikace, kdy mezi podáním apomorfinu a antiemetika uplyne nějaký časový úsek. Nejvhodnější je aplikace

01.02.01

apomorfinu a antiemetika v kombinaci, což umožňuje aplikovat maximální dávky apomorfinu při nejlepších dosažitelných výsledcích.

Pokud je jako antiemetikum použit hydrochlorid prochlorperazinu, nejvhodnější váhový poměr apomorfinu a hydrochloridu prochlorperazinu je v rozsahu od 5 do asi 0,25. Množství hydrochloridu prochlorperazinu podané podjazykově je nejlépe v rozsahu od 5 μg/kg tělesné váhy, do asi 200 μg/kg tělesné váhy.

Apomorfin a antiemetikum obsahující léková forma obsahující nikotin a domperidon je uvedena v tabulce 4.

Tabulka 4: podjazykové tablety obsahující apomorfin hydrochlorid a antiemetikum

	mg/tabletu
apomorfin hydrochlorid	5,0
β-cyklodextrin	20,0
kyselina askorbová	5,0
manitol	67,9
stearát hořečnatý	1,0
nikotin	1,0
D&C Yellow Aluminium Lake	0,1
Celkem	100,0

	mg/tabletu
apomorfin hydrochlorid	5,0
β-cyklodextrin	20,0
kyselina askorbová	5,0
manitol	58,9
stearát hořečnatý	1,0
domperidon	10,0
D&C Yellow Aluminium Lake	0,1
Celkem	100,0

01.02.01

	mg/tabletu
apomorfin hydrochlorid	4,0
báze nikotinu	1,0
Acesulfam-K	4,0
mikrokrystalická celulóza	37,5
peprmintová příchuť	2,5
čokoládová příchuť	2,0
kyselina citrónová	3,0
hydroxypropylmethylcelulóza	13,0
manitol	80,0
stearát hořečnatý	3,0
Celkem	150,0

	mg/tabletu
Jádro tablety:	
apomorfin hydrochlorid	4,0
Acesulfam-K	1,6
mikrokrystalická celulóza	37,5
peprmintová příchuť	2,5
čokoládová příchuť	2,0
kyselina citrónová	1,2
hydroxypropylmethylcelulóza	4,0
manitol	24,6
stearát hořečnatý	1,2
Vnější obal tablety:	
báze nikotinu	1,0
Acesulfam-K	0,4
mikrokrystalická celulóza	36,6
hydroxypropylmethylcelulóza	4,0
manitol	47,0
stearát hořečnatý	1,0
Celkem:	150,0

01.02.01

	mg/tabletu
apomorfin hydrochlorid	4,0
prochloperazin hydrochlorid	5,0
Acesulfam-K	4,0
mikrokrystalická celulóza	37,5
peprmintová příchuť	2,5
čokoládová příchuť	2,0
kyselina citrónová	3,0
hydroxypropylmethylcelulóza	10,0
manitol	68,0
alginát sodný	10,0
stearát hořečnatý	3,0
Celkem:	150,0

	mg/tabletu
Jádro tablety:	
apomorfin hydrochlorid	4,0
Acesulfam-K	1,6
mikrokrystalická celulóza	20,0
peprmintová příchuť	1,0
čokoládová příchuť	0,8
kyselina citrónová	1,2
hydroxypropylmethylcelulóza	5,0
manitol	20,2
alginát sodný	5,0
stearát hořečnatý	1,2
Vnější obal tablety:	
prochloperazin hydrochlorid	5,0
Acesulfam-K	0,4
mikrokrystalická celulóza	35,6
hydroxypropylmethylcelulóza	2,0
manitol	46,0
stearát hořečnatý	1,0
Celkem:	100,0

Pro zlepšení dostupnosti v těle, kontrolované uvolňování a spolehlivé dávkování léčiva, jsou prostředky podle navrhovaného vynálezu aplikovány nejlépe v podjazykové formě. Nejlépe je, pokud se tato podjazyková léková forma rozpustí během asi 2 minut, lépe pak během asi 10 minut. Doba rozpouštění může být delší, a může být tak dlouhá jak je třeba udržovat nezbytnou koncentraci apomorfinu v plazmě. Konkrétně, doba rozpouštění ve vodě pro výše uvedené lékové formy je asi 3 až 5 minut.

Způsoby a prostředky podle navrhovaného vynálezu nejsou omezené na podjazykové podání. Antiemetika podle navrhovaného vynálezu mohou být podávána pacientům pomocí jiných konvenčních technik, jako je orální aplikace, intravenózní injekce, podkožní injekce, čípku nebo náplasti. Navíc mohou pacienti dostat apomorfin a antiemetikum pomocí zvlášť pomocí rozdílných mechanismů. Např. apomorfin může být podán jako podjazyková tableta, zatímco antiemetikum je podáno orálně.

Pokud je použito antiemetikum, je potřeba, obvykle, aplikovat ho před aplikací apomorfinu. Toho může být dosaženo nejen aplikací antiemetika před apomorfinem, ale také použitím několikastupňových lékových forem, jak je uvedeno dále. Navrhovaný vynález není omezen na konkrétní sekvenci aplikace lékových forem amtiemetika a apomorfinu. Pokud je třeba, antiemetikum může být aplikováno v podstatě současně (tzn. ve stejný okamžik), nebo dokonce později než apomorfin. Např. oddělená léková formy antiemetika může být podána pacientovi až po podání apomorfinu, pokud je důvod předpokládat vznik nevolnosti.

Antiemetikum je vhodné podat pacientům zároveň s apomorfinem. Z tohoto důvodu obsahuje podjazyková tableta apomorfin, antiemetikum, osmoticky aktivní složku a polykatelný hydrofilní nosič. Nejvhodnější polykatelný hydrofilní nosič je mikrokrystalická celulóza. Dalšími vhodnými polykatelnými hydrofilními nosiči vhodnými pro použití v navrhovaném vynálezu jsou ethyl celulóza, mikrokrystalická celulóza, polymerovaný polyvinyl pyrrolidon, fosforečnan vápenatý, uhličitan vápenatý a oxid křemičitý.

Vhodnými osmoticky aktivními složkami jsou monosacharidy a disacharidy, jako jsou glukóza, fruktóza, manitol, sorbitol, laktóza a sacharóza. Je možno také použít glycerin nebo močovinu. Dalšími vhodnými osmoticky aktivními složkami jsou hydrochlorid sodný, hydrochlorid draselný a ve vodě rozpustné polyelektrolyty. Nejvhodnější osmoticky aktivní složkou je manitol. Preferované konkrétní varianty navrhovaného vynálezu obsahují také lubrikant, jako je např. stearát hořečnatý.

Navrhovaný vynález popisuje kombinaci apomorfin/antiemetikum aplikované v jedné lékové formě, která zajišťuje postupné uvolňování antiemetika a apomorfinu.Konkrétně, tato léková

forma obsahuje antiemetikum jako relativně rychle se uvolňující složku a apomorfin jako složku jejíž uvolňování začne až po uvolnění antiemetika. Konkrétně, co se rychlosti uvolňování týče, v jedné konkrétní variantě, kde je v lékové formě přítomna kombinace apomorfin/antiemetikum, se uvolní 50 % antiemetika alespoň 5 minut před tím než je uvolněno 50 % apomorfinu.

Pro takovéto postupné uvolňování, navrhovaný vynález popisuje vrstvené tablety, které obsahují v jádře apomorfin a ve vnější vrstvě antiemetikum. V tabulce 4, (viz. výše) jsou uvedeny ilustrativní příklady takových tablet. Nejvhodnější ilustrativní příklady podjazykových lékových forem obsahujících , jsou kombinace apomorfin/antiemetikum, jsou uvedeny v příkladech 1 až 7.

Navrhovaný vynález je dále doplněn následujícími studiemi, které se zabývají zejména dvěma aspekty. Za prvé, je to, zda vzhledem k placebo efektu, pacienti vykazující „psychogenní" impotenci (tzn. pacienti kteří jsou stále schopni dosáhnout erekce) vykazují lepší erektivní funkce a zvýšenou sexuální žádostivost po podjazykové aplikaci apomorfinu (APO). Druhým aspektem je zda dávky různých lékových forem podjazykově aplikovaného APO jsou účinné pro tuto skupinu pacientů, aby dosáhli erekce dostatečné pro uskutečnění pohlavního styku.

Zúčastnění pacienti byli vybráni ze skupiny pacientů trpících impotencí. Tito pacienti podstoupili podrobné urologické vyšetření, stejně jako vyšetření u psychiatra. Diagnostické testy pro poruchy erektivity jsou rozsáhlé a zahrnují následující testy: biochemický profil, biotheziometrii, korporální kalibraci s intrakorporální injekcí trojité therapie a dynamickou cavernosometrii. Tyto testy byly prováděny, aby bylo možno vyloučit jakékoliv tepenní, žilní nebo nervové příčiny impotence. Všichni pacienti s jakoukoliv abnormalitou v těchto parametrech byli vyloučeni z tohoto testování. Všechna nezbytná kritéria výběru pacientů pro tyto pilotní studie jsou uvedena v tabulce 5, dále. Pacienti kteří splnili všechna potřebná kritéria, byly dále diagnostikováni jako pacienti s impotencí způsobenou primárně psychogenními faktory. Pokud nebyly známé žádné kontraindikace pro aplikaci dopaminergní medikace, byli tito pacienti připuštěni do testů APO.

Podle požadavků klinických testů byli pacienti informováni a byl získán jejich souhlas. Pacientům bylo oznámeno, že mohou od testů kdykoliv odstoupit, bez jakýchkoliv pokut nebo postihů. Byli poté testováni alespoň ve třech dnech třemi nezávislými dávkami (placebo a dvě lékové formy) s intervalem mezi testy alespoň tři dni. Pro všechny čtyři pilotní studie bylo použito následující experimentální schéma.

Pacienti byli usazeni do pohodlného křesla připojeni na ambulantní měřící systém RIGISCAN™ který byl nastaven na monitorovací režim v reálném čase. Krevní tlak, srdeční tep byly stanoveny před aplikací APO nebo placeba a na konci testovacího cyklu. Před aplikací léčiva a na konci jednotlivých sezení každý pacient vyplnil dotazník týkající se jeho pocitů („Visual

Analogue Scales" = VAS). Tento dotazník popisuje pacientovy pocity pohody, míru otupení, uklidnění, nebo zneklidnění, vzrušení, množství zívnutí a jakékoliv další změny v pocitech a chování. Pacientům byla podjazykově podána dávka placeba nebo apomorfinu aniž by věděli co dostali. Dávky aktivní medikace se odlišovali v závislosti na lékové formě a způsobu aplikace apomorfinu (kapalina nebo tableta). Kvůli možnosti vzniku nevolnosti, byly pacientům podávány vzestupné dávky apomorfinu. Pacienti ovšem nevěděli jakou dávku obdrželi. Všem pacientům bylo vysvětleno, že lékovou formu nemají polykat, ale nechat rozpustit pod jazykem aby se mohla vstřebat. Nahlášené symptomy byly zaznamenávány klinickými výzkumníky. Pokud pacient cítil nevolnost nebo pokud mu nebylo dobře, byl vždy dotázán zda si nepřeje ukončit pokus. Pokud se rozhodl skončit, byl mu podán v tu chvíli Gravol 50 mg. Poté byl pacient sledován kliniky dokud tyto vedlejší efekty nebyly potlačeny. Byl pak požádán aby se dostavil o týden později a obdržel stejnou dávku, a byl instruován aby před příštím testováním, den před a v den testu, po ránu spolkl 10 mg Domperidonu.

Pacientům kteří necítili nevolnost, ani žádné další nepříznivé vedlejší efekty do 15 minut po aplikaci APO nebo placeba, byly předvedeny standardizované erotické videosekvence, tak aby bylo dosaženo sexuální stimulace. Byly použity následující videosekvence: 10 minut erotického videa, dalších 5 až 10 minut neutrálního videa a nakonec opět 10 minut erotického videa. Trvání testovacího sezení pro každou dávku bylo v rozmezí 45 až 60 minut. Po stanovení nejefektivnější dávky apomorfinu pro jednotlivé pacienty, byla jim tato dávka APO předána pro domácí testování.

Výsledky pilotních studií 1 až 4:

Četnost a síla erektivní reakce byla dokumentována zvlášť pro každou jednotlivou dávku apomorfinu nebo placeba. Data získaná z přístroje RIGISCAN^{TM} byla ukládána zvlášť z každého sezení. Erektivní reakce byla hodnocena podle pevnosti (%) a nárůstu (cm) na špičce a při kořeni penisu a přehled těchto hodnot byl dán do souvislosti se sledováním jak erotické tak neutrální části videa (vaz. Tabulka 6, dále). Hodnota nižší než 16, představuje erektivní poruchu a nebo slabou reakci na tuto dávku apomorfinu.

V pozorování pacientů (VAS) (viz. Tabulka 9) byly porovnány údaje před a po aplikaci a zhodnoceny změny v pocitech, míře vzrušení, žádostivosti, zklidnění, množství zívnutí a chování. Také byly porovnány hodnoty krevního tlaku a srdečního tepu před a po aplikaci.

Efekty apomorfinu, které byly jak nahlášeny, tak pozorovány klinickými výzkumníky, byly rozděleny do dvou kategorií: Nepříznivé jevy (zarudnutí, pocení, nevolnost, zvracení, změny krevního tlaku nebo srdečního tepu) nebo požadované efekty (tzn. uvolnění, zívání a erekce).

Každá studie byla vyhodnocena podle výše uvedených kategorií.

Pilotní studie č.1

Výchozí léková forma je tekutý apomorfin aplikovaný podjazykově. APO byl připraven klinickými farmakology a rozpuštěn v roztoku metabisulfátu sodného a kyseliny ethylendiaminové (EDTA). Výsledná koncentrace byla 100 mg/ml. Pacient byl testován na třech nezávislých sezeních a při třech nezávislých dávkách (placebo, 10 mg, 20 mg)

Do tohoto testu vstupovalo dvanáct pacientů. U všech pacientů byly dokumentovány poruchy erektivity po dobu delší rok. Všichni pacienti byly ve věkovém rozsahu 38 až 60 let. Jeden pacient vypadl z pokusu po nepříznivých efektech vyvolaných placebem a další vypadl po aplikaci 20 mg. Zůstalo 10 hodnocených pacientů. Všech 10 pacientů podstoupilo léčbu yohimbin hydrochloridem. Osm pacientů vykázalo negativní výsledky v pokusech s yohimbin hydrochloridem. Z této skupiny bylo šest pacientů úspěšných při léčbě apomorfinem.

Sedm (70 %) bylo úspěšných (skóre vyšší než 16 jak při erotických tak při neutrálních videosekvencích, tabulka 6) a tři byli označeni jako neúspěšní při léčbě apomorfinem. Šest z těchto sedmi pacientů pokračovalo v testování v domácím prostředí, v dávkách které u nich vykazovaly nejvyšší účinky během testování. Tři z nich potřebovali léčbu Domperidonem jeden den před a ráno v den použití. Domácí testování probíhalo od dvou do sedmi měsíců.

Analýza zpráv od pacientů vyplněná před a po požití dávky apomorfinu vykazovala následující. Na konci sezení byli pacienti uvolnění, ale ne pod vlivem sedativa. Nebyly zjištěny žádné známky nervozity nebo zneklidnění. V množství zívnutí byly patrné změny, kdy počet zívnutí stoupal 15 až 40 minut po podání dávky a v závislosti na dávce. Všichni pacienti, kteří byli testováni vykázali dvě až pět zívnutí během sezení. Tyto změny nebyly patrné s použitím placeba.

Primární efekt na zívání byl dokumentován pacienty, a pozorován při dávkách 10 mg i 20 mg. Zívání nebylo ovlivněno placebem. Vedlejší efekty byly také dokumentovány při obou dávkách. U dvou pacientů, kteří nevykazovali známky nevolnosti ani pocení byl provedeno srovnání jejich profilů, ale nebyly nalezeny žádné společné znaky. Ostatních osm pacientů, vždy 10 až 15 minut po aplikaci vykazovalo příznaky různého stupně nevolnosti (v jenom případě dokonce zvracení), pocení, závratě, dvojitého nebo rozostřeného vidění, poklesnutí krevního tlaku a srdečního tepu a zblednutí. Tyto efekty však byly pouze přechodné a trvaly od 30 do 40 minut. Jeden z pacientů si stěžoval na ucpání nosních dírek asi 30 minut po aplikaci, což trvalo asi 10 minut. Žádné nežádoucí jevy nebyly pozorovatelné po aplikaci placeba.

Předběžná pilotní studie prokázala, že:

01.02.01

1. apomorfin je účinný při vyvolávání erektivní reakce bez zvyšování libida u pacientů trpících psychogenní impotencí
2. obě dávky 10 mg i 20 mg vyvolávají erektivní reakci
3. obě dávky vyvolávají nežádoucí vedlejší efekty (nevolnost, zvracení, pocení atd.), které jsou nepřijatelné pro pacienty i jejich partnery. Tyto nežádoucí jevy však mohou být potlačeny použitím Domperidonu.

Pilotní studie 2

První podjazyková tabletová forma obsahovala 2,5 mg apomorfinu. Pacienti byli testování ve třech nezávislých sezeních a třemi nezávislými dávkami (placebo, 2,5 mg, 5 mg).

Do tohoto testu vstupovalo osm pacientů. U všech pacientů byly dokumentovány poruchy erektivity po dobu delší než dva roky. Všichni pacienti byly ve věkovém rozsahu 38 – 62 let. Všichni pacienti vykázaly negativní výsledky v pokusech s yohimbin hydrochloridem. Jeden pacient vypadl z pokusu po nepříznivých efektech vyvolaných dávkou 5 mg. Zůstalo 7 hodnocených pacientů.

Dva (29%) byli úspěšní (skóre vyšší než 16, tabulka 6) a pět (71%) bylo v laboratorních testováních neúspěšných. Dva úspěšní pacienti vstoupili do fáze domácího testování apomorfinu v dávce 2,5 mg, která byla pro ně nejúčinnější a nevyvolávala žádné nežádoucí efekty. Oba pacienti používali s úspěchem apomorfin v domácnosti alespoň dva měsíce.

Analýza zpráv od pacientů vyplněná před a po požití dávky apomorfinu vykazovala stejné trendy jako po podání kapalné lékové formy. Pacienti byli uvolnění, ale ne pod vlivem sedativa. Nebyly zjištěny žádné známky nervozity nebo zneklidnění. V obou dávkách 2,5 mg a 5 mg byl u pacientů zvýšen počet zívání. Počet zívnutí stoupal 15 až 40 minut po podání dávky. Při dávce 2,5 mg všichni pacienti, kteří byli testováni a selhali v testech, vykázali pouze dvě zívnutí během sezení. Dávka 5 mg nevykazovala nežádoucí efekty (nevolnost, zarudnutí, nervozita, rozostřené vidění, pocení, změny krevního tlaku a srdečního rytmu), ale zvyšovala množství zívnutí na hodnotu 3 až 5 krát za sezení. Dva pacienti, kteří byli v testech úspěšní, zívali třikrát až pětkrát za sezení jak při dávce 2,5 ml, tak při 5 mg. Tyto změny nebyly patrné s použitím placeba.

Na závěr pilotní studie 2 byly učiněny tyto závěry:

1) byla zjištěna závislost mezi efektivitou dávky a reakcí zjišťovanou jako množství zívnutí (při slabé reakci byla zaznamenána nižší frekvence zívání).
2) Obě dávky 2,5 i 5 mg vyvolávají erektivní reakci u některých pacientů. Zjištěná 28 % úspěšnost byla dána pravděpodobně použitím v laboratoři (pacientům, u kterých tato

01.02.01

léčba selhala, nebyl lék předán pro domácí testování) a pravděpodobně i nedostatkem testování dalších možných dávek.

3) V některých případech dávka 5 mg vyvolala nežádoucí účinky (tzn. nevolnost, zarudnutí atd.), které jsou nepřijatelné pro pacienty a jejich partnery. Těmto vedlejším efektům může být zabráněno podáním Domperidonu nebo nikotinu (např. kouřením).
4) Tablety určené pro podjazykovou aplikaci se velmi dobře podávají a rozpouštějí se za přibližně 5 minut.

Pilotní studie 3

Apomorfin byl testován ve vodném roztoku ve formě intranasálního spreje (1,25 mg na dávku). První pacient byl stresovaný 53 let starý muž, který trpěl poruchami erektivity po dobu 2 let. Tento pacient podstoupil neúspěšnou léčbu yohibinem. Byl testován ve třech nezávislých případech třemi nezávislými dávkami (placebo, 2,5 mg, 3,75 mg). Výsledky jeho testu byly vyhodnoceny podle hladiny významnosti 16 za obou situací při sledování erotických a neutrálních videosekvencí. Vykazoval zvýšenou míru zívání při obou dávkách, tzn. 2,5 mg a 3,75 mg, a po celou dobu trvání pokusu (2 měsíce) byl úspěšný, dokud si nesmyslně nezvýšil dávku. Během 5 minut po aplikaci dávky se dostavily nežádoucí efekty (nevolnost a zvracení, zmatenost, rozostřené vidění, zarudnutí, pobledlost). Po této nehodě pacient odmítl dále přijímat tento lék. Uvedl, že nemá rád tuto lékovou formu. Pacient č. 2 byl 21 let starý muž, jehož problémy s erektivitou trvaly 3 roky. Také podstoupil neúspěšnou léčbu yohibinem. 10 minut po aplikaci dávky apomorfinu (2,5 mg) začal zívat a zívl celkem 5 krát. Po té začal pociťovat silné hemodynamické nepříjemné pocity. Jednalo se o zblednutí, zarudnutí některých částí těla, nevolnost a zvracení, rozostřené vidění, snížení krevního tlaku na hodnotu 70/50. 20 minut po pocítění těchto vedlejších efektů se jeho parametry stabilizovaly. Pacient se začal cítit dobře a vrátila se mu barva. Tento pacient byl vyřazen z dalšího testování.

Ačkoli intranasální aplikace byla efektivní pro vyvolání erekce, další testování této intranasální lékové formy bylo zastaveno kvůli možnosti snadného předávkování a zvýšených nežádoucích efektů. Dřívější zkušenosti naznačují, že je třeba apomorfin aplikovat v relativně bezpečnější lékové formě.

Pilotní studie 4

Další podjazyková léková forma apomorfinu byla testována s dávkami 3, 4 a 5 mg (tabulka 1). Pacienti byli testováni při třech nezávislých sezeních a třemi nezávislými dávkami

01.02.01

(placebo, 3 mg, 4 mg). U některých pacientů byla testována dávka obsahující 5 mg apomorfinu. Výsledky této studie jsou uvedeny v tabulkách 7 a 8 A až C, dále.

Bylo testováno celkem 12 pacientů s touto lékovou formou. U všech pacientů byla dokumentována porucha erektivity po více než 2 roky. Věk pacientů byl v rozmezí 39 až 66 let. 3 pacienti byli úspěšní při léčbě yohibinem a 2 pacienti tuto léčbu nikdy nezkoušeli. 7 pacientů z této skupiny neodpovědělo na dřívější léčbu yohimbinem. Z této poslední skupiny 7 pacientů byli 4 úspěšně léčeni apomorfinem.

Osm (67 %) pacientů bylo úspěšných při léčbě apomorfinem. Tři (33 %) selhalo při léčbě apomorfinem. Obě dávky 3 a 4 mg vyvolávaly erektivní reakce. Několik pacientů podstoupilo testování podjazykovou lékovou formou obsahující 5 mg apomorfinu, která se však neukázala výrazně efektivnější vzhledem k nižším použitým dávkám, co se erektivní reakce týče. Všech osm pacientů, kteří byli úspěšní v této léčbě, pokračovalo v testování léčiva v domácím prostředí po dobu od jednoho do čtyř měsíců. Všichni pacienti uvádějí dobré výsledky, nestěžují si na žádné postranní efekty.

Analýzou zprávy pacientů z hodnot pře a po aplikaci apomorfinu bylo zjištěno, že pacienti byli uvolněni, ale ne pod vlivem sedativa, a neměli žádné nepříjemné pocity zmatení po aplikaci. Tato nová testovaná léková forma (3, 4 a 5 mg) nevykázala žádné vedlejší efekty. Pacienti se po testování cítili dobře a nepopisovali nežádoucí efekty, které tradičně byli popisovány všemi pacienty, jímž byl podáván apomorfin v kapalné formě nebo intranasálním preparátu (pilotní studie 1 a 3). Vliv na četnost zívání byl zaznamenán i v tomto případě při všech dávkách, ale počet zívnutí byl většinou velmi malý (1 nebo 2).

Předcházející pilotní studie, že dávky 3 mg, 4 mg a 5 mg apomorfinu jsou efektivní pro vyvolání erekce penisu a při tom se po jejich aplikaci nevyskytují žádné nežádoucí postranní efekty. Domácí použití těchto preparátů bylo pacienty i jejich partnery hodnoceno kladně. Byli obeznámeni s faktem, že dávku je třeba aplikovat přibližně 15 minut před sexuální aktivitou. Všichni pacienti uvedli, že takové dávkování je daleko přijatelnější, než standardně používané dávkování.

Tabulka 5: Podmínky zařazení/vyřazení

Podmínky pro zařazení

1. věk 18 až 66
2. při noční erekci dosaženo 1,5 cm zvětšení objemu a 70 % pevnosti
3. ICI způsobuje 1,5 cm zvětšení objemu a 70 % pevnosti

Podmínky vyřazení

1. probíhající vážné nebo životu nebezpečné onemocnění
2. abnormality v EKG
3. výskyt epilepsie u pacienta nebo rodičů
4. abnormality ve funkci jater, nebo v krevním obraze
5. snížená hladina testosteronu, změna v LH, zvýšený prolaktin
6. vysoký tlak
7. zaznamenaná léčba depresí antidepresivy, ECT nebo hospitalizace
8. příznaky srdeční ischemie nebo infarkt myokardu v posledních třech měsících
9. diabetes
10. pacient nedal informovaný souhlas
11. legální důvody
12. nesouhlas s protokolem
13. spotřeba alkoholu vyšší než 45 jednotek za týden (průměrná), nebo užívání drog
14. sklony k mdlobám
15. nepovolená kontraindikace s: léky ovlivňujícími sympatikus nebo parasympatikus, beta blokátory, vazodilatátory, psychotropní látky, utišující prostředky, thiazidy, Captopril, Verpamil, Furosemid, Spironolacton, Metoclopramid, Cimetidin a jinými látkami ovlivňujícími erektivitu.

Tabulka 6: Reakce na erotické videosekvence

1. Maximální dosažený obvod penisu

obvod (cm)	body
0 - < 0.5 cm	0
0,5 - < 1,0 cm	1
1,0 - < 1,5 cm	2
1,5 - < 2,0 cm	3
2,0 - < 2,5 cm, trvání méně než 1 minuta	4
2,5 a více, trvání méně než 1 minuta	5
2,0 - < 2,5 cm, trvání alespoň 1 minutu	6
2,5 a více, trvání alespoň 1 minutu	7
3,0 a více, trvání alespoň 5 minut	8
3,0 a více, trvání alespoň 1 minut	9

01.02.01

body

A. maximální dosažený nárůst obvodu penisu na žaludu _____

B. maximální dosažený nárůst obvodu penisu u kořene _____

2. Pevnost penisu

pevnost (%)	body
0 - < 10	0
10 - < 20	1
20 - < 30	2
30 - < 40	3
40 - < 50	4
50 - < 60	5
60 - < 70	6
70 - < 80	7
80 - < 90	8
90 - < 100	9

body

C. maximální dosažená pevnost penisu na žaludu _____

D. maximální dosažená pevnost penisu u kořene _____

3. Celkové body (A,B,C,D) _____ _____

Celková hodnota nižší než 16, ukazuje neúčinnost léčby

Tabulka 7: Shrnutí výsledků pilotní studie 4 u psychogenních pacientů

			Apomorfin hydrochlorid, podjazyková tableta					
	placebo		3 mg dávka (µg/kg)		4 mg dávka (µg/kg)		5 mg dávka (µg/kg)	
Pacient č. (hmotnost v kg)	Erotická stim. č. 1	Neutrální stim. č. 1	Erotická stim. č. 2	Neutrální stim. č. 2	Erotická stim. č. 3	Neutrální stim. č. 3	Erotická stim. č. 4	Neutrální stim. č. 4
401 (68.5)	31	28	29 (44)	27 (44)	33 (58)	27 (58)		
402 (70.3)	12	4	12 (43)	4 (43)	17 (57)	6 (57)		
403 (118)	16	4	22* (25)	5 (25)	22* (34)	25 (34)		
404 (83.5)	24	10	26* (36)	17 (36)	25* (48)	17 (48)		
405 (78)	11	1	18* (38)	6 (38)	12 (51)	8 (51)	10 (64)	5 (64)
406 (80)	14	5	18* (38)	17 (38)	17* (50)	2 (50)		
407 (100)	8	0	I8* (30)	4 (30)	10 (40)	3 (40)		
408 (86.2)	28	18	32 (35)	21 (35)	34 (46)	22 (46)		
409 (93)	2	0	4 (32)	1 (32)	8 (43)	6 (43)	5 (54)	4 (54)
410 (80)	3	0	13 (38)	16 (38)	8 (50)	7 (50)		
411 (98)	13	5	26* (31)	23* (3 l)	24* (42)	20 (42)		
412 (73)	7	3	7 (41)	1 (41)	28* (55)	19* (55)		

* Pacienti kteří dosáhli alespoň 16 bodů, jsou považováni za pozitivně reagující pacienty

Z 12 pacientů léčených při této studii, jich 5 vykázalo zlepšení při obou dávkách 3 mg a 4 mg

Dva pacienti reagovali pouze na jednu dávku

Žádné zlepšení v klinické reakci nebylo patrné při dávce 5 mg.

Výsledky pilotní studie 4 byly analyzovány dvěma způsoby. Prvním způsobem je stanovení účinku na erektivní funkce vzhledem k účinkům placeba. Hodnoceny byly dávky 3 mg a 4 mg za dvou stimulačních situací, tzn. erotické a neutrální video. Další hodnoty erektivních funkcí byly dichotomizovány s hodnotami nižšími než 16, které označovaly nedostatečnou erektivní reakci.

A. Průměrná erektivní reakce

Tabulka 8 A ukazuje průměry a standardní odchylky všech tří testů při obou stimulačních situacích. Průměry byly srovnávány za použití podobnosti omezeného lineárního maxima generalizovaného lineárním modelem, obsahujícím dva hlavní parametry, léčbu a stimul, a interakci léčby se stimulem. Odpovídající struktura variance-kovariance byla stanovena pro příslušný statistický model za použití Akaikeho kritéria. Tabulka 8 B ukazuje statistické výsledky efektu léčby a stimulace, interakce léčby a stimulace a orthogonální kontrast mezi erotickými a neutrálními stimulačními podmínkami. Bylo zjištěno, že hlavní efekt léčby (maximální účinek léčby bez ohledu na stimulační podmínky) je statisticky významný. Hlavní účinek stimulace (maximální účinek stimulace bez ohledu na léčbu) je statisticky významný. Interakce léčby a stimulační podmínek statisticky významné nejsou. Tyto výsledky ukazují, že aktivní léčba je účinnější než placebo a míra účinků, ačkoli je statisticky silnější, pokud dochází k erotické stimulaci, ve skutečnosti nezávisí na stimulačních podmínkách (viz. Obr. 1). Orthogonální (statisticky nezávislý) kontrast potvrzuje, že aktivní léčba je daleko účinnější na statisticky významné hladině za jak erotických, tak neutrálních podmínek, ale také ukazuje, že rozdíl mezi dávkou 3 a 4 mg neovlivnila předpokládanou účinnost léčby u testované skupiny pacientů (12).

B. Stanovení procent účinné erektivní reakce

Obrázek 2 a tabulka 8 C ukazují, že aktivní léčba je statisticky významně lepší než léčba placebem, bez ohledu na stimulační podmínky, je stanovená, pokud stanovovaná hodnota erektivních reakcí vykazuje hodnotu, která značí úspěch léčby (hodnota alespoň 16).

01.02.01

Tabulka 8 A: průměr a procenta úspěšné erektivní reakce

Stimulace	léčba	N	průměr (SO)	procenta (SO)
Erotická	Placebo	12	14.08 (2.69)	33.33 (13.61)
3 mg	12	18.75 (2.51)	66.67 (13.61)	
4 mg	12	19.83 (2.67)	66.67 (13.61)	
Neutrální	Placebo	12	6.50 (2.45)	16.67 (10.76)
3 mg	12	11.83 (2.68)	50.00 (14.43)	
4 mg	12	13.50 (2.61)	50.00 (14.43)	

Tabulka 8 B: ANOVA test pro průměry erektivní reakce

Účinek	DF	F	hodnota P
Léčba	2,66	11,56	0,0000
Stimulace	1,66	37,14	0,0000
Léčba stimulací	2,66	0,10	0,9046
Srovnání			
Erotická: Placebo vs. Léčba	1,66	9,30	0,0033
Erotická: 3 mg vs. 4 mg	1,66	0,30	0,5849
Neutrální: Placebo vs. Léčba	1,66	13,03	0,0006
Neutrální: 3 mg vs. 4 mg	1,66	0,71	0,4014

Tabulka 8 C: Logistická regrese procent úspěšné léčby

Účinnek	DF	F	hodnota P
Léčba	2	15,36	0,0005
Stimulace	1	5,14	0,0233
Léčba stimulací	2	0,10	1,0000
Srovnání			
Erotická: Placebo vs. Léčba	1	9,60	0,0019
Erotická: 3 mg vs. 4 mg	1	0,00	1,0000
Neutrální: Placebo vs. Léčba	1	9,60	0,0019
Neutrální: 3 mg vs. 4 mg	1	0,00	1,0000

Studie stanovující dávku

Klinická reakce na podjazykovou aplikaci apomorfinu byla testována na skupině 60 impotentních pacientů bez poruch vaskularizace. Každý z pacientů trpěl poruchami erektivity po dobu alespoň tří měsíců, přičemž hodnoty jeho biothesiometrie a kavernosometrie vykazovaly normální hodnoty. Pacienti byli rozděleni do sedmi skupin. Každá skupina dostávala dříve určenou dávku apomorfinu pod obu dvaceti dnů ve formě tablet obsahujících apomorfin hydrochlorid dvacet minut před pohlavním stykem. Sedm různých dávek bylo hodnoceno – 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 10 mg. Složení tablet je uvedeno v tabulce 1. Vyhodnocení testů bylo provedeno na základě zpráv pacientů. Reakci byla stanovena jako pozitivní, když pacient uvedl, že jeho erekce byla dostatečná pro to, aby mohl úspěšně uskutečnit pohlavní styk. Postranní efekty, jako nevolnost a zvracení, pokud se projevily, byly také hodnoceny. Výsledky této studie jsou uvedeny v tabulce 10.

Tabulka 10: Výsledky studie dávkování

Počet pacientů	dávka (mg)	pozitivní reakce		nevolnost		zvracení	
		Počet	%	Počet	%	Počet	%
5	3	0	0	0	0	0	0
5	4	2	40	1	20	1	20
10	5	5	50	2	20	1	10
10	6	7	70	2	20	2	20
10	7	7	70	2	20	2	20
10	8	7	70	3	30	3	30
10	10	8	80	4	40	4	40

Z výše uvedené tabulky vyplývá, že při 4 mg dávce 40 % pacientů vykázalo pozitivní reakci, při 5 mg dávce 50 % pacientů vykázalo pozitivní reakci, při 6 mg, 7 mg a 8 mg dávce 70 % pacientů vykázalo pozitivní reakci a při 10 mg dávce 80 % pacientů vykázalo pozitivní reakci. Bohužel výskyt nežádoucích vedlejších reakcí stoupal úměrně s dávkou. Výše zmíněné lékové formy apomorfinu byly také podrobně studovány pro možnost použití jako diagnostického prostředku u mužských pacientů trpících poruchami erektivity. Pro diagnostické účely byla podjazykově aplikována alespoň 3 mg dávka apomorfinu a pacient byl vystaven erotické stimulaci, např. erotickému videofilmu, přičemž reakce pacientů byla podrobně sledována. Pokud se to zdá

01.02.01

nezbytné, je pro diagnostické účely možné podat pacientům až 10 mg dávku apomorfinu. Maximální nárůst erekce pacientova penisu (jak délka, tak šířka u kořene) je stanovován při maximální dosažené erekci. Získané zvýšené hodnoty jsou porovnány s dříve stanovenými čísly. Je samozřejmě možné použít i jiné techniky stanovující nárůst a pevnost penisu.

Pilotní studie 5

Klinická studie, „Vstřebání a farmakokinetické vlastnosti apomorfinu po aplikaci podjazykově nebo intravenózně" porovnává absorbční a farmakokinetický profil dávky apomorfinu podané intravenózně v 1 mg dávce s podjazykovými tabletami obsahujícími apomorfin v dávce 4 mg (tabulka 1) a 8 mg aplikovaný ve třech případech v rozmezí čtyř dní během 12 denního období, kdy probíhala tato studie. Výsledkem bylo vyhodnocení tolerance k apomorfinu v závislosti na způsobu aplikace a dávce.

Studie byla vyhodnocena pomocí trojcestné analýzy s jedním průměrem. Studovanou populací bylo sedm zdravých mužských dobrovolníků mezi 18 a 35 lety. 15 denní období před testováním bylo následováno 12 denním aktivním léčebným cyklem. Tři dávky (jedna intravenózní, dvě podjazykové) byly podávány každému jednotlivci v náhodném pořadí každé čtyři dny. Bylo získáno celkem 36 vzorků séra od každého jednotlivce v následujícím časovém rozmezí: 0, 2, 3, 5, 10, 20, 30 a 45 minut, 1, 2, 3, 4 a 6 hodin po aplikaci dávky.

Zdraví jedinců bylo testováno 15 dní před začátkem studie a pokračovalo ještě týden po aplikaci poslední dávky. Byly prováděny běžné lékařské testy. Změny v hladině běžných lékařsky sledovaných znaků, jako jsou hodnoty váhy, výšky, EKG, nitrožilního tlaku, srdečního tepu, profilu sérových proteinů, krevnímu obrazu a analýzy moči byly pečlivě zaznamenány. Nepříznivé pocity a zkušenosti pacientů byly zaznamenány a uloženy do tabulek.

Analýza dat

1) Famakokinetická analýza:

Farmakokinetická analýza byla prováděna pomocí kompartmentové a bezkompartmentové analýzy popsané dále. Nelineární interaktivní čtvercová regresní analýza byla provedena pomocí počítačového programu PPHARM (Simed Co., Philadelphia, PA).

A. Kompartmentová analýza:

Koncentrace apomorfinu v plazmě u každého jedince po intravenózní aplikaci byly vloženy do dvoukompartmentového otevřeného modelu se vstupní funkcí, kterou popisuje následující rovnice

01.02.01

Koncentrace apomorfinu v plazmě po intravenózní aplikaci popisuje rovnice (1)

$$C_t = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t} \qquad (1)$$

Koncentrace apomorfinu v plazmě po aplikaci podjazykové tablety popisují rovnice (2) a (3)

$$C_t = \frac{FDk}{V_d(k_a - k_e)}(e^{-k_e(t-t_{lag})} - e^{-k_e(t-t_{lag})}) \qquad (2)$$

$$C_t = Ae^{-\alpha(t-t_{lag})} + Be^{-\beta(t-t_{lag})} + Ce^{-k_a(t-t_{lag})} \qquad (3)$$

Ve výše uvedených rovnicích je C_t koncentrace apomorfinu v plazmě v čase t, F je relativní biodostupnost, která byla stanovena tak, že je rovna 1 pro intravenózní aplikaci, K_a je konstanta prvního řádu pro podjazykovou absorbci, K_e je konstanta prvního řádu pro vymizení z krevního toku, V_d je aplikovaný objem, D je dávka apomorfinu, t je čas, t_{lag} je prodleva před nástupem podjazykové absorbce, ABC zachycení distribuce, vymizení a fází absorbce, α je konstanta míry distribuce a β je konstanta míry vymizení, K_a je konstanta míry absorbce. Původní testování parametrů farmakokinetiky po intravenózní a podjazykové aplikaci byla získána pomocí počítačového programu PPHARM (Simed Co., Philadelphia, PA). Tyto původní studie byly použity tak, aby bylo možno data vložit do rovnic 1, 2 a 3 pomocí nelineární čtvercové regresní analýzy. Výsledky jsou zobrazeny na obr. 4. Hodnota F (relativní biodostupnost), která byla stanovena pro podjazykovou aplikaci, byla výsledkem bezkompartmentové analýzy popsané dále.

Vizuální sledování vynesených křivek analýzou reziduálních dat, testováním Akaikeho informačního kritéria a srovnáním koeficientů mezi pozorovanými a spočítanými hodnotami bylo možno zvolit vhodný farmakokinetický model pro každou soustavu koncentrací ve vztahu k času. Pro vyvážení dat byla použita jako faktor i váha pacientů.

Regresní analýza představovala poslední testování farmakokinetických parametrů: V_d , K_e, K_a, t_{lag} z rovnice (2) a A, B, C, a, b, k_a t_{lag} z rovnice (3). Maximální plazmatická koncentrace (C_{max}), čas maximální plazmatické koncentrace (T_{max}), V_d (podaný objem) byly vypočteny za použití standardních farmakokinetických rovnic (Gibaldi, M. and Perrier, D. Pharmacokinetics, 2d edition, Marcel Dekker, Inc. Nex Yourk, 1982).

Hodnoty C_{max} a T_{max} získané vizuálním testováním plazmatické koncentrace vzhledem k časové křivce je uvedeno pouze pro srovnání. Modelové závislé a nezávislé famrakokinetcké parametry

01.02.01

(uvedené v tabulkách 11 až 14) byly vypočteny pro každého pacienta za použití nejvhodnější rovnice 3.

B) Bezkompartmentová analýza:

Plocha pod křivkou $AUC_{0\text{-}inf}$ byla stanovena přidáním $AUC_{0\text{-}last}$ k $AUC_{t\text{-}last}$, kde $AUC_{t\text{-}last}$ = Ct/Re, C_t je plazmatická koncentrace v čase t, R_e je K_e, konstanta prvního řádu pro vymizení.

Pokud koncentrace v plazmě vzhledem k času udaného subjektu neodpovídá žádné rovnici (1), (2) nebo (3), je Ke stanoveno lineární regresní analýzou logaritmu plazmatické koncentrace vzhledem k času ve fázi po absorbci. Zjištěné parametry C_{max} a T_{max} byly zjištěny pomocí vizuálního pozorování.

Relativní biodostupnost (F) pro podjazykovou aplikaci je možno spočítat z následující rovnice:

$$C_t = \frac{AUC_{SL} \times D_{IV}}{AUC_{IV} \times D_{SL}} \qquad (4)$$

2. Statistická analýza:

Analýza rozptylu (ANOVA) pro třícestnou křížovou studii byla využita pro srovnání farmakokinetických parametrů (AUC, C_{max} , t_{lag} , které byly stanoveny tak, jak bylo popsáno výše, pro studii intravenózní aplikace dávky 1 mg a podjazykové aplikace apomorfinu při dávce 4 mg a 8 mg. Test ANOVA byl použit pro zjištění dalších efektů dříve ne zcela patrných ze získaných dat. Statistická významnost byla stanovena na 0,05. Schopnost testu ANOVA zjistit 20 % rozdíl a pozorované rozdíly mezi podjazykovou a intravenózní farmakokinetikou byla testována. Navíc v testu ANOVA byl s 95 % pravděpodobností stanoven interval rozdílu mezi parametry podjazykového a intravenózního podání, které byly vypočteny z rozptylu odchylky a náhodných stupňů modelu ANOVA. Data byla zhodnocena jako průměr se směrodatnou odchylkou v tabulkách 11 až 14 dále.

TABULKA 11
BEZKOMPÁRTMENTOVÉ FARMAKOLOGICKÉ PARAMETRY
(PRŮMĚR ± SO) A ROZSAH

	IV Aplikace				Dávka 4 mg				Dávka 8 mg			
Parametr	Průměr	± SO	Nízký	Vysoký	Průměr	± SO	Nízký	Vysoký	Průměr	± SO	Nízký	Vysoký
Ke (min^4)	0,0237	0,0140	0,0091	0,0432	0,0156	0,0138	0,0038	0,0336	0,0056	0,0036	0,00222	0,0102
$T_{1/2}$ (min)	39,44	0,219	16,04	76,49	89,18	75,43	20,62	183,60	176,30	112,30	68,09	314,6
Tmax (min)	2,286	1,254	1,000	5,000	17,50	18,48	5,000	45,00	52,50	85,10	5,000	15,00
Cmax (min)	8,364	3,886	3,400	12,90	0,8375	0,6848	0,3000	0,8500	2,069	2,366	0,5750	1,150
AUC (0-inf) (min*ng/ml)	206,9	45,47	140,8	260,1	31,64	18,62	10,13	55,55	339,9	459,2	15,00	316,6
Cl (ml/min)	0,0051	0,0012	0,0038	0,0071	0,0456	0,0361	0,0180	0,0988	0,2056	0,2460	0,0253	0,5333
Vd (beta) (ml)	0,2344	0,1532	0,0056	0,4982	4,076	2,053	1,017	5,277	69,09	115,80	7,932	64,27
Vd (SS) (ml)	0,1942	0,0817	0,1357	0,3401	1,836	0,7112	0,999	2,475	46,30	74,46	6,523	12,42
MRT (min)	40,29	18,90	20,14	75,32	64,25	55,14	15,12	137,5	143,7	148,0	23,29	329,3
F° (% Relativní biodostupnost)		–	–		0,04	(4,0 %)			0,21	(29 %)		
F° = (AUC_{SL}*$DÁVKA_{IV}$)/(AUC_{IV}*$DÁVKA_{SL}$)												

Cl = míra vymizení
Vd = aplikovaný objem ve fázích @ β .
Vd (SS) = aplikovaný objem
MRT = průměrný čas

TABULKA 12
BEZKOMPÁRTMENTOVÉ FARMAKOKINETICKÉ PARAMETRY (Průměr ± SO) pro IV aplikaci (1 mg)

n = 7

	pacient				pacient			Rozsah			
	#1	#2	#3	#4	#5	#6	#7	Průměr	± SO	Nízký	Vysoký
Ke (/min)	0,0432	0,0129	0,0091	0,0419	0,0168	0,0150	0,0268	0,0237	0,0140	0,0091	0,432
$T_{1/2}$ (min)	16,04	53,79	76,49	16,56	41,22	46,18	25,84	39,44	21,92	16,04	76,49
Tmax (min)	2,000	2,000	2,000	2,000	2,000	5,000	1,000	2,286	1,254	1,000	5,000
Cmax (ng/ml)	8,400	11,200	4,150	12,250	12,900	3,400	6,250	8,364	3,886	3,400	12,900
AUC (0-inf) (min*ng/ml)	140,8	255,4	221,5	177,1	224,6	169,0	260,1	206,9	45,47	140,8	260,1
Cl (ml/min)	0,0071	0,0039	0,0045	0,0056	0,0045	0,0059	0,0038	0,0051	0,0012	0,0038	0,0071
Vd (beta) (ml)	0,1643	0,3039	0,4982	0,0056	0,2648	0,2574	0,1466	0,2344	0,1532	0,0056	0,4982
Vd (SS) (ml)	0,1430	0,1512	0,3401	0,1147	0,2174	0,2574	0,1357	0,1942	0,0817	0,1357	0,3401
MRT (min)	20,14	38,62	75,32	20,32	48,82	43,50	35,31	40,29	18,90	20,14	75,32

TABULKA 13

**BEZKOMPÁRTMENTOVÉ FARMAKOKINETICKÉ PARAMETRY (Průměr ± SO)
PRO PODJAZYKOVOU APLIKACI (Dávka 4 mg)**

n = 4

	pacienti				Rozsah			
	č. 1	č. 2	č. 3	č. 4	Průměr	± SO	Nízký	Vysoký
Ke (/min)	0,0188	0,0336	0,0060	0,0038	0,0138	0,0138	0,0038	0,0336
$T_{1/2}$ (min)	36,78	20,62	115,7	183,6	89,18	75,43	20,62	183,6
Tmax (min)	10,00	10,00	5,000	45,00	17,50	18,48	5,000	45,00
Cmax (ng/ml)	0,8500	1,8000	0,3000	0,4000	0,8375	0,6848	0,3000	0,8500
Auc (0-inf) (min*ng/ml)	10,13	29,25	31,64	55,55	31,64	18,62	10,13	55,55
Cl (ml/min)	0,0988	0,0342	0,0316	0,0180	0,0456	0,0361	0,0180	0,0988
Vd (beta) (ml)	5,241	1,017	5,277	4,769	4,076	2,053	1,017	5,277
Vd (SS) (ml)	1,494	0,999	2,377	2,475	1,836	0,7112	0,999	2,475
MRT (min)	15,12	29,23	75,19	137,47	64,25	55,14	15,12	137,47

TABULKA 14

**BEZKOMPÁRTMENTOVÉ FARMAKOKINETICKÉ PARAMETRY (Průměr ± SO)
PRO PODJAZYKOVOU APLIKACI (Dávka 8 mg)**

n = 4

	pacienti				Rozsah			
	č. 1	č. 2	č. 3	č. 4	Průměr	± SO	Nízký	Vysoký
Ke (/min)	0,0067	0,0032	0,0120	0,0022	0,0056	0,0036	0,0022	0,0102
$T_{1/2}$ (min)	104,0	218,4	68,09	314,6	176,3	112,3	68,09	314,6
Tmax (min)	180,0	10,00	15,00	5,000	52,50	85,10	5,000	180,0
Cmax (ng/ml)	5,600	1,150	0,9500	0,5750	2,069	2,366	0,5750	5,600
AUC (0-inf) (min*ng/ml)	996,6	316,6	31,25	15,00	339,9	459,2	15,00	996,6
Cl (ml/min)	0,008	0,0253	0,2560	0,5333	0,2056	0,2460	0,008	0,5333
Vd (beta) (ml)	1,204	7,932	25,15	242,1	69,09	115,8	1,204	242,1
Vd (SS) (ml)	157,9	8,320	6,523	12,42	46,30	74,46	6,523	157,9
MRT (min)	196,7	329,3	25,48	23,29	143,7	148,0	23,29	329,3

TABULKA 15

SHRNUTÍ FARMAKOKINETICKÝCH PARAMETRŮ PO APLIKACI APOMORFINU U LIDÍ

	tato studie			publikované údaje						
				Durif, F. Et al., Clin Neuropharm.16:157-166 (1933)		Gancher, S.T., et al. Movement Disorders 6:212-216 (1991)			Monastruc, J.L. Et al., Clin. Neuropharmacol. 14:432-437 (1991)	
ZPŮSOB APLIKACE	i.v.	s.l.	s.l.	s.l.	s.l.	s.l.	s.c.	i.v.	s.l.	s.c.
počet jedinců	7	7	7	7	7	5	5	5	9	9
počet tablet/dávka (mg)	n/d	1 x 4	1 x 8	7 x 3	14 x 3	3 x 6	n/a	n/a	10 x 3	n/a
dávka (mg/kg)	0,01	0,06	0,114	0,3	0,6	0,25	0,02	0,038	0,042	0,04
Cmax (ng/ml)	8,3	0,83	2,07	7,5	22,7	14,3	19,36	31,2	28	26
Tmax (min)	2,2	17,5	52,5	31,5	38,3	45	6,5	6,7	41	18
AUC (min*ng/ml)	207	31,6	340	929	2,277	1,057	592,7	881,1	1,882	837
Cl (ml/min)	4,37	n/d	n/d	2,1	1,8	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
Vd (beta) (ml)	3,35	2,33	2,07	3,4	2,8	n/d	n/d	0,043*	n/d	n/d
MRT (min)	40,3	64,2	143,7	128	125	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
$T_{1/2}$ (min)	39,4	89,2	176,3	72	70	n/d	n/d	n/d	n/d	n/d
biodostupnost (F)	n/a	4%	21%	10%	10%	17%	n/a	n/a	n/d	n/a

n/d = hodnota nebyla stanovována
n/a = nepoužitelný parametr
* = vypočteno (Clin. Neuropharm. 16:157-166 (1993))

01.02.01

Výsledky shrnuté v tabulkách 11 až 14 a graficky zobrazené na obrázku 4 ukazují, že koncentrace apomorfinu v plazmě velmi rychle klesá, pokud je látka podávána intravenózně. Naopak, koncentrace apomorfinu v plazmě po podjazykovém podání klesá na nulovou hladinu velmi zvolna.

Důležitost těchto zjištění je zřejmá, zejména pokud je srovnána s informacemi o aplikaci apomorfinu běžně dostupnými v současném stavu techniky (tabulka 15). Podjazyková aplikace apomorfinu podle navrhovaného vynálezu, zajišťuje větší koncentrace v plazmě, než aplikace a dávkování popisovaná v předchozích zprávách.

Pilotní studie 6

Klinická studie tolerance pacientů na zvyšující se dávky apomorfinu v podjazykových tabletách určených pro léčbu pacientů s psychogenní poruchou erektivních funkcí byla testována v této fázi. Tato studie srovnává účinky podjazykových tablet obsahujících placebo, 4, 6 a 8 mg apomorfinu na erektivní funkce pacientů měřené pomocí přístroje RIGISCAN^{TM} a vlastními zprávami pacientů popisujícími výsledky této studie.

Do této studie vstoupilo 50 mužů trpících psychogenní poruchou erektivity. Studie probíhala ve třech fázích. V první fázi byla testována erektivní schopnost penisu pacienta (měřeno přístrojem RIGISCAN^{TM}). Objekty dostaly tabletu placeba a sledovaly 30 minutové erotické video skládající se ze dvou 10 minutových erotických sekvencí oddělených jednou 10 minutou neutrální sekvencí. Pacienti poté vyplnili připravený dotazník (tabulka 6) o svých pocitech.

V druhé fázi se pacienti vrátili na kliniku na čtyři nezávislá sezení v intervalu jednoho týdne. Pacientům bylo při těchto sezeních podáno buď placebo, nebo 4, 6 a 8 mg apomorfinu. Dávky apomorfinu byly podávány vzestupně s tím, že placebo bylo aplikováno náhodně jenom na jednom ze sezení. Další postup sezení probíhal stejně jako po aplikaci placeba ve fázi 1. Po ukončení všech čtyř sezení druhé fáze byla stanovena nejefektivnější a nejlépe tolerovaná dávka apomorfinu pro každého jednotlivého pacienta, který potom vstoupil do třetí fáze – domácího testování.

Třetí fáze, domácí testování, trvala pět týdnů. Během této fáze pacienti dosáhli uspokojení alespoň jednou každý týden po aplikaci jedné dávky apomorfinu. Po každém aktu pacienti a jejich partneři vyplnili formulář týkající se sexuálních funkcí (tabulka 16). Na konci pětitýdenního testování pacienti podstoupili konečné testování.

Padesát mužů trpících psychogenními poruchami erektivity vstoupilo do tohoto třífázového pokusu. Prvním smyslem této studie bylo stanovit bezpečnost a toleranci apomorfinu při léčbě psychogenních poruch erektivity. Některé nežádoucí jevy spojené s aplikací apomorfinu byly

01.02.01

očekávány: zívání, zvracení, nevolnost a kardiovaskulární poruchy. Ačkoliv nevolnost je první nežádoucí efekt, který je obvykle uváděný, v tomto rozsáhlém pokusu se nevolnost projevila pouze v 13 % případů u všech pacientů při všech dávkách a pouze ve dvou případech se jednalo o vážnější poruchu. Případů zvracení bylo méně než 3 %.

Nízký tlak byl u několika pacientů uveden jako nepříznivý faktor pro jejich zařazení do této studie. Dále se jednalo o bradykardii, závratě, přechodné bezvědomí a zblednutí. V této studii bylo ojediněle zaznamenáno pouze snížení krevního tlaku a zblednutí. Byly také popsány případy zvýšeného pocení a únavy. V jednom případě bylo zvýšené pocení pozorováno opakovaně. Některé další pozorované příznaky (jako otoky úst, poruchy polykání infekce horních cest dýchacích) byly vyhodnoceny jako projevy nesouvisející s léčbou.

Změny ve složení sérových proteinů a životních funkcí odpovídaly nepříznivým projevům. Nejednalo se však o žádné závažné problémy a změny, kromě jediného případu, kdy byla u jednoho z pacientů zaznamenána abnormální funkce jater neznámého původu. Nebyl zjištěn žádný podstatný vliv léčiva na analýzu krve a moči.

Účinky apomorfinu byly stanoveny během prvních dvou fází studie, kdy byli pacienti připojeni na monitor RIGISCAN^{TM}. V první fázi pacienti dostali pouze placebo. Ve druhé fázi pacienti dostali 4, 6 a 8 mg apomorfinu a náhodně jednou placebo. Byl zjištěn podstatný efekt léčby apomorfinem vzhledem k placebu. Tyto výsledky dokazují, že apomorfin má silný vliv na funkce penisu jak za erotických, tak při neutrálních podmínkách (tabulka 17 až 19). Všechny shrnuté hodnoty ukazují léčebný efekt jedné nebo více dávek apomorfinu. Výsledky testování přístrojem RIGISCAN^{TM} vykazují podstatné zlepšení při léčbě 4, 6 a 8 mg ve srovnání s původní dávkou placeba. Dále všechny aplikované dávky apomorfinu ve druhé fázi vykázali daleko lepší výsledky než druhá dávka placeba.

Účinky při erotických videosekvencích byly silnější než při neutrálních videosekvencích (tabulky 17 až 19). Účinky při erotické videosekvenci 1 byly lepší než při videosekveci 2 (tabulka 17). Silný léčebný efekt byl pozorován i při sledování neutrální videosekvence. Všechny dávky apomorfinu byly účinné a způsobovaly erekci (přístroj RIGISCAN^{TM} vynesl hodnoty větší než 15 při sledování erotického videa, tabulka 17).

Během třetí fáze byli pacienti vyhodnocování na základě jejich uspokojení erekce, množství sexuálních aktů a úspěšných pohlavních styků z dotazníku. Testovaní pacienti nejprve zaznamenávali množství úspěšných pokusů a poté vyplnili části týkající se erekce a uspokojení z pohlavního styku ve fázi domácího testování. Míra úspěchu byla zhodnocena vzhledem k mg/kg tělesné hmotnosti. Některá data byla hodnocena nezávisle z odpovědí mužů a žen. Celkové

01.02.01

množství úspěšných pokusů bylo po léčbě apomorfinem 69 %, což bylo výrazné zlepšení proti původní hodnotě 28 % (tabulka 20, 21).

Množství úspěšných pokusů bylo u dávky 6 mg vyšší než po 4 mg, ale při dávce 8 mg opět klesalo (tabulka 20). Nejvyšší množství úspěchu, 73 %, bylo při dávce 6 mg a shodli se na tom muži i ženy (tabulka 20). Pokud uvažujeme dávku jako funkci tělesné váhy, tak při dávce 50 až 74 mg/kg dalo nejvyšší úspěšný poměr (82 % ženy, 80 % muži, tabulka 21). Dávka v rozmezí 35 až 50 mg/kg vykázala nejvyšší úspěšnost.

Ideální reakce byla pozorována po aplikaci 4 nebo 6 mg apomorfinu v podjazykové tabletě, která způsobila erekci u většiny mužů (72 %) trpících poruchami erektivity jen s minimem vedlejších efektů.

Tabulka 16: Domácí dotazník studie sexuálních funkcí - muži

Prosím vyplňte dotazník během 12 až 24 hodin po aplikaci podjazykové tablety

Iniciály: ..... č.: ..... datum: ..... čas: .....

Datum aplikace tablety: ..... čas: .....

Níže uvedené řádky představují prostor pro vyplnění našich pocitů nebo reakcí. Zaškrtněte prosím zřetelně kolmou značkou tu řádku která nejlépe odpovídá vaší odpovědi. (Neexistují špatné nebo dobré odpovědi. Nic nezapisujte do boxů na pravé straně)

1. Jaký byl vliv tablety na vaši erekci ?

Žádná erekce Pevná erekce dostatečná pro styk [ ]

2. Měl jste pohlavní styk se svou manželkou/partnerkou po aplikaci podjazykové tablety ? [ ] Ano [ ] Ne

Pokud ne, prosím zakroužkujte všechny důvody které to znemožnily:

0 – nedosáhl jsem erekce

1 - erekce nebyla dostatečná pro dosažení pohlavního styku

2 – po aplikaci tablety jsem se cítil špatně

3 – rozhodl jsem se nemít styk

4 – manželka/partnerka se rozhodla nemít styk

5 – nepředpokladatelné vyrušení (např. telefon)

6 – manželka/partnerka měla menstruaci

7 – jiné důvody, vysvětlení: .....

3. Jak jste byl spokojen s uskutečněným pohlavním stykem ?

Velmi nespokojen ——— Velmi spokojen [ ]

4. Prosím popiště všechny nepříznivé reakce, které jste pocítil po aplikaci podjazykové tablety. (Uveďte prosím kdy reakce nastoupila akdy odezněla, a jak jste eventuálně tuto reakci léčil, např. „při krvácení v nosu 1. 5. 1994, jsem použil studený obklad")

_____

_____

_____

_____

5. Další připomínky ? _____

_____

TABULKA 17

CELKOVÉ HODNOTY ZÍSKANÉ Z MONITORU RIGISCAN™ V JEDNOTLIVÝCH FÁZÍCH

Průměr ± SO

fáze 2

	fáze 1	fáze 2			
video	placebo 1	placebo 2	4 mg	6 mg	8 mg
erotická sekvence 1 N = 31-36	11,44 ± 1,77	13,38 ± 2,05	15,31 ± 1,76*	17,09 ± 1,64**	19,84 ± 1,61**
erotická sekvence 2 N = 29-36	11,39 ± 1,7	13,31 ± 1,88	15,26 ± 1,72*	16,44 ± 1,98*	17,79 ± 1,96**
neutrální sekvence N = 41-48	7,89 ± 1,24	7,49 ± 1,26	11,11 ± 1,30**	12,76 ± 1,12**	11,98 ± 1,37**
odpovídající hladina p (placebo 1/ placebo 2)					
erotická sekvence 1	-- --	0,3274 --	0,0120 0,1405	0,0007 0,0166	0,0001 0,0005
erotická sekvence 2	-- --	0,4013 --	0,0276 0,1907	0,0196 0,1365	0,0007 0,0091
neutrální sekvence	-- --	0,6243 --	0,0230 0,0074	0,0009 0,0002	0,0060 0,0017

* významně vyšší než placebo 1
** významně vyšší než placebo 1 a placebo 2

TABULKA 18

MĚŘENÍ PENISU (maximální nárůst měřený monitorem RIGISCAN™) PŘI EROTICKÉ SEKVENCI VIDEA č.1

Analýza rozptylu opakovaných měření

		popisná statistika			přepočtený (LS) průměr				Analýza rozptylu	
sezení	léčba	N	průměr	SEM	LS průměr			SEM	zdroj	hladina p
VŠECHNA SEZENÍ		placebo č.1	36,00	11,440	1,77	12,22		1,66	léčba	0,0001*
	placebo č. 2	32	13,38	2,051	13,65		1,714		sezení	0,0264*
	4 mg	35	15,31	1,761	15,80		1,674		léčba podle sezení	0,0595
	6 mg	34	17,09	1,841	17,20		1,695		4 mg / placebo č.1	0,0120*
	8 mg	31	19,84	1,610	19,11		1,745		6 mg / placebo č.1	0,0007*
SEZENÍ č. 1		všechny léčby		11,000	10,76	2,374	11,04	2,498	8 mg / placebo č.1	0,0001*
	placebo č. 1	11	9,73	2,854	9,73		2,931		4 mg / placebo č.2	0,1504
	placebo č. 2	10	9,00	3,300	9,21		2,996		6 mg / placebo č.2	0,0166*
	4 mg	11	8,09	2,410	8,09		2,931		8 mg / placebo č.2	0,0005*
	6 mg	11	10,82	3,065	10,82		2,931		placebo č. 1 / 2	0,3274
	8 mg	9	17,89	2,988	17,36		3,07			
SEZENÍ č. 2		všechny léčby		16,000	13,89	1,942	14,25	2,083		
	placebo č. 1	16	8,94	2,233	8,94		2,43			
	placebo č. 2	14	11,71	2,768	11,38		2,515			
	4 mg	15	15,27	2,379	15,10		2,476			
	6 mg	15	17,60	2,267	17,43		2,476			
	8 mg	15	18,60	2,265	18,43		2,476			
SEZENÍ č. 4		všechny léčby		9,000	21,21	3,437	21,49	2,776		
	placebo č. 1	9	18,00	4,304	18,00		3,24			
	placebo č. 2	8	21,75	4,224	20,36		3,337			
	4 mg	9	24,22	2,837	24,22		3,24			
	6 mg	8	24,75	3,740	23,36		3,337			
	8 mg	7	25,00	3,259	21,52		3,444			

TABULKA 19

MĚŘENÍ PENISU (maximální nárůst měřený monitorem RIGISCAN™) PŘI NEUTRÁLNÍ SEKVENCI VIDEA č.1

Analýza rozptylu opakovaných měření

		popisná statistika			přepočtený (LS) průměr				Analýza rozptylu	
sezení	léčba	N	průměr	SEM	LS průměr			SEM	zdroj	hladina p
VŠECHNA SEZENÍ	placebo č.1	48,00	7,980	1,24	8,34			1,22	léčba	0,0002*
	placebo č. 2	43	7,49	1,257	7,65		1,272		sezení	0,1092
	4 mg	47	11,11	1,295	11,47		1,226		léčba podle sezení	0,7176
	6 mg	45	12,76	1,116	13,10		1,268		4 mg / placebo č.1	0,0230*
	8 mg	41	11,98	1,366	12,40		1,331		6 mg / placebo č.1	0,0009*
SEZENÍ č. 1	všechny léčby			11,000	10,56	1,987	10,7	1,789	8 mg / placebo č.1	0,0060*
	placebo č. 1	11	8,91	2,470	8,91		2,494		4 mg / placebo č.2	0,0074*
	placebo č. 2	10	5,60	2,574	5,68		2,587		6 mg / placebo č.2	0,0002*
	4 mg	11	10,45	1,956	10,45		2,494		8 mg / placebo č.2	0,0017*
	6 mg	11	12,73	2,832	12,73		2,494		placebo č. 1 / 2	0,6243
	8 mg	9	16,22	3,099	15,73		2,692			
SEZENÍ č. 2	všechny léčby			16,000	7,02	1,192	7,22	1,495		
	placebo č. 1	16	4,44	1,554	4,44		2,068			
	placebo č. 2	14	5,86	2,099	5,71		2,182			
	4 mg	15	8,73	2,610	8,70		2,126			
	6 mg	15	9,60	1,514	9,56		2,126			
	8 mg	15	7,73	1,694	7,70		2,126			
SEZENÍ č. 3	všechny léčby			12,000	12,22	1,476	12,09	1,706		
	placebo č. 1	12	11,33	2,244	11,33		2,388			
	placebo č. 2	11	10,00	1,902	10,61		2,469			
	4 mg	12	11,83	2,564	11,83		2,388			
	6 mg	12	13,58	1,794	13,58		2,388			
	8 mg	11	12,45	2,458	13,07		2,496			
SEZENÍ č. 4	všechny léčby			9	11,63	2,864	12,35	2,023		
	placebo č. 1	9	8,67	4,052	8,67		2,758			
	placebo č. 2	8	9,25	3,99	8,58		2,891			
	4 mg	9	14,89	3,071	14,89		2,758			
	6 mg	8	18,14	2,747	16,51		3,046			
	8 mg	7	15,33	4,462	13,11		3,236			

01.02.01

Tabulka 20: Uváděné úspěchy vzhledem k dávce

skupina	4 mg	6 mg	8 mg	Celkem
ženy	5/7 (71,4 %)	11/15 (73,3 %)	4/7 (57,1 %)	20/29 (69,0 %)
muži	5/7 (71,4 %)	11/15 (73,3 %)	4/7 (57,1 %)	20/29 (69,0 %)

Tabulka 21: Uváděné úspěchy vzhledem k dávce apomorfinu (μg/kg)

skupina	35-50 μg/kg	50-74 μg/kg	>74 μg/kg	Celkem
ženy	3/5 (60.0 %)	9/11 (81.8 %)	8/13 (61.5 %)	20/29 (69,0 %)
muži	4/5 (80.0 %)	8/11 (72.7 %)	8/13 (61.5 %)	20/29 (69,0 %)

Pravidla výběru pro domácí testování

1. jedinec který dosáhl jednoho úspěšného styku ze dvou pokusů byl hodnocen jako úspěšný (založeno na odpovědích v dotaznících)
2. jedinec který testoval léčivo doma, alespoň dvakrát
3. jedinec, který testoval nižší nebo vyšší dávky, pokud dávka která mu byla dána k domácímu testování nevyvolávala požadovaný účinek v kombinaci s antiemetikem.
4. jedinci kteří vyplnili a vrátili dotazníky

Využití navrhovaného vynálezu je demonstrováno následujícími příklady. Tyto příklady jsou uvedeny pouze pro ilustraci a v žádném případě nemohou být brány jako limity navrhovaného vynálezu. Každý odborník v oboru si dokáže představit řadu dalších variant léčebného prostředku podle navrhovaného vynálezu, které nijak neovlivní účinnost apomorfinu ani antiemetika a všechny tyto varianty spadají do rámce navrhovaného vynálezu.

PŘEHLED OBRÁZKŮ NA VÝKRESECH

Obr. 1: grafické znázornění průměrné erektivní funkce, vynesené jako hodnoty získané monitorem RIGISCAN™ a jako funkce dávky apomorfinu.

Obr. 2: sloupcový graf znázorňující procenta úspěšné erektivní funkce placeba, 3 mg dávky apomorfinu a 4 mg dávky apomorfinu za erotických nebo neutrálních podmínek.

Obr. 3: sloupcový graf ukazující ještě další porovnání erektivní funkce uvedené v pilotní studii č. 4, porovnáním hodnot získaných z monitoru RIGISCAN™ po aplikaci placeba, 3 mg dávky apomorfinu a 4 mg dávky apomorfinu za erotických nebo neutrálních podmínek.

01.02.01

Obr. 4: grafické znázornění porovnání časových koncentračních profilů apomorfinu v plazmě po intravenózní aplikaci 1 mg (prázdné kroužky, n = 7), podjazykové aplikaci 4 mg (prázdné čtverečky, n = 4) a podjazykové aplikaci 8 mg (vyplněné čtverečky, n = 4).

Obr. 5: je graf ukazující rozpouštěcí kinetiku apomorfinu a antiemetika – nikotinu pro tablety podle příkladu 1.

Obr. 6: je graf ukazující rozpouštěcí kinetiku apomorfinu a antiemetika – nikotinu pro tablety podle příkladu 2.

Obr. 7: je graf ukazující rozpouštěcí kinetiku apomorfinu a antiemetika – nikotinu pro tablety podle příkladu 3.

Obr. 8: je graf ukazující rozpouštěcí kinetiku apomorfinu a antiemetika – nikotinu pro tablety podle příkladu 4.

Obr. 9: je graf ukazující rozpouštěcí kinetiku apomorfinu a antiemetika – nikotinu pro tablety podle příkladu 5.

Obr. 10: je graf ukazující rozpouštěcí kinetiku apomorfinu a antiemetika – nikotinu pro tablety podle příkladu 6.

Obr. 11: je graf ukazující rozpouštěcí kinetiku apomorfinu a antiemetika – nikotinu pro tablety podle příkladu 7.

Obr. 12: je graf ukazující rozpouštěcí kinetiku apomorfinu a antiemetika – nikotinu pro tablety podle příkladu 8.

Obr. 13: je graf porovnávající rozpouštěcí kinetiku vrstvených tablet podle příkladu 7 a rozpouštěcí kinetiku komerčně dostupných tablet obsahujících apomorfin.

PŘÍKLADY PROVEDENÍ VYNÁLEZU

PŘÍKLAD 1. Kombinace apomorfinu s nikotinem pomocí mokré granulační techniky – prostředek A.

Tablety obsahující prostředek A jsou připraveny z přísad uvedených v tabulce 22 (dále). Každá z přísad je přesně navážena, jak je uvedeno, a proseta skrz síto s otvory č. 35 (světlost asi 0,51 mm) tak, aby bylo možno zajistit granulaci. Roztok obsahující hydrochlorid apomorfinu, kyselinu citrónovou, polovinu acesulfamu K, polovinu peprmintové ingredience a polovinu čokoládové ingredience, je připraven rozpuštěním těchto složek ve směsi odpovídajících objemů přečištěné vody a ethanolu, USP. Směs je míchána, dokud se nerozjasní, a po té je absorbována uvedeným množstvím mikrokrystalické celulózy (Avicel 302). Vzniklá hmota, která je označena jako část A, je promíchávána v porcelánové míse při pokojové teplotě (20 °) po dobu 30 minut a po té částečně vysušena tak, aby vznikla pevná hmota. Tato hmota je po té granulována

01.02.01

protlačením přes síto s otvory č. 50 (projdou částice o velikosti 0,297 mm). Mokré granule jsou sušeny při teplotě mezi 60 °C až 70 °C po dobu od 1 do 1,5 hodin. Vzniklé vysušené granule jsou po té prosety přes síto s velikostí ok č. 35 (projdou částice o velikosti asi 0,51 mm).

Tabulka 22: složení tablet obsahujících kombinaci apomorfinu s nikotinem

Složka	mg/tabletu
Apomorfin hydrochlorid	4,0
Nikotin	1,0
Acesulfem-K	4,0
mikrokrystalická celulóza	37,5
peprmintová ingredience	2,5
čokoládová ingredience	2,0
kyselina citrónová	3,0
hydroxyproopylmethylcelulóza	13,0
manitol	80,0
stearát hořečnatý	3,0
CELKEM	150,0

Ke zbytku přísad, kromě stearátu hořečnatého, bylo přidáno uvedené množství nikotinu, konkrétně, nikotin byl přidán ke zbytku acesulfamu K, polovině peprmintové ingredience, polovině čokoládové ingredience, hydroxypropylmethylcelulóze, (methocel E4M, premium), a manitolu. Vzniklá směs byla označena část B. Části A a B byly po té smíchány a míchány asi pět minut v nádobě s V profilem. Po té byl ke směsi přidán stearát hořečnatý a míchání pokračovalo asi dvě minuty.

Vzniklá směs byla vyjmuta z nádoby a přenesena do Stokova lisu na tablety s bikonvexní 5/16'' formou. Tablety byly připraveny za použití různých sil, čímž vznikly tablety o různé pevnosti. Obecně, čím je tableta pevnější, tím pomaleji se z ním uvolňují účinné složky. Pro další diskuse o způsobech přípravy podjazykových tablet obsahující apomorfin, viz. US patent č. 5.624.677 od L-Rashidy et. Al., který je zde uveden jako citace.

Rozpouštění apomorfinu a nikotinu z tablet obsahujících prostředek A bylo měřeno pomocí aparátu USP typu II (USP XXIII) při míchání o 40 rpm. Rozpouštěcí médium bylo 500 ml 10 mM amonium fosfátového pufru při pH 3,0 ± 0,5 při asi 37 °C. Množství uvolněného

01.02.01

apomorfinu a nikotinu bylo v médiu měřeno stanovováním absorbance při dvou různých vlnových délkách, 250 nm a 272 nm a vypočteno podle následujících dvou rovnic:

$$A_{T259} = (\varepsilon^{259}_{apo})(C_{apo})(l) + (\varepsilon^{259}_{nic})(C_{nic})(l) \quad (5)$$

$$A_{T272} = (\varepsilon^{272}_{apo})(C_{apo})(l) + (\varepsilon^{272}_{nic})(C_{nic})(l) \quad (5)$$

Ve výše uvedených rovnicích je A_{T259} celková absorbance při 259 nanometrech (nm), A_{T272} je celková absorbance při 272 nm, ε^{259}_{apo} je koeficient molární absorbce apomorfinu při 259 nm, ε^{259}_{nic} je molární absorbční koeficient při 259 nm, ε^{272}_{apo} je koeficient molární absorbce apomorfinu při 272 nm, ε^{272}_{nic} je molární absorbční koeficient při 272 nm, C_{apo} je molární koncentrace apomorfinu, C_{nic} je molární koncentrace nikotinu a l je tloušťka kyvety.

Vypočítáním rovnic (5) a (6) mohou být získány molární koncentrace apomorfinu (C_{apo}) a nikotinu (C_{nic}) z hodnot celkové absorbance (A_{T259} a A_{T272}) podle následujících vztahů:

$$C_{apo} = (\varepsilon^{272}_{nic} A_{T259} - \varepsilon^{259}_{nic} A_{T272})/(\varepsilon^{259}_{apo}\varepsilon^{272}_{nic} - \varepsilon^{272}_{apo}\varepsilon^{259}_{nic}) \quad (7)$$

$$C_{apo} = (\varepsilon^{272}_{apo} A_{T259} - \varepsilon^{259}_{apo} A_{T272})/(\varepsilon^{272}_{apo}\varepsilon^{259}_{nic} - \varepsilon^{259}_{apo}\varepsilon^{272}_{nic}) \quad (8)$$

Rozpouštěcí konstanta (K_{diss}) pro apomorfin a nikotin byla vypočítána podle kinetiky nultého řádu.

Připravené tablety byly srovnány s komerčně dostupnými tabletami obsahujícími rozpustný apomorfin, vzhledem ke svým rozpouštěcím charakteristikám. Výsledky jsou uvedeny tabulce 26 a na obr. 5. Konkrétně byl stanovován časový úsek nezbytný pro to, aby bylo uvolněno 50 % léčiva (T_{50}) a 90 % léčiva (T_{90}) jak pro apomorfin, tak pro nikotin a jsou uvedeny zároveň s rozpouštěcí konstantou.

Dále byla testována pevnost tablet pomocí přístroje Computest. Tyto výsledky jsou uvedeny v tabulce 26.

Tablety obsahující prostředek A uvolňují apomorfin relativně pomalu ve srovnání s uvolňováním antiemetika, nikotinu.

PŘÍKLAD 2: Kombinace apomorfinu s nikotinem pomocí mokré granulační techniky – prostředek B.

01.02.01

Tablety prostředku B jsou připraveny z přísad uvedených v tabulce 22 (výše). Každá z přísad je přesně navážena, jak je uvedeno, a proseta skrz síto s otvory č. 35 (světlost asi 0,51 mm) tak, aby bylo možno zajistit granulaci. Hydrochlorid apomorfinu, hydroxypropylmethylcelulóza, citrónová kyselina, acesulfam K, peprmintová ingredience a čokoládová ingredienci byli smíchány s uvedeným množstvím mikorkrystalické celulózy a rozpuštěny v 25 % ethanolu v deionizované vodě. Směs je míchána, dokud se neprojasní, a po té je absorbována uvedeným množstvím mikrokrystalické celulózy (Avicel 302). Vzniklá hmota, která je označena jako část A, je promíchávána v porcelánové míse při pokojové teplotě (20 °C) po dobu 30 minut a po té částečně vysušena tak, aby vznikla pevná hmota. Tato hmota je po té granulována protlačením přes síto s otvory č. 35 (projdou částice o velikosti 0,51 mm). Mokré granule jsou sušeny při teplotě mezi 60 °C až 70 °C po dobu od 1 do 1,5 hodin a během vysoušení jsou neustále míchány. Vzniklé vysušené granule jsou po té prosety přes síto s velikostí ok č. 35 (projdou částice o velikosti asi 0,51 mm).

Ke zbytku přísad bylo přidáno uvedené množství nikotinu, konkrétně, nikotin byl přidán k mirkokrystalické celulóze a manitolu. Vzniklá směs byla označena část B. Části A a B byly po té smíchány a míchány asi pět minut v nádobě s V profilem. Po té byl ke směsi přidán stearát hořečnatý a míchání pokračovalo asi dvě minuty.

Vzniklá směs byla vyjmuta z nádoby a přenesena do Stokova lisu na tablety s bikonvexní 5/16'' formou. Tablety byly připraveny za použití různých sil, čímž vznikly tablety o různé pevnosti.

Rozpouštění apomorfniu a nikotinu z tablet obsahujících prostředek B bylo měřeno a vyhodnoceno jako v příkladu 1. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 26 a na obr. 6. Tablety obsahující prostředek B uvolňují apomorfin relativně pomalu ve srovnání s nikotinem.

PŘÍKLAD 3: Vrstvené tablety obsahující kombinaci apomorfin s nikotinem – prostředek C.

Složky uvedené v tabulce 23 byly použity pro přípravu vrstvených tablet s jádrem obsahujícím hydrochlorid apomorfinu a vnější vrstvu obsahující antiemetickou složku – nikotin. Všechny složky byly nejprve přesety přes síto s oky č. 35 (světlost asi 0,51 mm)

Tabulka 23: složky vrstvené tablety obsahující apomorfin a nikotin

Složka	mg/tabletu
Jádro tablety:	
Apomorfin hydrochlorid	4,0

01.02.01

Acesulfem-K	1,6
mikrokrystalická celulóza	21,6
peprmintová ingredience	1,0
čokoládová ingredience	0,8
kyselina citrónová	1,2
hydroxyproopylmethylcelulóza	4,0
manitol	24,6
stearát hořečnatý	1,2

Vnější povlak tablety

Nikotin	1,0
Acesulfam-K	0,4
mikrokrystalická celulóza	36,6
hydroxyproopylmethylcelulóza	4,0
manitol	47,0
stearát hořečnatý	1,0
CELKEM	150,0

Jádro tablety bylo připraveno smícháním hydrochloridu apomorfinu, kyseliny citrónové, peprmintové ingredience, čokoládoví ingredience a acesulfamu K v suchém stavu.Vzniklá směs byla míchána v nádobě s V profilem po dobu 5 minut.

Po té byla ke směsi přidána hydroxypropylmethylcelulóza a míchání pokračovalo dalších pět minut. Po té byla ke směsi přidána mikrokrystalická celulóza a míchání pokračovalo dalších pět minut. Po té byla ke směsi přidána manitol a míchání pokračovalo dalších pět minut. Po té byla ke směsi přidána stearát hořečnatý a míchání pokračovalo dvě minuty.

Výsledná směs byla přenesena do Stokova lisu na tablety s bikonvexní formou s průměrem 7/32'' tak, aby bylo možno vytvořit jádra tablet s tvrdostí asi 3 kilopaskaly (Kp).

Vnější povlak tablety obsahující antiemetikum byl připraven smícháním nikotinu s uvedeným množstvím mikrokrystalické celulózy v porcelánové nádobě. Směs byl míchána, dokud nebyla homogenní. Homogenní směs byla přenesena do nádoby s V profilem, kde bylo během 5 minut za stálého míchání přidáno uvedené množství manitolu, hydroxypropylmethycelulózy a acesulfamu K. Nakonec byl přidán stearát hořečnatý a míchání probíhalo ještě dvě minuty. Část směsi obsahující nikotin byla přenesena do Stokova lisu na tablety s bikonvexní formou 5/16''. Dále bylo do formy vloženo již vylisované jádro tablety a převrstveno další částí směsi

01.02.01

obsahující nikotin. Směs obsahující nikotin a již vylisované jádro byly nakonec slisovány dohromady a tak vznikly vrstvené tablety.

Rozpouštění apomorfinu a nikotinu z tablet obsahující prostředek C byl měřen a hodnocen stejně, jak je uvedeno v příkladu 1. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 26 a na obr. 7. Jak se dá předpokládat, tablety obsahující prostředek C uvolňují nikotin z vnější vrstvy podstatně dříve a rychleji než apomorfin z jádra tablety.

PŘÍKLAD 4: Kombinace apomorfinu s prochlorperazinem pomocí mokré granulační techniky – prostředek D.

Tablety prostředku D jsou připraveny z přísad uvedených v tabulce 24. Každá z přísad je přesně navážena, jak je uvedeno, a proseta skrz síto s otvory č. 35 (světlost asi 0,51 mm) tak, aby bylo možno zajistit granulaci. Roztok obsahující hydrochlorid apomorfinu, citrónovou kyselinu, acesulfam K, peprmintovou ingredienci a čokoládovou ingredienci je připraven rozpuštěním těchto složek ve směsi odpovídajících objemů přečištěné vody a ethanolu. Směs je míchána, dokud se nerozjasní, a po té je absorbována uvedeným množstvím mikrokrystalické celulózy (Avicel 302) a je promíchávána v nádobě z nerezové oceli při pokojové teplotě (20 °) po dobu 30 minut a po té částečně vysušena tak, aby vznikla pevná hmota. Tato hmota je po té granulována protlačením přes síto s otvory č. 60 (projdou částice o velikosti 0,25 mm).

Tabulka 24: složení tablet obsahujících kombinaci apomorfinu s prochlorperazinem

Složka	mg/tabletu
Apomorfin hydrochlorid	4,0
Prochlorperazin hydrochlorid	5,0
Acesulfem-K	4,0
mikrokrystalická celulóza	37,5
peprmintová ingredience	2,5
čokoládová ingredience	2,0
kyselina citrónová	3,0
hydroxyproopylmethylcelulóza	10,0
manitol	68,0
alginát sodný	10,0
stearát hořečnatý	3,0
CELKEM	150,0

01.02.01

Mokré granule jsou sušeny při teplotě mezi 60 °C až 70 °C po dobu asi 2 hodiny. Vzniklé vysušené granule jsou po té prosety přes síto s velikostí ok č. 35 (projdou částice o velikosti asi 0,51 mm).

Všechny zbývající přísady z tabulky 24, kromě stearátu hořečnatého, bylo smícháno se suchými granulemi v nádobě s V profilem. Po té byl ke směsi přidán stearát hořečnatý a míchání pokračovalo asi pět minut.

Vzniklá směs byla vyjmuta z nádoby a přenesena do Stokova lisu na tablety s bikonvexní 5/16'' formou.

Tablety obsahující prostředek D byly testovány jak uvádí příklad 1, pouze absorbance byla místo 259 nm měřena při 254 nm. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 26 a na obr. 8. Tablety obsahující prostředek D uvolňují apomorfin relativně pomaleji ve srovnání s uvolňováním prochlorperazinu.

PŘÍKLAD 5: Kombinace apomorfinu s prochlorperazinem pomocí mokré granulační techniky – prostředek E.

Tablety prostředku E jsou připraveny z přísad uvedených v tabulce 24. Každá z přísad je přesně navážena, jak je uvedeno, a proseta skrz síto s otvory č. 35 (světlost asi 0,51 mm) tak, aby bylo možno zajistit granulaci. Hydrochlorid apomorfinu, hydroxypropylmethylcelulóza, alginát sodný, citrónová kyselina, acesulfam K, peprmintová ingredience a čokoládová ingredience byli smíchány s uvedeným množstvím mikrokrystalické celulózy a rozpuštěny v 25 % ethanolu v deionizované vodě. Směs je míchána, dokud se neprojasní, a po té je absorbována uvedeným množstvím mikrokrystalické celulózy (Avicel 302). Vzniklá hmota, která je označena jako část A, je promíchávána v porcelánové míse při pokojové teplotě (20 °C) po dobu 30 minut a po té částečně vysušena tak, aby vznikla pevná hmota. Tato hmota je po té granulována protlačením přes síto s otvory č. 35 (projdou částice o velikosti 0,51 mm). Mokré granule jsou sušeny při teplotě mezi 60 °C až 70 °C po dobu od 1 do 1,5 hodin a během vysoušení jsou neustále míchány. Vzniklé vysušené granule jsou po té prosety přes síto s velikostí ok č. 35 (projdou částice o velikosti asi 0,51 mm).

Ke zbytku přísad bylo přidáno uvedené množství prochlorperazinu, konkrétně, prochlorperazin byl přidán k manitolu. Vzniklá směs byla označena část B. Části A a B byly po té smíchány a míchány asi pět minut v nádobě s V profilem. Po té byl ke směsi přidán stearát hořečnatý a míchání pokračovalo asi dvě minuty. Vzniklá směs byla vyjmuta z nádoby a přenesena do Stokova lisu na tablety s bikonvexní 5/16'' formou. Tablety byly připraveny za použití různých kompresních sil, čímž vznikly tablety o různé pevnosti.

01.02.01

Rozpouštění apomorfinu a prochlorperazinu z tablet obsahujících prostředek E bylo měřeno a vyhodnoceno jako v příkladu 1. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 26 a na obr. 9. Tablety obsahující prostředek E uvolňují apomorfin relativně pomalu ve srovnání s prochlorperazinu.

PŘÍKLAD 6: Vrstvené tablety obsahující kombinaci apomorfin s prochloreperazinem – prostředek F.

Tablety obsahující prostředek F byly připraveny podle návodu uvedeném v příkladu 3 a za použití složek uvedených v tabulce 25. Prochlorperazin nahradil nikotin a alginát sodný byl přidán ve stejném okamžiku jako hydroxypropylmethylcelulóza.

Tabulka 25: složky vrstvené tablety obsahující apomorfin a nikotin

Složka	mg/tabletu
Jádro tablety:	
Apomorfin hydrochlorid	4,0
Acesulfem-K	1,6
mikrokrystalická celulóza	20,0
peprmintová ingredience	1,0
čokoládová ingredience	0,8
kyselina citrónová	1,2
hydroxypropylmethylcelulóza	5,0
manitol	20,2
alginát sodný	5,0
stearát hořečnatý	1,2
Vnější povlak tablety	
prochlorperazin	1,0
Acesulfam-K	0,4
mikrokrystalická celulóza	35,6
hydroxyproopylmethylcelulóza	2,0
manitol	46,0
stearát hořečnatý	1,0
CELKEM	150,0

01.02.01

Rozpouštění apomorfniu a prochlorperazinu z tablet obsahujících prostředek F bylo měřeno a vyhodnoceno jako v příkladu 1. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 26 a na obr. 10. Tablety obsahující prostředek F uvolňují apomorfin relativně pomalu ve srovnání s prochlorperazinu.

Příklad 7: Vrstvené tablety obsahující kombinaci apomorfin s prochloreperazinem – prostředek G.

Složky uvedené v tabulce 25 byly použity pro přípravu vrstvených tablet s jádrem obsahujícím hydrochlorid apomorfinua vnější vrstvu obsahující antiemetickou složku – prochlorperazin. Všechny složky byly nejprve naváženy, jak je uvedeno, a přesety přes síto s oky č. 35 (světlost asi 0,51 mm).

Jádro tablety bylo připraveno rozpuštěním hydrochloridu apomorfinu, kyseliny citrónové, peprmintové ingredience, čokoládová ingredience a acesulfamu K v odpovídajích rozměrech acesulfamu K a ethanolu. Směs je míchána, dokud se neprojasní, a po té je absorbována uvedeným množstvím mikrokrystalické celulózy (Avicel 302) a je promíchávána v nádobě z nerezové oceli při pokojové teplotě (20 °C) po dobu 30 minut a po té částečně vysušena tak, aby vznikla pevná hmota. Tato hmota je po té granulována protlačením přes síto s otvory č. 60 (projdou částice o velikosti 0,25 mm).

Mokré granule jsou sušeny při teplotě mezi 60 °C až 70 °C po dobu asi 2 hodiny. Vzniklé vysušené granule jsou po té prosety přes síto s velikostí ok č. 35 (projdou částice o velikosti asi 0,51 mm).

Všechny zbývající přísady z tabulky 25, kromě stearátu hořečnatého, byly smícháno se suchými granulemi v nádobě s V profilem. Po té byl ke směsi přidán stearát hořečnatý a míchání pokračovalo asi dvě minuty.

Vzniklá směs byla pomocí Stokova lisu na tablety za použití bikonvexní 7/32´´ slisována na 60 mg jádra tablet.

Vnější povlak tablety obsahující antiemetikum byl připraven rozpuštěním prochlorperazinu s acelufamem K ve směsi odpovídajících objemů destilované vody a ethanolu. Směs je míchána, dokud se neprojasní, a po té je absorbována uvedeným množstvím mikrokrystalické celulózy (Avicel 302) a je promíchávána v nádobě z nerezové oceli při pokojové teplotě (20 °C) po dobu 30 minut a po té částečně vysušena tak, aby vznikla pevná hmota. Tato hmota je po té granulována protlačením přes síto s otvory č. 60 (projdou částice o velikosti 0,25 mm).

Mokré granule jsou sušeny při teplotě mezi 60 °C až 70 °C po dobu asi 2 hodiny. Vzniklé vysušené granule jsou po té prosety přes síto s velikostí ok č. 35 (projdou částice o velikosti asi 0,51 mm).

01.02.01

Manitol a hydroxypropylmethylcelulóza byly míchány s granulemi určenými pro vnější povlak tablet v nádobě s V profilem po dobu 5 minut. Po té byl ke směsi přidán stearát hořečnatý a míchání pokračovalo asi dvě minuty.

Vrstvené tablety byly připraveny lisováním vnějšího povlaku kolem připravených jader tak, jak bylo popsáno v příkladu 3.

Rozpouštění apomorfinu a prochlorperazinu z tablet obsahující prostředek G byl měřen a hodnocen stejně, jak je uvedeno v příkladu 1. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 26 a na obr. 11. Jak se dá předpokládat, tablety obsahující prostředek G uvolňují prochlorperazin z vnější vrstvy podstatně dříve a rychleji než apomorfin z jádra tablety.

PŘÍKLAD 8: Srovnání profilů uvolňování léčiva.

Profil uvolňování léčiva komerčně dostupných rozpustných tablet obsahujících hydrochlorid apomorfinu (apomorfinhydrochlorid, 6 mg apomorfinhydrochloridu v 60 mg tabletě) bylo vyhodnoceno stejně, jak bylo uvedeno v příkladu 1. Výsledky tohoto tesu jsou graficky znázorněny na obr. 12 a uvedeny tabulce 26. V tabulce 26 je také uveden čas potřebný k uvolnění 50 % léčiva (T_{50}), čas potřebný k uvolnění 90 % léčiva (T_{90}), a vypočtená rozpouštěcí konstanta apomorfinu a antiemetika (nikotinu nebo prochlorperazinu) pro každý jednotlivý příklad.

Tabulka 26:porovnání profilů uvolňování a tvrdosti tablety

	apomorfin			antiemetikum				
Prostředek	T_{50}	T_{90}	K_{diss}	T_{50}	T_{90}	K_{diss}	r^2	tvrdost, k_p
A	60	60	1,44	10	25	3,34	0,908	4,5
B	12	40	3,92	5	12	6,51	0,912	4,7
C	13	45	4,29	8	20	5,66	0,899	2,5/4,9
D	>90	>90	0,54	90	>90	0,54	0,945	6,5
E	22	40	2,76	16	27	3,16	0,944	4,2
F	15	60	3,42	7	30	5,29	0,956	2,5/4,8
G	80	>120	0,67	<10	40	2,68	0,932	3,5/5,5
Rozpustná tableta apomorfinu	13	30	3,82	-	-	-	0,909	4,2

01.02.01

Tato data ukazují schopnost prostředků podle navrhovaného vynálezu uvolnit anitemetikum dříve a rychleji než apomorfin. Obrázky 5 až 13 jsou grafy vytvořené na základě hodnot uvedených v tabulce 26. Zřetelný a dobře viditelný i v grafické formě je fakt, že prostředky podle navrhovaného vynálezu uvolňují apomorfin daleko pomaleji než komerčně dostupné podjazykové tablety.

Obrázek 13 je shrnující graf, který porovnává rozpouštěcí profily komerčně dostupných tablet obsahujících apomorfin a tablet obsahující prostředek G (příklad 7). Tento graf velmi dobře ukazuje výhody vrstvené tablety schopné uvolňovat léčiva postupně, popsané v navrhovaném vynálezu.

Výše uvedené příklady, diskuse a popsané studie jsou uvedeny pouze jako ilustrativní příklad uvedeného vynálezu a nemohou být brány jako limit. Každý odborník v oboru si velmi dobře uvědomuje, že existuje celá řada variant navrhovaného vynálezu, které nevybočují z popsaného rámce.

2000-4653
20.04.01
4957

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití antiemetika v takovém množství, že postačuje pro potlačení nevolnosti vyvolané použitím apomorfinu, a
   apomorfinu, nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli v množství dostatečném pro vyvolání a udržení erekce na takové míře, která je dostačující pro uskutečnění pohlavního styku pro přípravu farmaceutického prostředku vhodného pro léčbu poruchy erektivity u mužů.

2. Použití podle nároku 1, kde antiemetikum je vybrané ze skupiny zahrnující fenothiaziny, benzamidy, mekliziny, antagonisty serotoninu nebo jejich farmaceuticky přijatelné sole.

3. Použití podle nároku 2, kde antiemetikum je prochlorperazin nebo jeho farmaceuticky přijatelná sůl.

4. Použití podle nároku 1, kde antiemetikum je vybrané ze skupiny zahrnující hydroxyzin, dimenhydrinát, skopolamin, metopimazin a nebo difenidol hydrochloridu.

5. Použití podle nároku 1, kde antiemetikum je alkaloid stimulující funkci uzlin a apomorfin je podáván pacientovi ve formě hydrochloridu.

6. Použití podle nároku 5, kde antiemetikum je nikotin sulfátu a poměr hmotností apomorfin hydrochloridu k nikotin sulfátu podaného pacientovi je v rozsahu od 10 do asi 1.

7. Použití podle nároku 5, kde apomorfin a antiemetikum jsou podávány současně v jedné dávce, která obsahuje od 1 do asi 10 mg apomorfinu a asi 0,5 až asi 2 mg nikotin sulfátu.

8. Použití podle nároku 3, kde poměr hmotností apomorfin hydrochloridu k prochlorperazin hydrochloridu podaného pacientovi, je v rozmezí od 5 do asi 0,25.

9. Použití podle nároku 3, kde množství prochlorperazin hydrochloridu je v rozmezí od 5 do asi 150 μg na kilogram pacientovi tělesné hmotnosti.

10. Použití podle nároku 1, kde apomorfin a antiemetikum jsou podány současně jako podjazyková tableta.

11. Použití podle nároku 1, kde apomorfin je podán v podjazykové tabletě a antiemetikum je podáno bukálně.

12. Použití podle nároku 1, kde farmaceutický prostředek obsahující apomorfin je podán nitrožilní injekcí.

13. Použití podle nároku 1, kde farmaceutický prostředek obsahující apomorfin je podán podkožní injekcí.

14. Použití podle nároku 1, kde farmaceutický prostředek obsahující apomorfin je ve formě jako čípek.

15. Použití podle nároku 1, kde apomorfin je ve formě jako hydrochloridové sole.

16. Směs apomorfinu a antiemetika vyznačující se tím, že antiemetikum je vybrané ze skupiny zahrnující fenothiaziny, benzamidy, mekliziny, antagonisty serotoninu, hydroxyziny, lobelinsulfát, dimenhydrinát, skopolamin, metopimazin, difenidol hydrochloridu, nikotin a jejich soli vzniklé přidáním kyseliny.

17. Léková forma vyznačující se tím, že obsahuje antiemetikum jako relativně rychleji se uvolňující složku a apomorfin jako složku, která se začne uvolňovat až po uvolnění antiemetika.

18. Léková forma podle nároku 17 vyznačující se tím, že se jedná o vrstvenou tabletu.

19. Léková forma podle nároku 17 vyznačující se tím, že antiemetikum je vybrané ze skupiny zahrnující fenothiazin, benzamid, meklizin, antagonista serotoninu, hydroxyzin, lobelin sulfát, dimenhydrinát, skopolamin, metopimazin, difenidol hydrochloridu, nikotin a jejich soli vzniklé přidáním kyseliny.

20. Léková forma podle nároku 17 vyznačující se tím, že antiemetikum je prochlorperazin.

21. Léková forma podle nároku 17 vyznačující se tím, že antiemetikum je metoklopramid hydrochloridu.

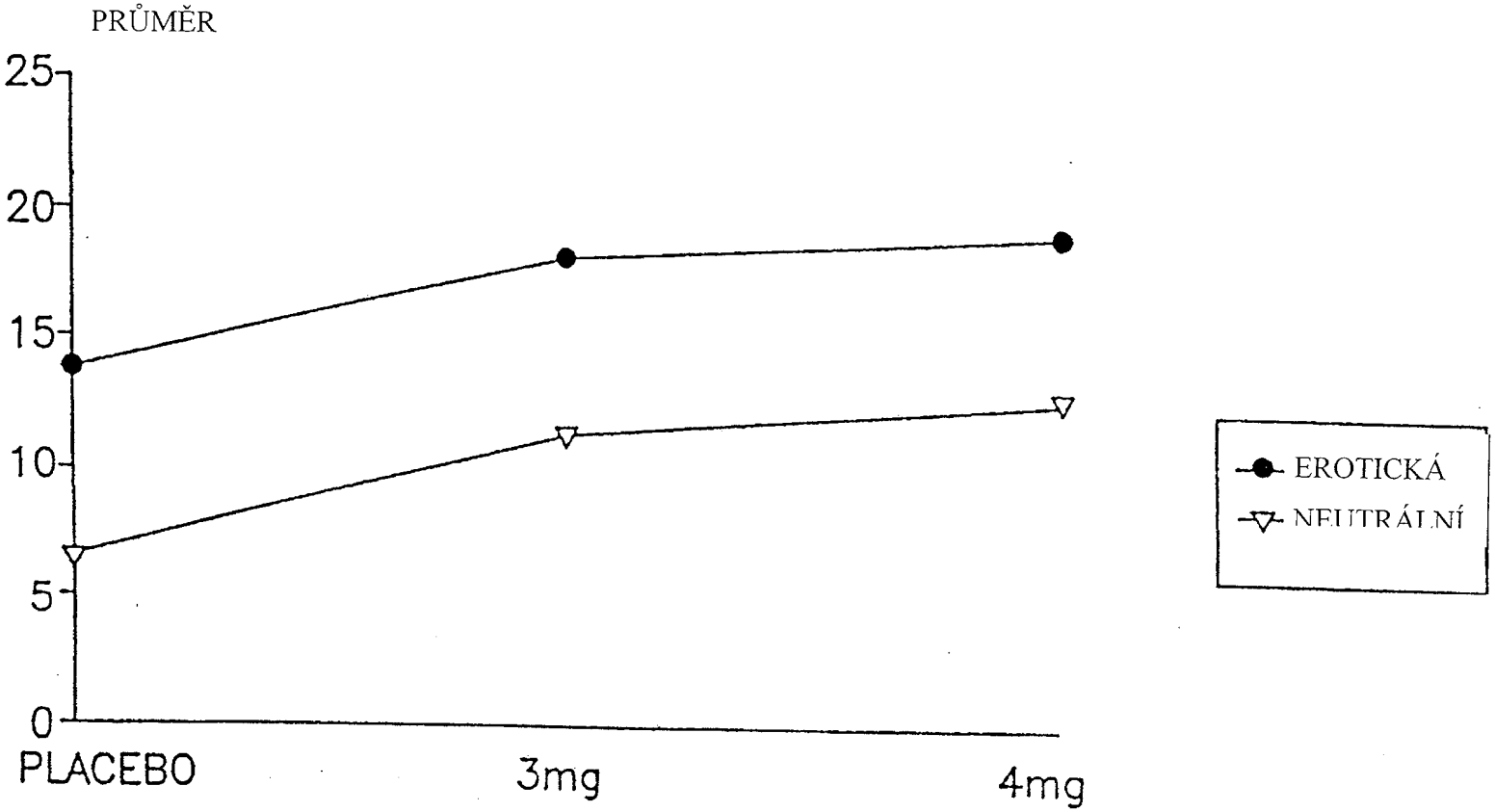
22. Léková forma podle nároku 17 vyznačující se tím, že se jedná o vrstvenou tabletu s jádrem obsahujícím apomorfin a vnějším povlakem obsahujícím antiemetikum.

23. Léková forma podle nároku 17 vyznačující se tím, že čas potřebný k uvolnění 90 % apomorfinu je v rozmezí od 25 minut do 300 minut.

24. Použití podle nároku 1, kde antiemetikum je domperodin.

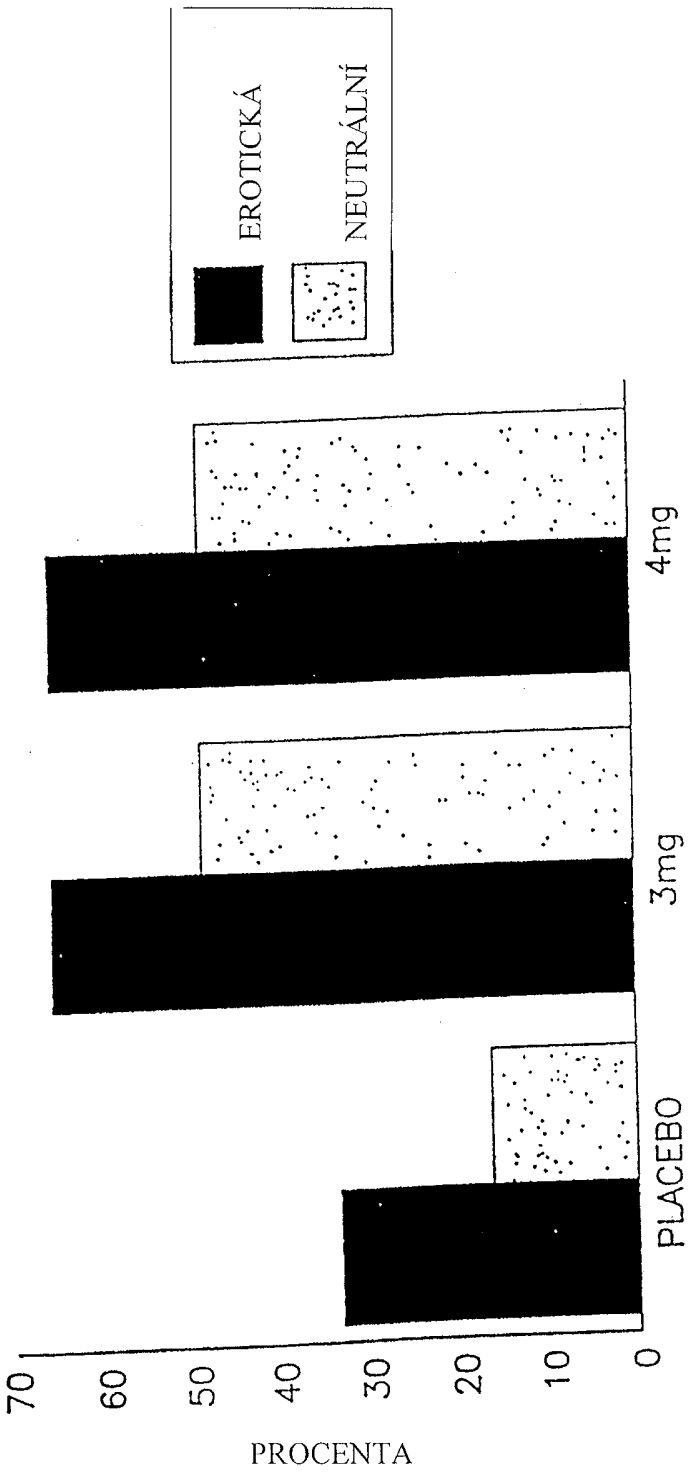
20.04.01

25. Použití podle nároku 24, kde apomorfin a antiemetikum jsou podávány současně v jedné dávce, která obsahuje od 1 do asi 10 mg apomorfinu a asi 5 až asi 20 mg domperodinu.



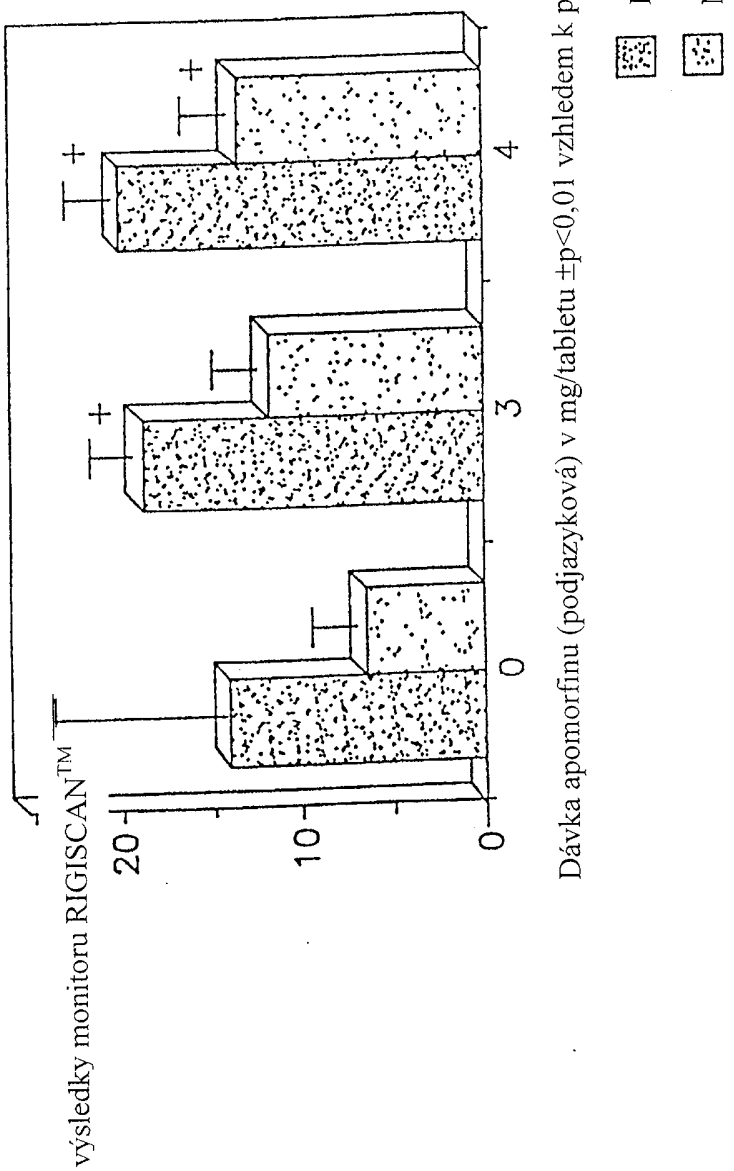
Obr. 1

EP 0 000 963

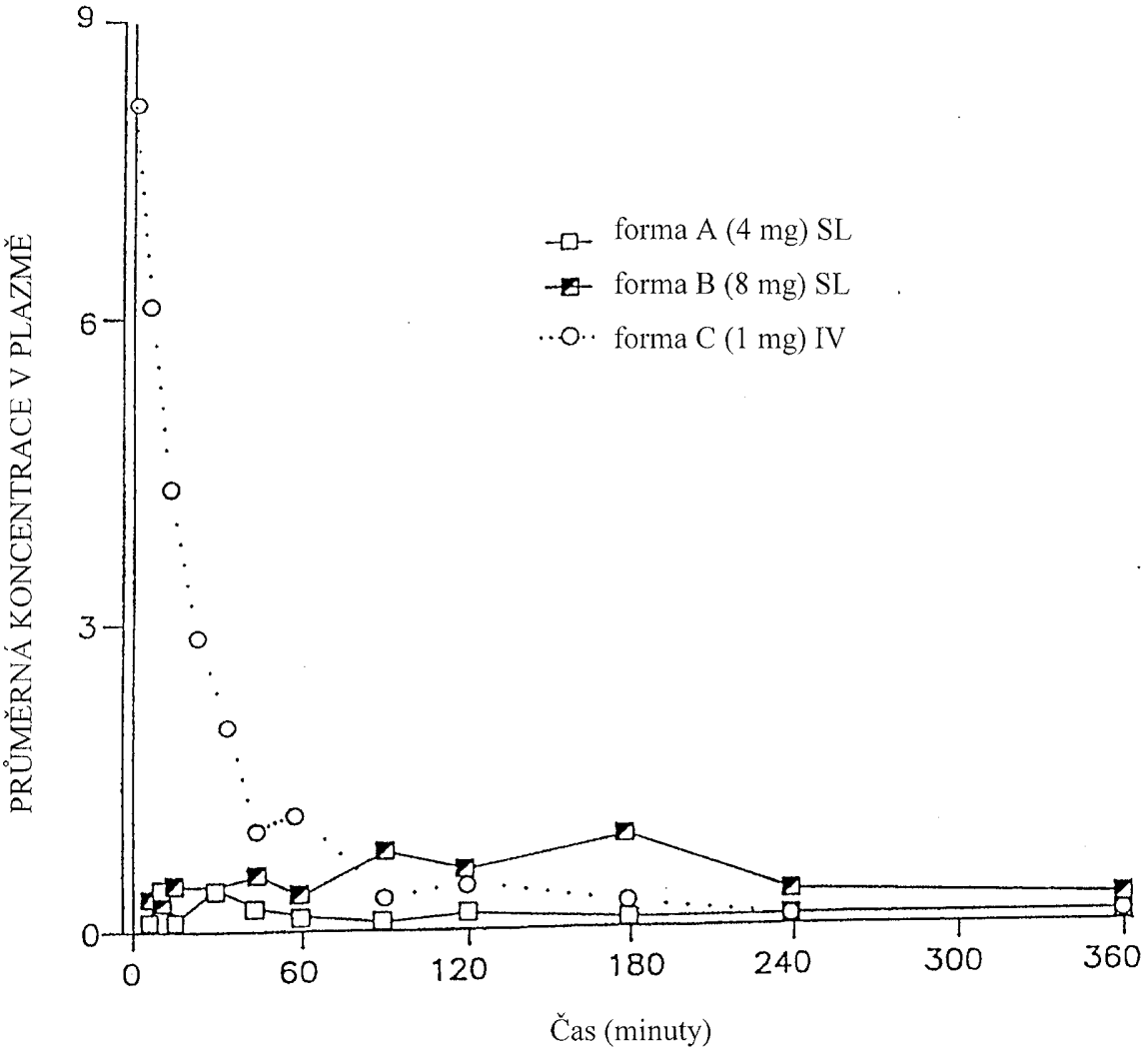

EROTICKÁ
NEUTRÁLNÍ
PLACEBO
3mg
4mg
DÁVKA
0
10
20
30
40
50
60
70
PROCENTA

Obr. 2

20.04.01 2000-4653

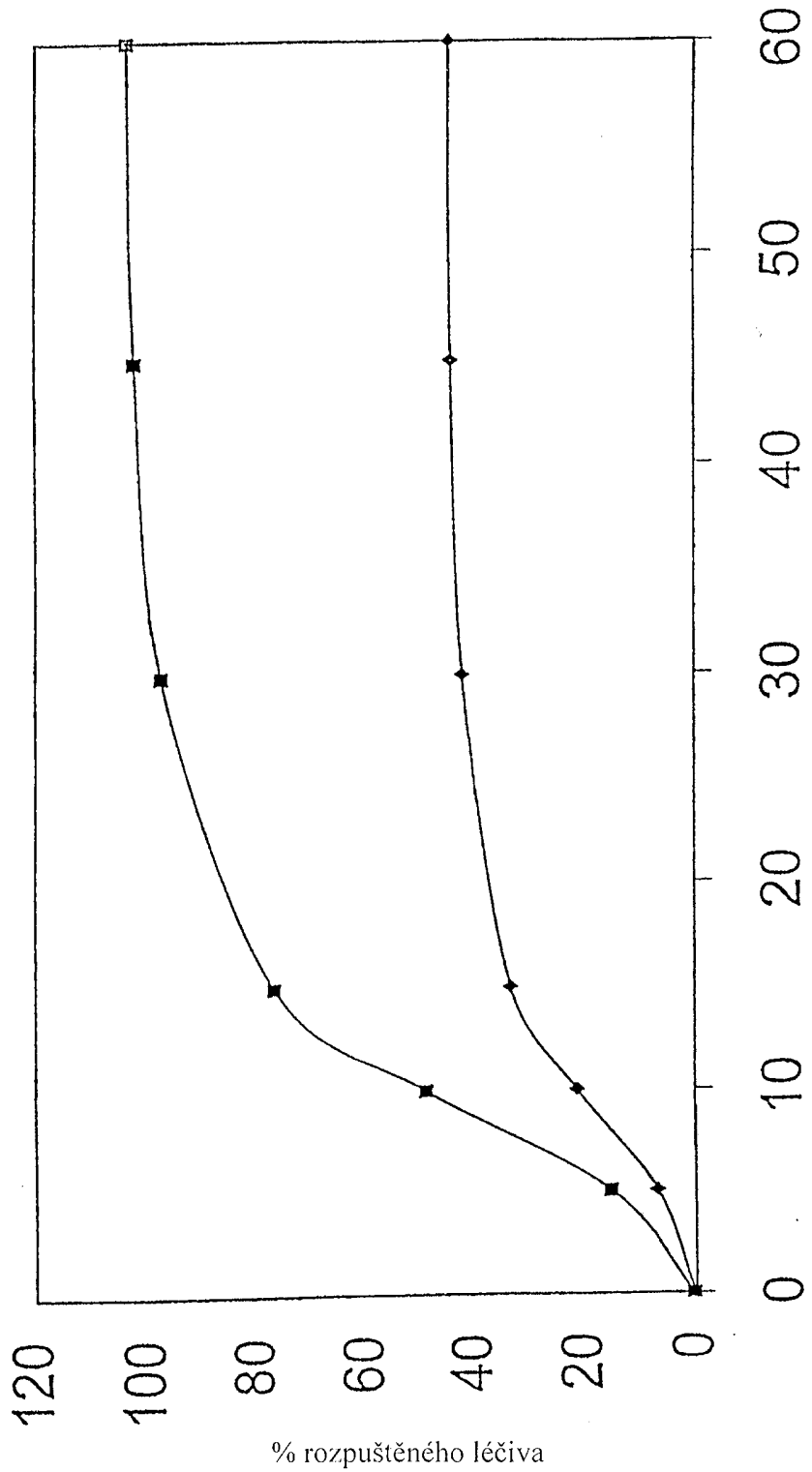


Obr. 3


9
6
3
0
PRŮMĚRNÁ KONCENTRACE V PLAZMĚ
forma A (4 mg) SL
forma B (8 mg) SL
forma C (1 mg) IV
0
60
120
180
240
300
360
Čas (minuty)

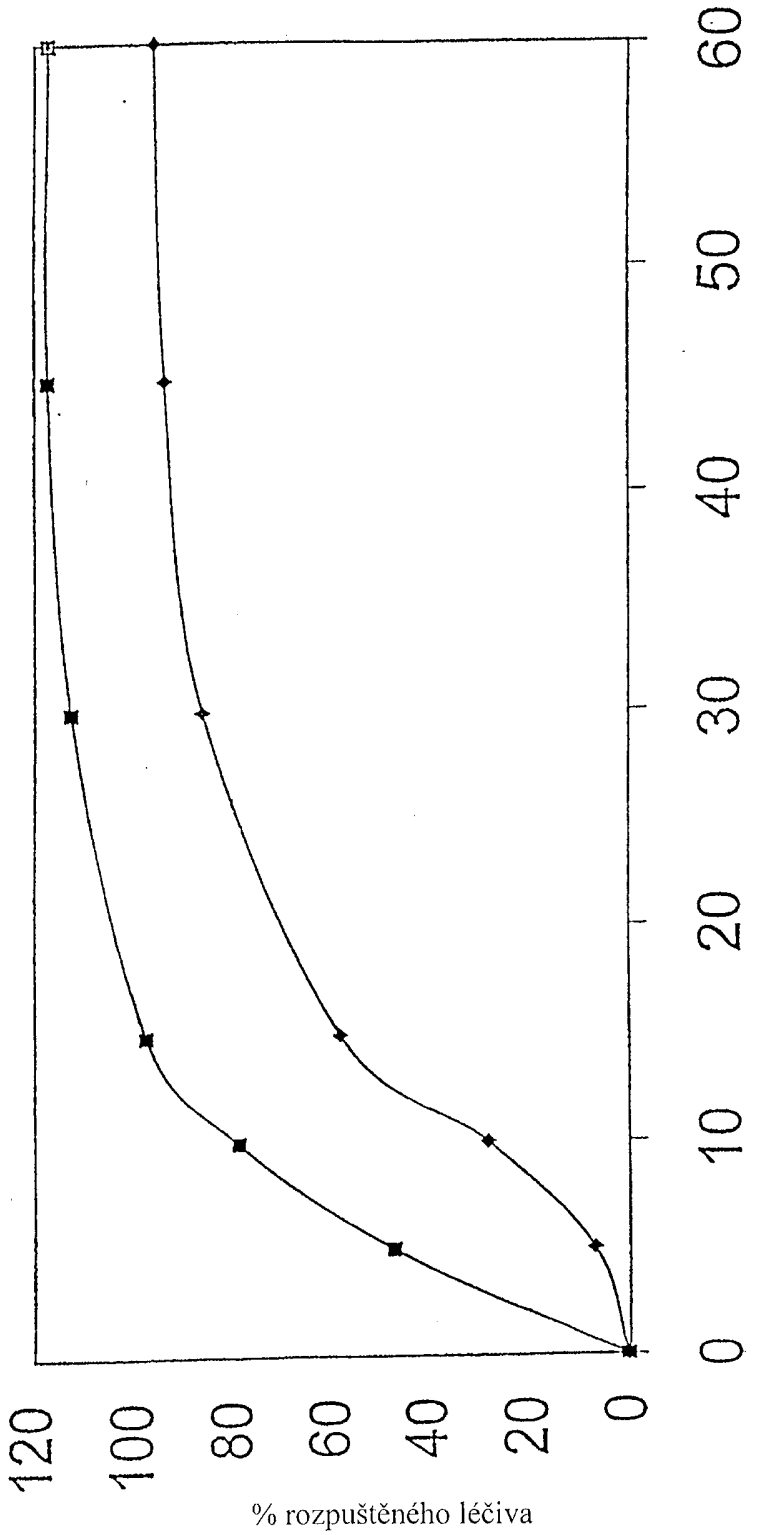
Obr. 4

2000-465 3
20.04.01



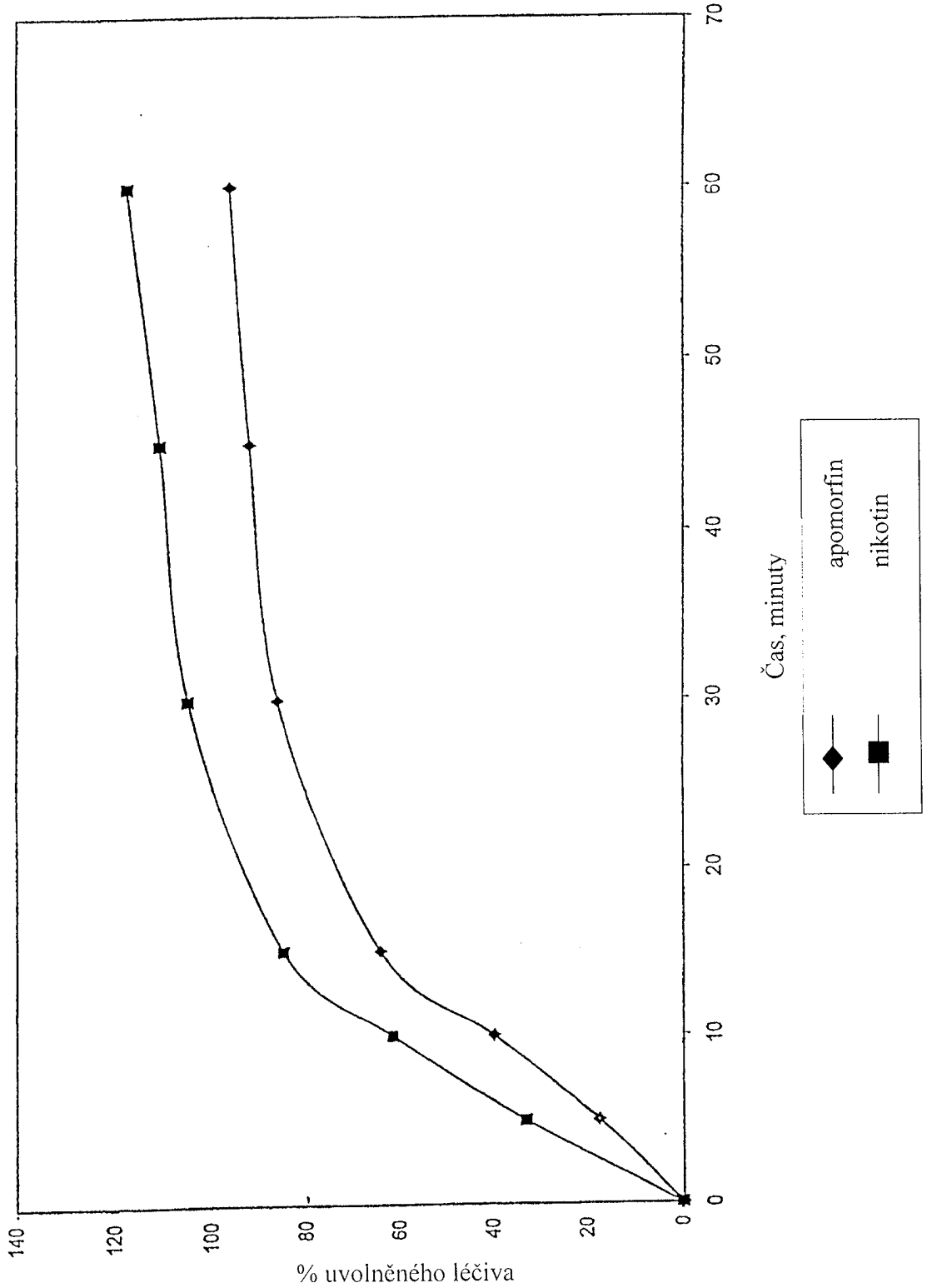
Obr. 5

2000-4653
20.04.01



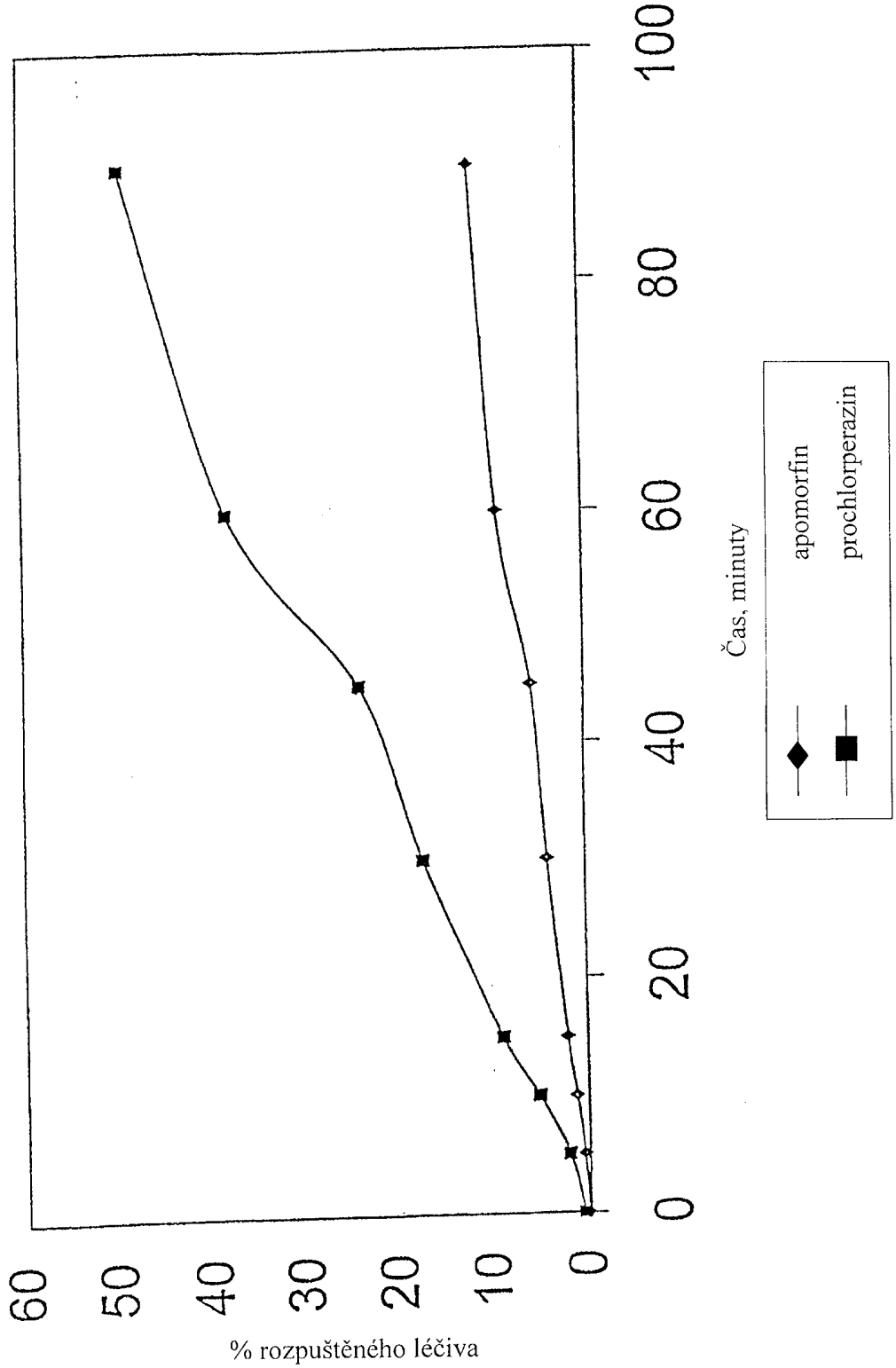
Obr. 6

2000-4653
20.04.01



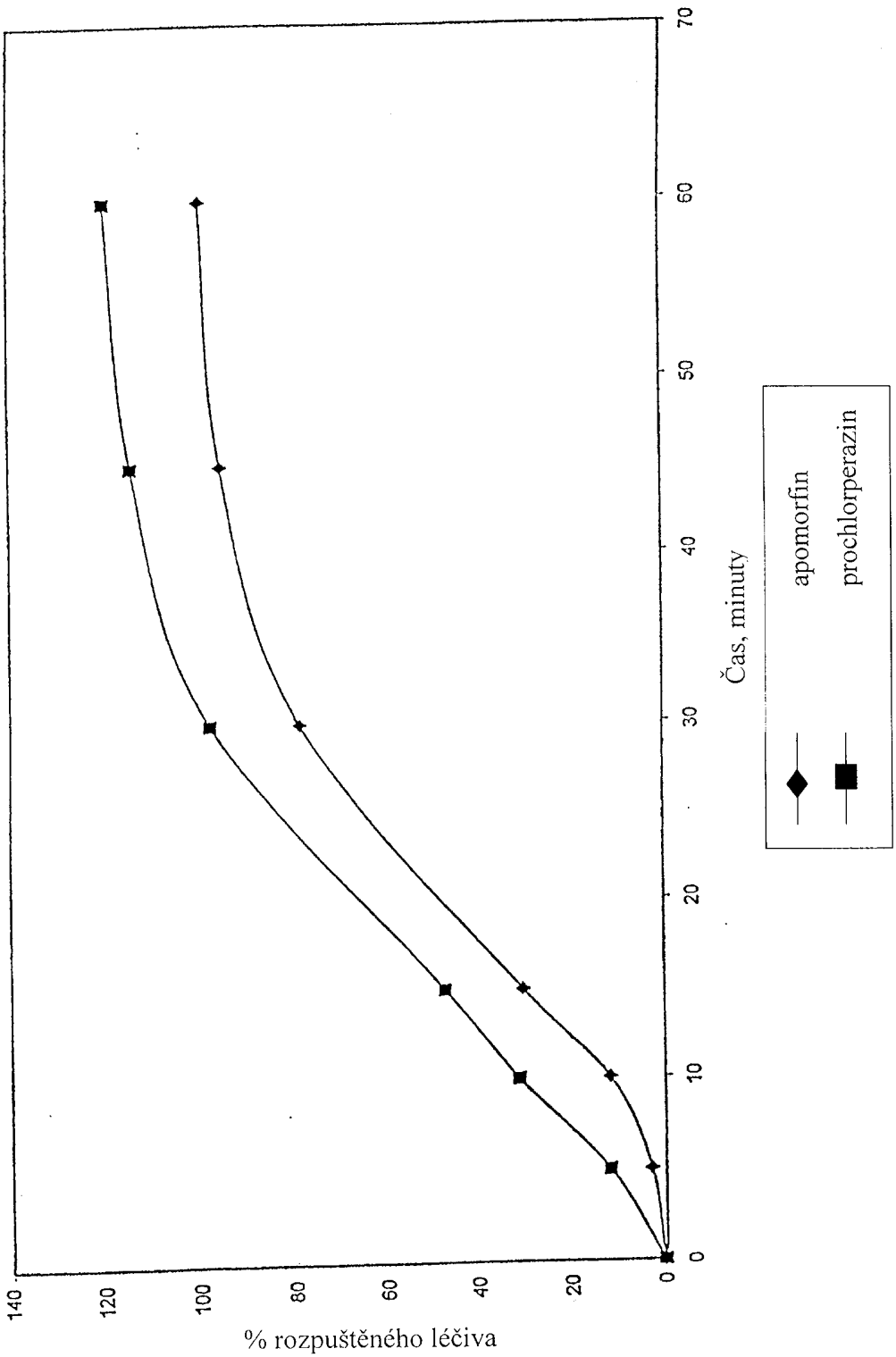
Obr. 7

2000-4653
20.04.01



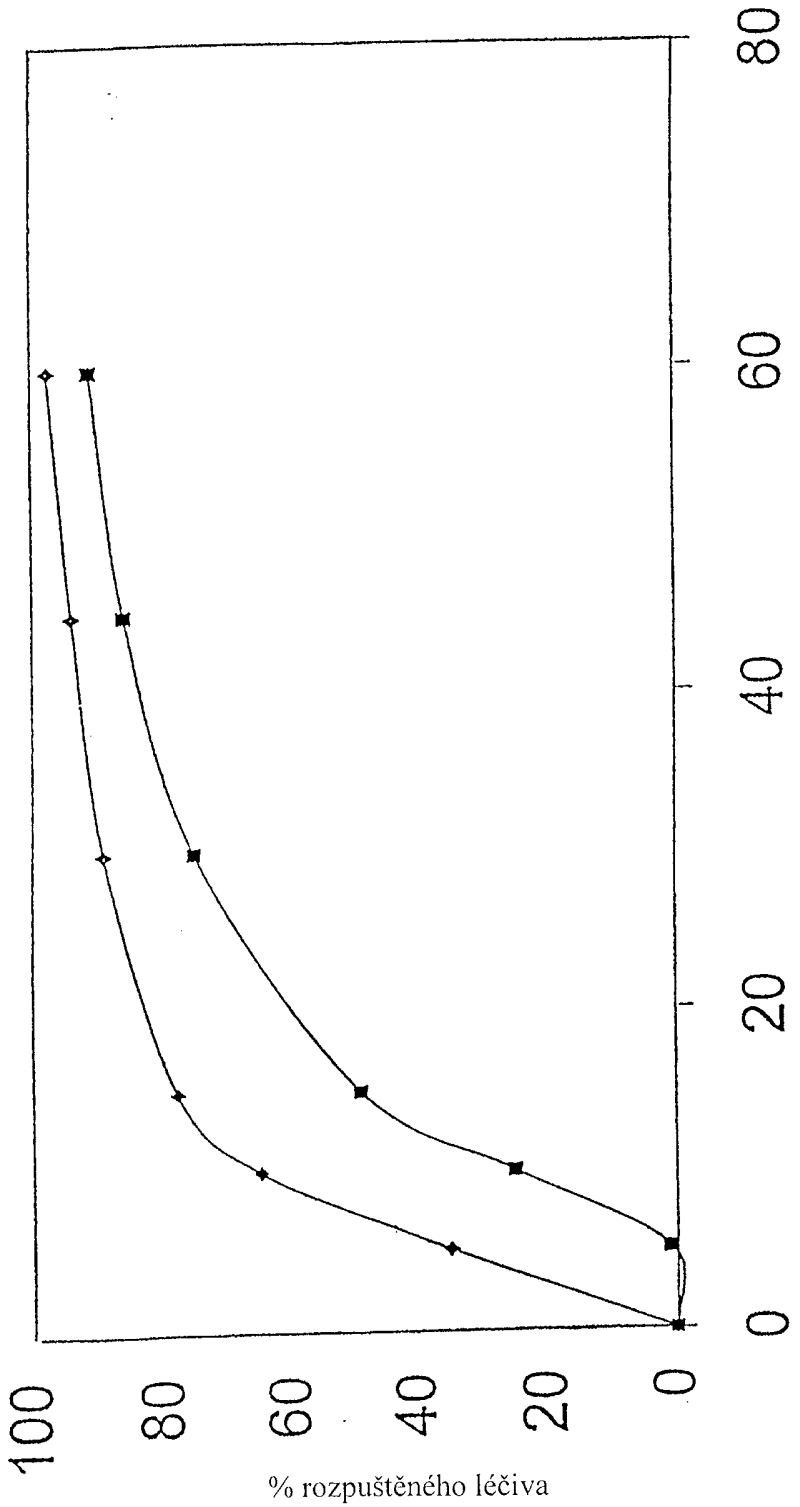
Obr. 8

2000-4653
20.04.01

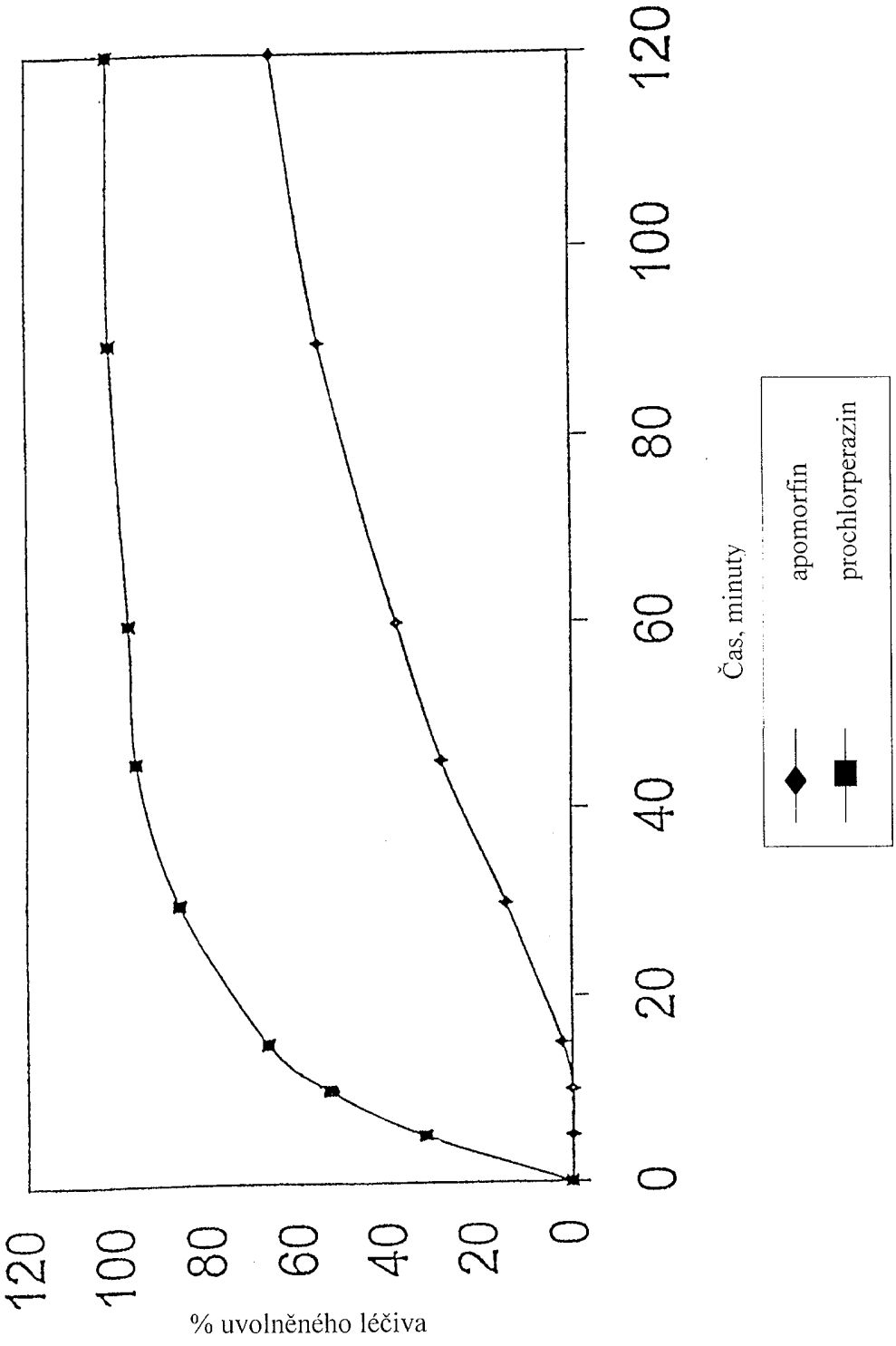


Obr. 9

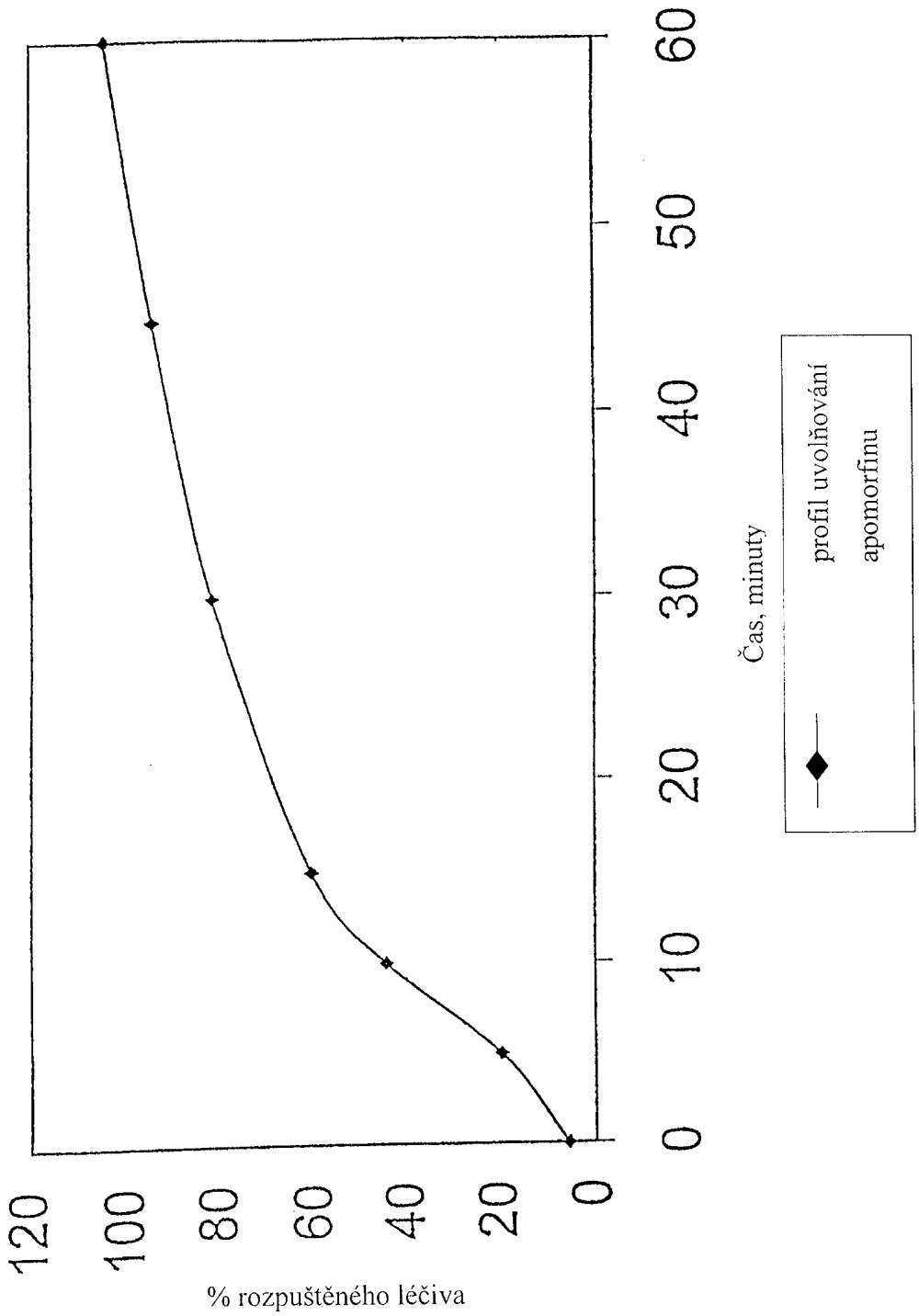
2000-4653
20.04.01



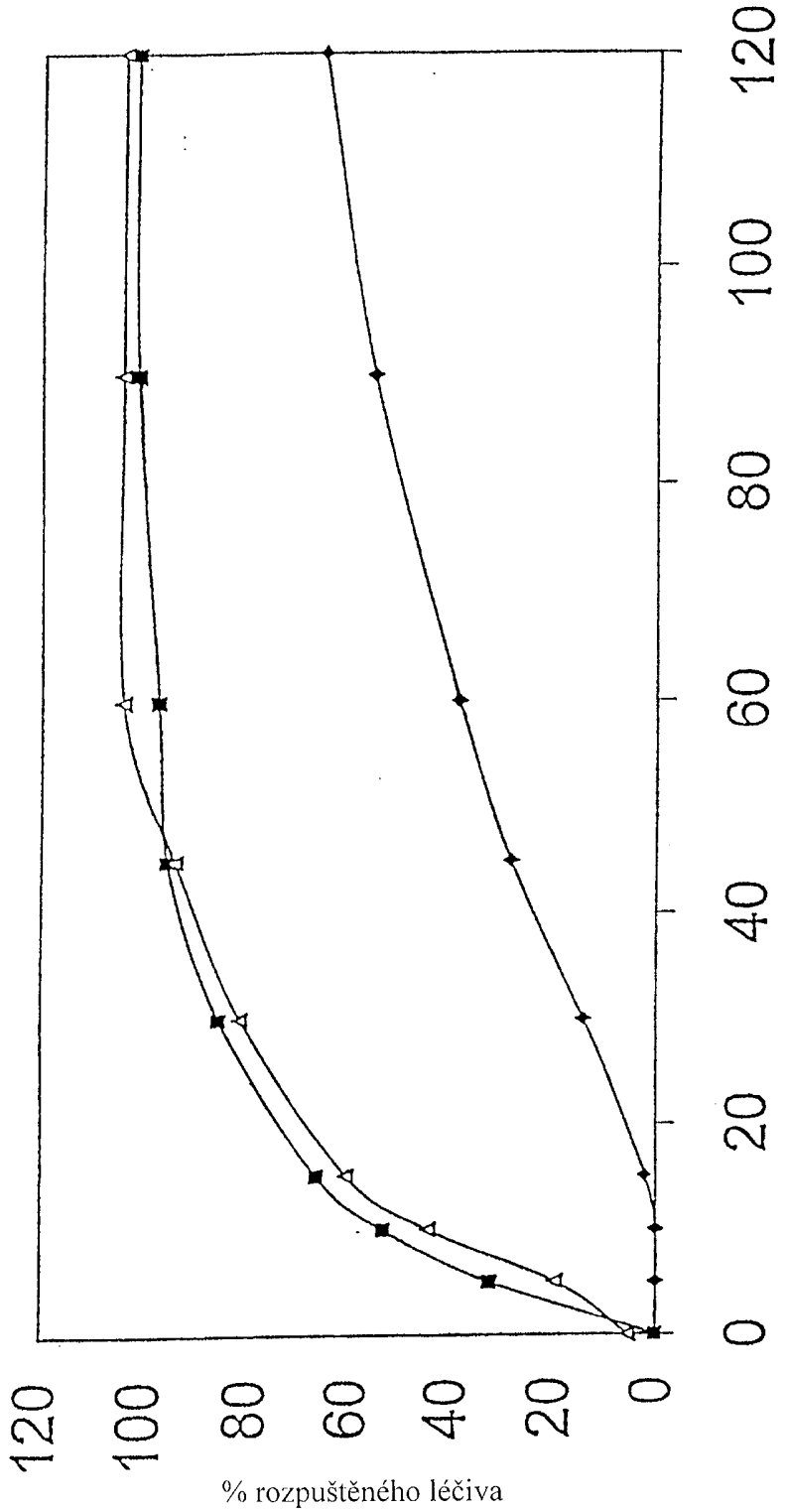
Obr. 10


120
100
80
60
40
20
0
% uvolněného léčiva
0
20
40
60
80
100
120
Čas, minuty
apomorfin
prochlorperazin

Obr. 11


120
100
80
60
40
20
0
% rozpuštěného léčiva
0
10
20
30
40
50
60
Čas, minuty
profil uvolňování
apomorfinu

Obr. 12


120
100
80
60
40
20
0
% rozpuštěného léčiva
0
20
40
60
80
100
120
Čas, minuty
Apomorfin v kombinované tabletě
Prochlorperazinv kombinované tabletě
Nikotin v kombinované tabletě

Obr. 13