

P02 00549

APOMORFINT ÉS SZILDENAFILT TARTALMAZÓ

KÉSZÍTMÉNYEK ÉS ALKALMAZÁSUK

K i v o n a t KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány humán betegek szexuális működési zavarainak kezelésére alkalmas, apomorfint és szildenafil tartalmazó készítményekre, dózisformákra és ezekkel végzett kezelési eljárásokra vonatkozik.

A találmány szerinti kezelési eljárás mindkét hatóanyag hatékonyságát javítja, és minimálisra csökkenti azokat a mellékhatásokat, amelyek e szerek külön-külön történő beadását kísérik. Az apomorfint és a szildenafil együtt, egyetlen kombinált dózisegységben, vagy egymást követően, külön dózisegységekben adjuk be a szexuális tevékenység megkezdése előtt. Az apomorfin és a szildenafil mellett egyéb merevedést kiváltó szerek is alkalmazhatók.

PK

P0200549

4.0559

AZ

APOMORFINT ÉS SZILDENAFILT TARTALMAZÓ
KÉSZÍTMÉNYEK ÉS ALKALMAZÁSUK

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány humán szexuális működési zavarok kezelésére alkalmas készítményekre, dózisformákra és módszerekre vonatkozik. Közelebbről, a találmány apomorfint és szildenafilt tartalmazó készítmények alkalmazására vonatkozik.

A normál erekció a hímvesszőben végbemenő, összehangolt vaszkuláris folyamatok eredménye. Ezek általában idegi eredetűek, és a hímvesszőben, valamint az azt ellátó ütőerekben fellépő értágulásból és simaizom-elernyedésből állnak. Az artériás beáramlás a corpora cavernosa anyagának megnagyobbodását okozza. Ez a megnagyobbodás akadályozza a vénás kiáramlást, és ennél fogva a hímvesszőben hosszan tartó magas vérnyomás jön létre, ami merevedés okoz és tart fenn. A perineum izmai is részt vesznek a hímvessző merevedésének létrejöttében és fenntartásában. A merevedést központilag az idegrendszerben szexuális gondolatok vagy képzetek és/vagy ingerlés idézheti elő, amit általában helyileg reflex-mechanizmusok (pl. tapintással történő ingerlés) erősítenek meg.

Impotenciának, vagyis a férfiak merevedési rendellenességének nevezzük a képtelenséget a kielégítő szexuális tevékenységhez szükséges merevedés elérésére vagy fenntartására. Az impotenciát adott esetben lelki zavarok (pszichés eredetű impotencia), általánosságban élettani rendellenességek (szervi eredetű impotencia), idegi zavarok (idegi eredetű impotencia), hormonhiány (endokrin eredetű impotencia), vagy ezek kombinációja idézhetik elő.

A leírásban használt "pszichés eredetű impotencia" kifejezés olyan funkcionális impotenciát jelent, amelynek nincs nyilvánvaló szervi alapja. Azzal jellemezhető, hogy a beteg bizonyos ingerek (pl. maszturbáció, spontán éjszakai vagy spontán kora reggeli ingerek, erotikus videofilm, stb.) hatására képes merevedésre, más ingerek (pl. a partner vagy házastárs gyöngédsége) hatására viszont nem.

A férfiak merevedési zavarainak általánosan elfogadott diagnózisában és szakemberek e rendellenességek kórokáról kialakított vélekedésében fontos szerepet játszik az állapot súlyossága (enyhe, közepesen erős vagy súlyos). A kórmeghatározás egyik módszere orális gyógyszererezést alkalmaz abból a célból, hogy a rendellenes működésű betegek körében megkülönböztesse az orális gyógyszererezésre jól reagálókat azoktól, akiknél közvetlenebb beavatkozásra, például a barlangos testbe adott injekcióra

vagy sebészeti beavatkozásra van szükség.

Az orálisan beadható gyógyszerek különösen előnyös és keresett, diszkrét kezelési módnak tekinthetők. Lásd pl. Leland, J.: „A Pill for Impotence?“, Newsweek, 62-68. oldal (1977. november 17.).

Az apomorfin egy szelektív dopamin-receptor antagonistá szer, amit elfogadottan alkalmaznak hánytatóként, szedatívumként, antiparkinson hatású vagy a magatartást megváltoztató szerként. Már korábban kiderült, hogy biológiai hasznosíthatósága orális alkalmazás esetén igen csekély. Lásd pl. Baldessarini és munkatársai, Gessa és munkatársai: Apomorphine and Other Dopaminomimetics, Basic Pharmacology, 1, 219-228, Raven Press, N.Y. (1981). Az utóbbi időben végzett kutatások és klinikai kísérletek azt mutatják, hogy az orálisan alkalmazott apomorfin valóban idéz elő merevedést pszichés eredetű impotenciában szenvedő betegeknél szexuális ingerlés hatására. Még nem teljesen értjük azokat a sajátos mechanizmusokat, amelyekkel az apomorfin humán férfibetegeken merevedési választ vált ki, de úgy gondoljuk, hogy azok központilag hatnak dopamin-receptor ingerlés révén az agy mediális látólebeny előtti területén.

Bár az apomorfin beadható orálisan hatékony dózisban, nem szabad, hogy a számottevő merevedési válasz eléréséhez szükséges apomorfin-dózist hányinger, hányás

vagy más nemkívánatos mellékhatás, pl. artériás alacsony vérnyomás, kivörösödés vagy izzadás kísérje. Ugyanis például 6 mg-nál magasabb dózisoknál egyes esetekben a gyógyszerbevételt kísérő hányinger és hányás lerontja azokat az előnyöket, amelyeket a férfi merevedési zavarok apomorfinos kezelése biztosítana.

A hímvesző szokványos erekciója során, amikor a barlangos testekbe beáramló vér megtölti az üregszerű térségeket, a trabekuláris szövet nekinyomja a kis kavernozális vénákat a corporát körülevő, vastag ereket tartalmazó szövetnek, és ily módon tartja fenn a merevedést. A posztszinaptikus paraszimpatikus neuronok nitrogén-oxid kibocsátásával közvetítik a véráramnak ezeket a változásait, és - kisebb mértékben - gátolják az endoteliális sejteket és az α -adrenerg neuronokat az artériás és trabekuláris simaizomban. A könnyen diffundáló nitrogén-oxid serkentőleg hat a barlangos testben a simaizomsejteket ellazító ciklikus guanozin-monofoszfát (GMP) képződésére guanilát-cikláz útján.

Az utóbbi időben a szildenafil citrát-sójának orális alkalmazását engedélyezte az USA-beli Food and Drug Administration (FDA) férfiak merevedési zavarainak kezelésére. A szildenafil a ciklikus GMP-specifikus foszfodiészteráz 5 típusának (PDE5) szelektív inhibitora, azé a predomináns izozimé, amely a barlangos testben keletkező ciklikus GMP-t meta-

bolizálja. Mivel a szildenafil a PDE5 hatékony inhibitora a barlangos testben, úgy véljük, fokozza a nitrogén-oxid hatását, és ily módon növeli a hímvesszőben a kavernozális véráramot, különösen szexuális ingerléssel együtt. Minthogy a szildenafil hatása az ajánlott 20-100 mg-os dózisoknál szexuális ingerlés nélkül igen csekély, úgy hisszük, hogy ez a hatóanyag helyreállítja a szexuális ingerlés hatására létrejövő természetes merevedési választ, azonban ingerlés hiányában nem okoz merevedést. Lásd például Goldstein és társai: „Oral Sildenafil in the Treatment of Erectile Dysfunction”, The New England Journal of Medicine, 338, 1397-1404 (1998). Még nem tisztázódott, hogy pontosan milyen mechanizmus alapján serkenti a ciklikus GMP a simaizmok el-lazulását.

Dózis-válasz kísérletekben a dózis növelésével (25 mg-ról 100 mg-ra) állítólag növekedett a szildenafil merevedést kiváltó hatékonysága. A szildenafil orális alkalmazását azonban dózis-érzékeny mellékhatások is kísérik. Ennek következtében 50 milligrammos dózist meghaladó dózisoknál megnő a mellékhatások előfordulási gyakorisága. Ezek látási zavarok, amelyek a kék vagy zöld fényudvar-effektusoktól a homályos látásig terjedhetnek, emésztési zavarok, vértolulás az orrüregben, hasogató fejfájás, kivörösödés, hasmenés, szédülés, bőrkiütés, vagy a vizeletelvezető rendszer fertőzései lehetnek.

Egyéb, még súlyosabb mellékhatásokról, pl. ájulásról (eszméletvesztés), kóros hímvesző-merevedésről (4 órán át vagy még tovább tartó merevedés) vagy a szívbetegségek fokozott veszélyéről (coital coronaries) is beszámoltak. Ezeket némely esetben élettani hajlam, kedvezőtlen gyógyszer-kölcsönhatások vagy potencírozások vagy kábítószer-fogyasztás okozhatja. Szildenafil-citrát és szerves nitrátok együttes alkalmazása hipotóniás krízist okozhat, ami néhány esetben halálos kimenetelű is lehet, ezért azoknál a betegeknél, akik egyidejűleg szerves nitrátokat (például nitroglicerint) is szednek, a szildenafil-citrát bármely formájának alkalmazása ellenjavallt. Emellett a sildenafil nagy dózisait tartalmazó gyógyszerek hosszú távú alkalmazásából eredő hatások még nem ismeretesek. Lásd pl. Handy B.: „The Viagra™ Craze”, Time, 50-57 (1998. május 4.).

Történt már néhány kísérlet arra is, hogy nőket kezeljenek Viargát tartalmazó, helyileg alkalmazható gélekkel méheltávolítás, menopauza vagy érrendszeri rendellenességek, pl. cukorbetegség következményeként előforduló szexuális működési zavarok esetén. Lásd pl. Valdes-Rodriguez, A.: „Viagra for her”, Chicago Tribune, Womanews Section 13, 7. oldal (1998. december 20.).

Nagy szükség és igény van tehát a humán szexuális működési zavarok diszkrét, kényelmes, férfiak és nők

számára is megfelelő kezelésére, és előnyösen olyan orálisan beadható készítményekre, melyek alkalmazásánál nemkívánatos kísérő mellékhatások előfordulására nagy valószínűséggel nem kell számítani.

A találmány apomorfint és szildenafilfilt tartalmazó készítmények orális terápiára alkalmas adagolási rendjét biztosítja. Az apomorfint és szildenafilfilt a betegnek vagy együtt adjuk be, vagy egymást követően, a szexuális tevékenységet megelőzően adagoljuk. Találmányunk egy, apomorfint és szildenafilfilt alkalmazó, könnyen használható terápiás adagolási rendszerre vonatkozik, amellyel a szexuális tevékenység időtartamára férfiaknál a hímvessző optimális merevedése, nőknél a csikló szexuális ingerekre történő optimális reagálása érhető el, ugyanakkor a nemkívánatos mellékhatások minimálisra csökkennek. Az orális készítményeket előnyösen szublingvális dózisformában adjuk be.

Az orális terápiára alkalmas készítmények egy megvalósítási módja szerint az apomorfint és a szildenafilfilt egyidejűleg, egyszerre adjuk be egy kombinált szublingvális dózisegységben. A szublingvális kombinált dózisegységek előnyösen kb. 1 - kb. 6 milligramm (mg) apomorfint és kb. 10 - kb. 75 mg szildenafilfilt tartalmaznak, feltéve, hogy a betegnek az így beadott dózis-kombináció lényegében nem okoz nemkívánatos mellékhatásokat, vagy csak

minimális ilyen hatások lépnek fel. Egy előnyös szublingvális kombinált dózisegység kb. 2 mg apomorfint és kb. 15 - kb. 50 mg szildenafil tartalmaz.

A hatóanyagok egymást követő beadásán alapuló terápia alkalmazásakor az apomorfint és szildenafil külön dózisegységekben adjuk be. Ezek a megfelelő hatóanyagot kisebb dózisban tartalmazzák, mint amekkora a hatóanyag egyedüli alkalmazása esetén ugyanilyen mértékű merevedési válasz kiváltásához szükséges lenne. Az apomorfin és szildenafil egymás utáni beadása céljára alkalmas készítmények - előnyösen szublingvális dózisformák - a szildenafil kb. 10 - kb. 75 mg, előnyösebben kb. 15 - kb. 50 mg, az apomorfint kb. 1 - legfeljebb 6 mg, még előnyösebben kb. 2 mg - kb. 5 mg mennyiségben tartalmazzák, feltéve, hogy a betegnek az így beadott dózis-kombináció lényegében nem okoz nemkívánatos mellékhatásokat, vagy ilyen hatások csak minimális mértékben lépnek fel.

Az apomorfin és szildenafil alkalmazása, akár egyidejűleg, akár egymást követően adjuk be a hatóanyagokat, diszkrét és jól alkalmazható gyógykezelést tesz lehetővé, amellyel egy célszerű terápiás időtartamon belül hatékonyan érhető el és tartható fenn szexuális ingerlés hatására létrejövő és a hüvelybe hatoláshoz megfelelő merevedés.

Szildenafil és apomorfin együttes beadása céljára a kombinált dózisegységet a merevedési zavarokkal küzdő férfi előnyösen kb. 20 - 45 perccel a szexuális tevékenység megkezdése előtt veszi be a hüvelybe hatoláshoz megfelelő merevedés elérése és fenntartása céljából, amit lényegében nem kísérnek mellékhatások, nevezetesen nem lép fel hányinger vagy hányás.

A hatóanyagok egymást követő beadása céljára a férfibeteg előnyösen egy dózisegység - a megfelelő szildenafil-dózist tartalmazó - szildenafil, majd lényegében 30-60 percen belül és 15-30 perccel a szexuális tevékenység megkezdése előtt egy dózisegység - a megfelelő apomorfin-dózist tartalmazó - apomorfint vesz be.

Azt tapasztaltuk, hogy egy orális terápia céljára alkalmas, apomorfint és szildenafil kombináló gyógyszeradagolási rend hatékonyan javítja a hímvesző szexuális ingerlés hatására létrejövő merevedését és a lehető legkisebbre csökkenti az egyes hatóanyagokhoz társuló mellékhatásokat. Emellett az optimális hatás eléréséhez alacsonyabb dózisok beadására van szükség, mint amekkorákat ugyanilyen hatékonyság eléréséhez az egyes hatóanyagokból - azokat önmagukban alkalmazva - orális úton be kellene adni.

Az apomorfin és a sildenafil - akár egyidejű, akár egymást követő beadás céljára - merevedést kiváltó szer

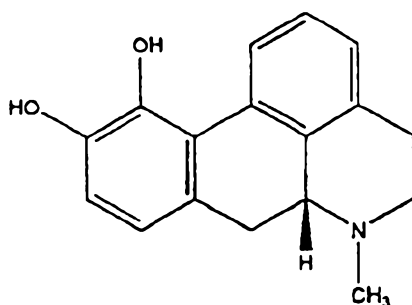
kisebb mennyiségével is kombinálható. Ezek a szerek lehetnek adrenális szteroidok, például tesztoszteron, dehidro-epiandroszteron (DHEA) és hasonló vegyületek; alfa-receptor-blokkolók, mint pl. fentolamin, yohimbin, prazosin, doxazosin, terazosin, trimazosin és más hasonló vegyületek; vagy perifériás értágítók, mint pl. proszttaglandin E₁ (alprostadil) és hasonló simaizom-relaxánsok. Az erekciót kiváltó szereket előnyösen a beadott apomorfin tömegéhez viszonyítva kb. 50 - kb. 100 tömeg% mennyiségben adagoljuk.

A találmány szerinti eljárást alkalmazva a szildenafil használatával történő visszaélés előnyösen elkerülhető vagy minimálisra csökkenthető, mivel a nagyobb mennyiségben bevett apomorfin hánytató hatása a szervezetbe jutó sildenafil mennyiségét korlátozza (vagyis a készítmény lényegében önkorlátozó).

Az apomorfin egy dopamin-receptor antagonist, amit elfogadottan alkalmaznak hánytatóként szubkután beadással, hozzávetőleg 5 milligrammos dózisban. A jelen találmány céljára apomorfint vagy egy hasonló hatással rendelkező dopamin-receptor antagonist szert olyan mennyiségben adunk be, amely elegendő a beteg közepagyi területen lévő sejtjeinek izgatásához, de amelynél a mellékhatások még minimálisak. Úgy hisszük, ez a sejt-izgatás része annak az ingerlés-sorozatnak, amely valószínűleg a

szerotoninnal és oxitoxinnal történő ingerület-átvitelt is magában foglalja, és amely fizikai szexuális ingerlés hatására merevedést vált ki.

A beteg középagyi tartományában lévő dopamin-receptorok olyan mértékig izgathatók, amely elegendő ahhoz, hogy apomorfin szublingvális alkalmazásával merevedés jöjjön létre. Az apomorfin, kémiai nevén (R)-5,6,6a,7-tetrahidro-6-metil-4H-dibenzo[de,g]-kino-
lin-10,11-diol az alábbi szerkezeti képlettel jellemezhető:

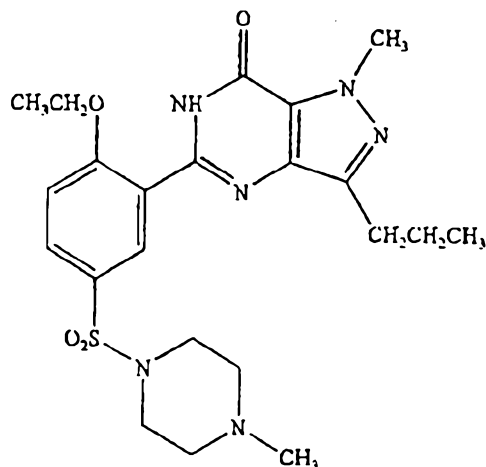


Az apomorfin szabad bázis formájában vagy savaddíciós sóként fordul elő. A jelen találmány céljára az apomorfin hidrokloridjának alkalmazása előnyös, azonban egyéb farmakológiailag elfogadható származékai is felhasználhatók. A leírásban használt "apomorfin" kifejezés e vegyület szabad bázis formájára és gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóira egyaránt vonatkozik. A hidroklorid-só mellett további elfogadható savaddíciós sók a hidrobromid, hidrojodid, biszulfát, foszfát, hidrogén-foszfát, laktát, citrát, tartarát, szalicilát, szukcinát, maleát, glukonát, stb.

Az apomorfin szublingvális beadása előnyösen kb. 2 - kb. 10 percig, vagy ennél hosszabb ideig tart. Amennyiben az apomorfint egyedüli terápiás szerként alkalmazzuk, az ez idő alatt a szublingválisan beadott apomorfin mennyisége a beteg testtömegére számítva előnyösen kb. 5 és kb. 74 mikrogramm kilogrammonként ($\mu\text{g/kg}$), legelőnyösebben kb. 50 - kb. 74 $\mu\text{g/kg}$.

Az apomorfin maximális plazma-koncentrációja (C_{max}), amelynél a kedvezőtlen hatások, pl. a hányinger, fellépnek a férfibetegeknél, hozzávetőleg 2,5 nanogramm/milliliter (ng/ml) küszöbértéknél van. Amennyiben az apomorfin az egyetlen hatóanyag, a plazma-koncentrációt előnyösen legfeljebb 5,5 ng/ml értéken tartjuk a szexuális tevékenység időtartamára.

A szildenafil kémiai neve 1-[[3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoxi-fenil]-szulfonil]-4-metil-piperazin, szerkezeti képlete pedig az alábbi:



A leírásban használt „szildenafil” kifejezés a vegyület szabad bázis formájára és szerves karbonsavakkal, szerves szulfonsavakkal vagy szervetlen savakkal képzett, gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóira egyaránt kiterjed. A jelen találmány céljára különösen előnyös a sildenafil-citrát (szerves karbonsav-só), melynek oldhatósága vízben 3,5 mg/ml. A leírásban használt „szildenafil” kifejezés a sildenafil-citrátot is magában foglalja.

Sildenafil-citrát a hatóanyaga a kereskedelmi forgalomban lévő, ViagraTM nevű impotencia elleni gyógyszernek (gyártója a Pfizer Labs, NY), amely orális alkalmazásra szánt, 25 mg, 50 mg és 100 mg szildenafil-t tartalmazó tablettákká kisserelve kapható. A gyártó szerint a hatóanyag, vagyis a sildenafil-citrát mellett valamennyi tabletta az alábbi inaktív összetevőket tartalmazza: mikrokristályos cellulóz, vízmentes kétbázisos kalcium-foszfát, kroszkarmellóz-nátrium, magnézium-sztearát, hidroxipropilmetilcellulóz, titán-dioxid, laktóz, triacetin és FD&C kék alumínium színezék.

In vitro kísérletekből ismeretes, hogy a sildenafil hozzávetőleg 4000-szer szelektívebb inhibitora az 5 típusú foszfodieszteráznak (PDE5), mint egyéb ismert foszfodieszterázoknak, például a PDE3-nak, amely részt vesz a szív-kontraktilitás szabályozásában. A sildenafil beszámolók szerint csupán 10-szer olyan

hatékonyan gátolja a PDE5 enzimet, mint a retinában található PDE6 enzimet, és vélhetően ez a kisebb szelektivitás az oka azoknak a színlátással kapcsolatos rendellenességeknek, amelyeket nagyobb dózisok alkalmazásánál vagy magasabb plazma-koncentrációknál figyeltek meg.

A kereskedelemben kapható ViagraTM készítmény formájában beadott szildenafil az orális beadást követően állítólag gyorsan felszívódik, és abszolút biológiai hasznosíthatósága kb. 40 %-os. Farmakokinetikája az ajánlott dózis-tartományban dózis-arányos. A ViagraTM gyártójának termékismertetője alapján a megfigyelt maximális plazma-koncentrációk éhgyomorra történő orális beadást követő 30 - 120 percen belül (mediáns 60 perc) érhetők el. Ha a ViagraTM készítményt kiadós, zsíros ételek fogyasztásakor veszi be a beteg, csökken a felszívódás sebessége, az átlagos késedelem T_{max} -nál 60 perc, és az átlagos csökkenés C_{max} -nál 29 %. A szildenafil átlagos megoszlási térfogata egyensúlyi vérszintnél (Vss) a beszámlók szerint 105 l, ami a szövetekben történő megoszlást jelez. Beszámloltak olyan mérésekről is, amelyeket 90 egészséges önkéntesen végeztek az ondóban lévő szildenafil mennyiségére vonatkozóan. Eszerint a beadott dózishoz kevesebb, mint 0,001 %-a jelent meg a kísérleti alanyok ondójában a beadás után 90 perccel.

Általában, amikor az apomorfint önmagában alkalmazzuk nagyobb dózisokban, szublingvális beadással, azt előnyösen kb. 15 - kb. 20 perccel a szexuális tevékenység megkezdése előtt juttatjuk a beteg szervezetébe, hogy hasson az agynak arra a részére, amely a merevedés létrejöttében közreműködik. Ha pedig csupán szildenafilfilt adunk be nagyobb dózisokban, azt általában a szexuális ingerlés előtt kb. 1 órával veszi be a beteg, hogy a simaizom-sejtek ellazuljanak a merevedés fenntartásához. Meglepő módon az apomorfin és szildenafil terápiaiban hatékony kombinációja a találmány szerinti készítményt alkalmazva lényegesen alacsonyabb dózisoknál biztosítja mind az apomorfin, mind pedig a szildenafil jótékony, erekciót kiváltó hatékonyságának elérését, mint amekkora dózisokra a hatóanyagok külön-külön történő alkalmazása esetén szükség lenne. Lényegesen csökken az ilyen dózisokat kísérő hányinger vagy más kedvezőtlen mellékhatások gyakorisága is.

Egy előnyösen alkalmazható, apomorfint és szildenafilfilt együtt tartalmazó szublingvális dózisformát az alábbi I. Táblázatban mutatunk be.

Egy szublingvális kombinált dózisegység előnyösen kb. 1 - legfeljebb 6 milligramm (mg), előnyösen kb. 2 - kb. 5 mg mennyiségben tartalmaz apomorfint, szildenafilfilt pedig kb. 10 - kb. 75 mg, előnyösen kb.

15 - kb. 50 mg mennyiségben, feltéve, hogy a betegnek beadott dózist lényegében nem kíséri nemkívánatos mellékhatás, vagy csak igen csekély. Egy különösen előnyös szublingvális kombinált dózisegység kb. 2 mg apomorfint és legfeljebb 50 mg szildenafilfilt, még előnyösebben kb. 2 mg apomorfint és legfeljebb 25 mg szildenafilfilt tartalmaz.

Egy másik megoldás szerint az apomorfin és a szildenafilfil külön-külön, egyetlen hatóanyagot tartalmazó készítménnyé is kisserelhető a hatóanyagok egymás után történő beadása céljára. Ebből a célból a szildenafilfilt és az apomorfint külön dózisegységben adjuk be, és ezek a megfelelő hatóanyagból kisebb mennyiséget tartalmaznak, mint amekkorára ugyanilyen mértékű merevedés eléréséhez a hatóanyagok külön-külön, egyetlen gyógyszerként történő alkalmazása esetén szükség lenne. A hatóanyagok egymást követő beadása céljára a szildenafilfilt tartalmazó dózisegység előnyösen kb. 10 - kb. 75 mg, még előnyösebben kb. 15 - kb. 50 mg szildenafilfilt tartalmaz, az apomorfint tartalmazó dózisegység pedig előnyösen kb. 1 - legfeljebb 6 mg, még előnyösebben kb. 2 - kb. 5 mg apomorfint tartalmaz, feltéve, hogy az a kombinált dózis, amit a beteg ily módon bevesz, lényegében nem okoz nemkívánatos mellékhatásokat, vagy csak minimális mértékben.

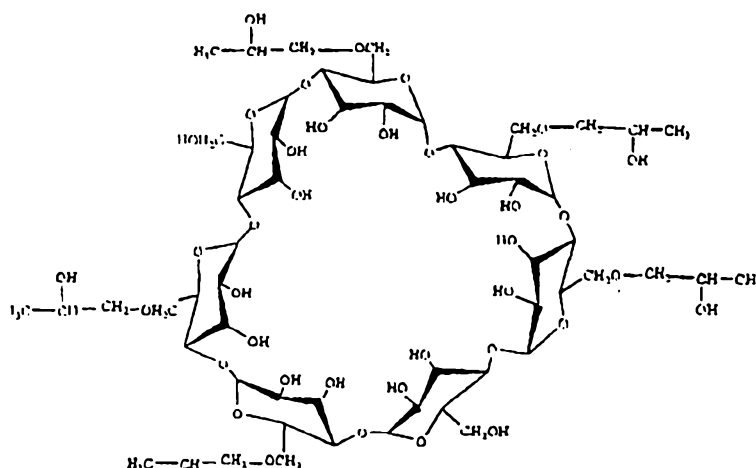
Egy különösen előnyös, a hatóanyagok egymást követő

beadására szánt, szildenafilfolt tartalmazó dózisegység kb. 15 - kb. 35 mg szildenafilfolt tartalmaz, az ugyanerre a célra szánt, apomorfint tartalmazó dózisegység pedig kb. 2 - kb. 4 mg apomorfint tartalmaz. Előnyösen mindkét gyógyszert szublingválisan adjuk be. Egy másik megoldás szerint a két gyógyszert különböző orális utakon is beadhatjuk, pl. az egyiket a beteg lenyeli, a másikat szublingválisan vagy bukkális tapasz útján juttatjuk a szervezetébe.

A szublingvális dózisforma előnyösen legalább kb. 2 percen belül, de mindenképpen kb. 10 percnél kevesebb idő alatt feloldódik. Az oldódási idő azonban hosszabb is lehet, kívánt esetben olyan hosszú, amilyen az apomorfin és szildenafil plazmakoncentrációjának fenntartásához szükséges. Még előnyösebben, az előzőekben ismertetett dózisformák oldódási ideje vízben kb. 3 - kb. 5 perc.

Kívánt esetben a felszívódás - és ezáltal a biológiai hozzáférhetőség - elősegítése céljából felszívódást fokozó szereket, pl. ciklodextrineket, különösen β -ciklodextrint vagy annak valamely származékát, pl. hidroxib-ciklodextrint (HPBCD) vagy hasonló anyagokat alkalmazhatunk. A ciklodextrinek ciklikus, nem redukáló oligoszacharidok, amelyek hat, hét vagy nyolc glukopiranoz-gyűrűből épülnek fel, illetve

alfa-, béta- és gamma-ciklodextrinekként ismertek. A ciklodextrinek üreget tartalmazó gyűrűs vegyületek, amelyek molekuláris zárványkomplexeket képezhetnek. Ezek képesek más vegyületeket magukba zárni anélkül, hogy azokkal kovalens kötéseket létesítenének. A HPBCD egy gyűrűs polimer, melynek az alább látható molekuláris szerkezete fánkra hasonlít, és belső ürege van.



A hidroxipropil- β -ciklodextrinek a kereskedelemben kapható vegyületek, amelyek β -ciklodextrinekből állíthatók elő polipropilén-oxiddal végzett kondenzációval, és a kapott hidroxipropil-származék helyettesítési foka (D.S.) akár 15, vagy még ennél is magasabb lehet. A jelen találmány céljára előnyös a kb. 5 - 7 helyettesítési fok.

Az ilyen megfelelő hidroxipropil- β -ciklodextrinek előállítását többek között az International Journal of Pharmaceutics, 29, 73-82 (1986) és a Journal of

Pharmaceutical Sciences, 75 (6), 571-572 (1986) irodalmi helyek ismertetik. Ugyancsak ismertek és találmányunk céljára alkalmasak a hidroxipropil- β -ciklodextrinek, amelyek ciklodextrinek poliéterei, és amelyek hidroxipropilén-oxid feleslegének β -ciklodextrinnel történő kondenzáltatása útján állíthatók elő a 3,459,731 lsz., Gramera és munkatársai javára oltalom alatt álló USA-beli szabadalomban ismertetett módszerrel. A hidroxipropil- β -ciklodextrin (HPBCD) egy különösen előnyösen alkalmazható ciklodextrin, de más ciklodextrin is alkalmazható. A készítményben a HPBCD mennyisége a készítmény össz-tömegére számítva előnyösen kb. 1 - kb. 10 tömeg%.

Azt tapasztaltuk, hogy a HPBCD különösen a szildenafil biológiai hasznosíthatóságát növeli. Így a kívánt terápiás hatás eléréséhez a szildenafil viszonylag kisebb dózisára van szükség, és ezáltal minimálisra csökken a hátrányos hatások előfordulásának valószínűsége.

Szildenafil és apomorfin egymás utáni bevétellel történő hatékony alkalmazásához a hatóanyagok kioldódását úgy időzítjük, hogy mindkét hatóanyag jótékony hatása - vagyis az apomorfin merevedést kiváltó hatása és a szildenafil szexuális ingerlés hatására létrejövő merevedést fenntartó hatása -

maximális legyen.

Az apomorfinnal és szildenafilnal végzett gyógykezelés jótékony hatásainak fokozása céljából merevedést kiváltó szereket is adhatunk a készítményhez kis mennyiségben. A leírásban alkalmazott „merevedést kiváltó szer” kifejezés adrenális szteroidokra, pl. tesztoszteronra, dehidro-epi-androszteronra (DHEA) és hasonló származékokra; alfa-receptor-blokkolókra, pl. fentolaminra, yohimbinre, prazosinra, doxazosinra, terazosinra, trimazosinra és hasonló vegyületekre; vagy perifériás értágítókra, pl. proszttaglandin E₁ (alprostadil) származékokra és hasonló simaizom-relaxánsokra vonatkozik, amelyekről tudva lévő, hogy javítják a véráramot az érrendszerben. A merevedést kiváltó szereket a beadott apomorfin tömegére számítva előnyösen kb. 50 - kb. 100 tömeg% mennyiségben, előnyösebben kb. 60 - kb. 80 tömeg% mennyiségben adagoljuk.

Bár nem valószínű, hogy a találmány szerinti, apomorfin és szildenafil tartalmazó gyógyszerkombináció alkalmazása hányingert vált ki, amennyiben ez mégis előfordul, a hányinger lényegesen csökkenthető vagy megszüntethető hányás elleni szer beadásával. A hányás elleni szerek olyan gyógyszerek, amelyek a hányingert és hányást megakadályozzák, vagy lényegesen csökkentik. A leírásban használt "hányás

elleni szer" és "hányinger elleni szer" kifejezés egymással felcserélhető, és olyan gyógyászati algalmas vegyületet jelent, amely lényegesen csökkenti a hányinger tüneteit.

A találmány szerinti készítményekben az apomorfinnal együtt használható hányás elleni szerek anti-dopaminerg hatású szerek. Ilyenek a benzamidok, pl. metoclopramid, trimetobenzamid, benzquinamid és hasonló vegyületek; a fentiazinok, pl. klór-promazin, proklór-perazin, pipamazin, tietil-perazin, oxipendil-hidroklorid, promazin, triflupromazin, propiomazin, acepromazin, acetofenazin, butaperazin, carfenazin, flufenazin, perfenazin, tiopropazát, trifluoperazin, mezoridazin, piperacetazin, tioridazin, pipotiazin, pipotiazin-palmitát, klór-protixin, tiotixin, doxepin, loxapin, triflupromazin, metdilazin, trimeprazin, metotrimeprazin és hasonló vegyületek; szerotonin (5-hidroxi-triptamin vagy 5-HT) antagonisták, mint pl. a domperidon, odansetron (a kereskedelemben hidroklorid sója formájában kapható Zolfran® néven) és más hasonló vegyületek; a hisztamin-antagonisták, mint pl. a buclizin-hidroklorid, ciclizin-hidroklorid, dimenhidrinát (Dramamine) és a hasonló vegyületek; a paraszimpatikus depresszánsok, mint pl. a scopolamin és a hasonló vegyületek; valamint egyéb hányás elleni szerek, mint pl. metopimazin, trimetobenzamid, benzquinamin-

hidroklorid, difenidol-hidroklorid és a hasonló vegyületek; valamint a piperazinok, mint pl. meclizin, klór-ciclizin és hasonló vegyületek. Hányás elleni szert tartalmazó, apomorfin-tartalmú készítményeket ismertet a 09/138,982 számú, 1998. augusztus 24-én benyújtott USA-beli szabadalmi bejelentés.

A hányinger jelentkezésének valószínűsége lényegesen csökkenthető egy ganglionos szer (ganglionos választ gátló szer), vagy bizonyos ganglion-stimuláló alkaloidok, pl. nikotin vagy lobelin, előnyösen lobelin-szulfát beadásával. Ezek hányás elleni szerként szolgálhatnak.

A találmányt az alább bemutatott kísérletekkel szemléltetjük. A kísérleti alanyokat impotenciával vagy merevedési zavarokkal küzdő férfiak köréből választottuk egy, a szexuális problémáik kórtörténetére vonatkozó kérdőívre adott válaszaik alapján. Az önkéntes résztvevőket a szublingvális tablettákkal végzendő otthoni kísérlet menetéről kitanítottuk, és ők a tájékoztatást követően hozzájárulásukat adták a kísérletben történő részvételükhöz. A betegekkel azt is közöltük, hogy a kísérletből bármikor kiszállhatnak, ebből semmiféle hátrány vagy büntetés nem származik. Az önkéntes férfibetegeket arra kértük, hogy az otthoni kezelés idején töltsenek ki egy, a 2. példában bemutatott kérdőívet a szexuális működésről.

A SZEXUÁLIS PROBLÉMÁK KÖRTÖRTÉNETÉRE VONATKOZÓ KÉRDŐÍV - Férfiak

Monogram: _____ Kísérleti alany#: _____ Mai dátum: _____ Idő: _____
A tabletta bevételének dátuma: _____ Idő: _____

Az alábbi vonalak az érzések vagy a hatás teljes skáláját képviselik. Kérjük, jelölje meg egyértelműen minden vonalon egy függőleges (fentről lefelé haladó egyenes) vonallal azt a pontot, amely az Ön válaszát képviseli. (Nincs helyes vagy helytelen válasz. Ne írjon a jobb oldali kockákba.)

1. Mennyire volt az Ön számára kielégítő (átlagosan) szexuális teljesítménye az utóbbi két hónapban?

Egyáltalán Rendkívül
nem kielégítő _____ kielégítő []

2. Mennyire volt kielégítő a legutóbbi közösülése partnerével/feleségével?

Egyáltalán Rendkívül
nem kielégítő _____ kielégítő []

3. Milyen mértékű merevedést tapasztalt a legutóbbi közösülésnél partnerével/feleségével?

Nincs Erős, behatolásra
merevedés _____ alkalmas merevedés []

4. Összességében (átlagosan) milyen mértékű merevedést tapasztal a közösülési kísérleteinél?

Nincs Erős, behatolásra
merevedés _____ alkalmas merevedés []

5. A legutóbbi közösülési kísérletét
sikeresen fejezte be?

[] Igen [] Nem

6. Átlagosan milyen gyakorisággal kísérel meg közösülést?
(Kérjük, karikázzon be egy választ)

- 1) ritkán vagy soha
- 2) 2 - 6-szor egy évben
- 3) egyszer egy hónapban

- 5) 4 - 5-szor egy hónapban
- 6) 6-8-szor egy hónapban
- 7) 8-nál többször havonta

A találmányt az alábbi példákkal szemléltetjük:

1. Példa: Szublingvális tabletták

Ez a példa apomorfin és szildenafil együttes beadására szolgáló szublingvális (SL) tabletták dózisformák előállítását ismerteti.

A tabletták formájában előállított kombinált dózisegységek 2 - 6 mg apomorfint és 15 - 35 mg szildenafil-t tartalmaztak. Az SL tablettákat úgy készítettük, hogy 50 mg-os ViagraTM tablettákat porrá őröltünk, és a ViagraTM port apomorfinnal és szokásos kötőanyagokkal kevertük, majd a keveréket tablettákká sajtoltuk.

Apomorfin-HCl (mg)	Szildenafil (mg)	# Tabletta
2	15	10
2	25	10
2	35	10
4	35	5
6	35	5

2. Példa: Otthoni alkalmazásra vonatkozó kísérlet

Ebben a kísérletben apomorfint és szildenafil-t együtt tartalmazó szublingvális tabletták dózisformákat kapott otthoni alkalmazásra 4 önként jelentkező, 36 - 54 éves, egészséges férfi.

Az alábbi 1-6. számú és a feltüntetett mennyiségű hatóanyagot tartalmazó tablettákat készítettük, és a betegnek előírtuk, hogy ezeket szublingválisan (SL) vagy hagyományosan lenyelve (orális) alkalmazzák:

1. sz. tablettá: SL placebo.
2. sz. tablettá: SL (2 mg) apomorfin
3. sz. tablettá: orális (50 mg) szildenafil
4. sz. tablettá: apomorfin (2 mg) és sildenafil (20 mg) SL kombinációja
5. sz. tablettá: sildenafil (SL) szilárd diszperziója (sd), amely az alább ismertetett módszerrel készült
6. sz. tablettá: SL sildenafil (20 mg), amely a készítmény össz-tömegére számítva kb. 10 tömeg% hidroxipropilbétaciklodextrin (HPBCD) hozzáadásával készült az alább ismertetett módszerrel

Az 5. sz. tablettá előállítása: sildenafil-citrátot (250 mg) etanolban (100 ml, 90 %) feloldottunk. 8000 molekulatömegű polietilén-glikolt (PEG 8000) adtunk hozzá, és feloldottuk. A kapott etanolos oldatot szobahőmérsékleten kb. 2 órán át inkubáltuk, majd csökkentett nyomáson bepárolva szilárd diszperziót kaptunk. A kapott szilárd diszperzióból 2,6 g-ot 50 mg édesítőszerrel (aceszulfám K), 400 mg avicellel, 30 mg borsmentaízzel, 20 mg csokoládé ízesítővel és 10 mg magnézium-sztearáttal összekevertük. Kézi sajtolással, 1 x 0,5 cm-es ovális szerszám alkal-

mazásával 10 tablettát készítettünk, melyek átlagos tömege kb. 322 mg és átlagos keménységük kb. 6 Kp.

A 6. sz. tablettá előállítása: Szildenafil-citrátot (250 mg) etanolban (50 ml, absz.) feloldottunk. HPBCD-t (551,2 mg) adtunk hozzá, és 1:1 molekula-tömegű HPBCD:szildenafil elegyet kaptunk. A kapott etanolos oldatot szobahőmérsékleten kb. két órán át inkubáltuk, majd csökkentett nyomáson bepárolva fehér-piszkosfehér, gördülékeny port kaptunk. A kapott porból 640 grammot 50 mg édesítőszerrel (aceszulfám K), 350 mg avicellel, 30 mg borsmentaízzel, 20 mg csokoládé ízesítővel, 380 mg mannit-porral és 30 mg magnézium-sztearáttal összekevertünk. Kézi sajtolással, 1 x 0,5 cm ovális szerszám alkalmazásával 10 db tablettát készítettünk, melyeknek átlagos tömege kb. 155 mg, átlagos keménysége kb. 5 Kp.

Minden önkéntes beteget véletlenszerű elrendezésben osztottunk be legalább egy, előnyösen két, az 1. - 6. tabletták mindegyikével végzett, 12 héten át tartó kezelésre. Az önként jelentkező résztvevőket kioktattuk arról, hogy legalább hetente egy közöselést kíséreljenek meg, és elötte egy szem tablettát vegyenek be szublingválisan (vagy orálisan, ahogy a 3. sz. tablettánál jeleztük) az első kíséreltnél, és minden ezután következő kíséreltnél vegyenek be egy tablettát a megszámozott csomagból.

Minden résztvevőt kioktattunk arról, hogy töltsenek ki egy, a szexuális tevékenységre vonatkozó - alább bemutatott - kérdőívet a tabletta alkalmazásától számított 24 órán belül. A kérdőív első kérdésére adott válaszként a betegeknek merevedésükkel/szexuális teljesítményükkel való elégedettségüket kellett jelezniük egy 10 cm-es vonalon, ezt mi aztán pontoztuk (0-10). A kísérlet végén a pontszámokat minden betegnél (A 53 éves, B 36 éves, C 52 éves és D 54 éves) összegeztük, és az alábbi 1. táblázatban mutatjuk be.

OTTHONI ALKALMAZÁSRA SZOLGÁLÓ KÉRDŐÍV A SZEKUALIS MŰKÖDÉSRL - Férfiak

Kérjük, hogy a szublingvális tabletta bevétele után 12-24 órával válaszoljon
a kérdésekre

Monogram: _____ Kísérleti alany#: _____ Mai dátum: _____ Idő: _____
A tabletta bevételenek dátuma: _____ Idő: _____

Az alábbi vonalak az érzések vagy a kiváltott válasz teljes skáláját képviselik. Kérjük, jelölje meg egyértelműen minden vonalon egy függőleges (fentről lefelé haladó egyenes) vonallal azt a pontot, amely az önnél kiváltott válasznak felel meg. (Nincs helyes vagy helytelen válasz. Ne írjon a jobb oldali kockákba.)

1. Milyen mértékű merevedést tapasztalt a szublingvális tabletta bevétele után?

Nincs Erős, behatolásra
merevedés _____ alkalmas merevedés []

2. Közösült a feleségével/partnerével [] Igen [] Nem
a tabletta bevétele után?

HA NEM, kérjük, az alábbi okok közül karikázza be
mindazokat, amelyek Önnél felmerültek

- 0 - Nem volt merevedés
- 1 - a behatoláshoz nem elegendő merevedés
- 2 - A tabletta bevétele után rosszul
éreztem magam (a #4. pontban
részletezze)
- 3 - Úgy döntöttem, nem közösülök
- 4.- A feleségem/partnerem úgy döntött,
hogy nem közösül
- 5. Közbejött egyéb zavaró tényező (pl.
telefonhívás)
- 6. A feleségem/partnerem menstruált
- 7. Egyéb, éspedig: _____

3. Mennyire volt elégedett ezzel a közösülési kísérlettel?
Rendkívül Rendkívül
elégedetlen _____ elégedett []

4. Kérjük, írja le azokat a hátrányos hatásokat, amelyeket a szublingvális tabletta bevétele után tapasztalt. (Azt is jelezze, mikor kezdődött és mikor maradt abba a hatás, és történt-e beavatkozás, pl. „orrvérzés 94. 05. 01-én, hideg vizes borogatást használtam“.)

5. Egyéb megjegyzések?

1. TÁBLÁZAT: A MEREVEDÉS/SZEXUÁLIS ELÉGEDETTSÉG PONTSZÁMAI

Pontok:

Első pontszám: A szublingvális vagy hagyományos (orális) úton történő tablettá-bevétel után tapasztalt merevedési eredmény 0-10 skála alapján

(0=nincs merevedés, 6=behatolásra alkalmas, erőteljes merevedés, 10=optimális merevedés)

Második pontszám: elégedettség ezzel a közösülési kísérlettel 0-10 skála alapján

(0=rendkívül elégedetlen, 10=rendkívül elégedett)

Ha a második pontszám hiányzik (-), nem történt közösülési kísérlet

(●) = Nincs adat erről a kezelésről.

A	SL 1. sz. tablettá Placebo	SL 2. sz. tablettá 2 mg Apo	SL 2. sz. tablettá 2 mg Apo	SL 2. sz. tablettá 2 mg Apo	Orális 3. sz. tablettá 50 mg SD	Orális 3. sz. tablettá 50 mg SD	SL 4. sz. tablettá 2 mg apo/15 mg SD	SL 4. sz. tablettá 2 mg apo/15 mg SD	SL 5. sz. tablettá 20 mg SD-sd	SL 5. sz. tablettá 20 mg SD-sd	SL 6. sz. tablettá 20 mg SD HPBCD- nel	SL 6. sz. tablettá 20 mg SD HPBCD- nel
A 53	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	●
B 36	10/8	8/8	10/4	10/5	10/8	10/9	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10	10/10
C 52	0/-	0/-	9/9,5	1/0,5	8,5/8,5	1,5/1,5	10/10	10/10	0/-	9,5/8	8/8	7,5/6
D 54	8/-	●	9/9	●	8/6	●	3/-	●	3,5/-	●	8/8,5	●

Apo = apomorfin-HCl

SD - Szildenafil

HPBCD = Hidroxi-propil-béta-ciklodextrin

sd = szilárd diszperzió

2020

A B és C beteg adataiból származó pontszámok azt mutatták, hogy a 2 mg apomorfint és 15 mg szildenafil-tartalmazó, szublingválisan beadott kombinációval (4. sz. tabletta) érték el az optimális merevedést és megelégedettséget, nagyobb, mint az önmagában alkalmazott 2 mg-os apomorfin-tablettával (2. sz. tabletta) vagy a nagyobb hatóanyag-tartalmú (50 mg-os), hagyományosan beadott (orális) sildenafil-tablettával (3. sz. tabletta). A B és C betegtől származó pontszámok is azt mutatták, hogy szublingvális úton beadott kisebb hatóanyag-tartalmú (20 mg-os) sildenafil-tablettával (5. és 6. sz. tabletta) ugyanolyan vagy nagyobb merevedés/megelégedettség érhető el, mint orálisan beadott, 50 mg-os sildenafil-tablettával (3. sz. tabletta). A C és D betegtől származó pontszámok némi növekedést jeleztek a merevedés/szexuális elégedettség tekintetében 20 mg-os, HPBCD-t tartalmazó sildenafil-tablettával (6. sz. tabletta) a csupán szildenafil-tartalmazó (5. számú) tablettával elért eredményhez képest. Az A beteg pontszámai azt mutatják, hogy az önmagában alkalmazott apomorfinnak, sildenafilnek vagy ezek kombinációinak sincs negatív hatása a merevedéssel/szexuális teljesítménnyel való elégedettségre.

3. Példa: Közvetlen sajtolással előállított készítmények

A példa a 2. táblázatban bemutatott, közvetlen sajtolással előállított A, B és C szublingvális tabletta készítményeket szemlélteti.

2. Táblázat

Közvetlen sajtolással előállított készítmények

Hatóanyag (mg/tableta)	A	B	C
Apomorfin HCl, USP	2	2	2
Szildenafil-citrát, USP	15	15	15
Aszkorbinsav, USP	3	3	3
Citromsav, vízmentes, NF	2	2	2
Mikrokristályos cellulóz, NF (Avicel PH 102)	22,7	22,7	22,7
Magnézium-sztearát, NF	1,2	1,2	1,2
Hidroxi-propil-metil-cellulóz (Methocel E4M Premium , NF)	5	5	5
D&C sárga alumínium-színezék, NF	0,1	0,1	0,1
Aszpartám, USP	1	1	1
Mannit, USP, por	21	19	17
ÖSSZESEN, mg/tabletta	73	71	69

Az A készítményt úgy készítettük el, hogy a 2. táblázatban felsorolt összetevőket bemértük, és minden összetevőt egy megfelelő méretű (30 mesh) szitán átszitáltunk. Az apomorfin-hidrokloridot, sildenafil-citrátot, aszkorbinsavat, aszpartámot,

D&C sárga alumínium színezéket és a citromsavat keverőbe helyeztük és 5 percig kevertük. Ezután a keverékhez hozzáadtuk a hidroxipropilmetilcellulózt (Methocel E4M), és a keverést további 5 percig folytattuk. A mikrokristályos cellulózt (Avicel PH102) is a keverőbe tettük, és a keverést további 5 percig folytattuk. Ezt követően a mannitot tettük a keverőbe, és a keverést újabb 5 percig folytattuk. Végül a magnézium-sztearátot adtuk a keverékhez, amit azzal még kb. 2 percig kevertünk. A kapott porkeveréket egy megfelelő méretű szerszámmal felszerelt tablettázó készülékbe helyeztük át és tablettákká sajtoltuk.

A B és C készítményeket az A készítménynél ismertetett eljárás szerint készítettük, azzal a különbséggel, hogy a hozzávalókból a feltüntetett mennyiségeket alkalmaztuk.

4. Példa: Nedves granulálással előállított készítmények

Ez a példa az alábbi 3. táblázatban bemutatott D-J szublingvális tablettakészítmények nedves granulálással történő előállítását szemlélteti.

3. Táblázat: Nedves granulálással előállított készítmények

Hatóanyag (mg/tableta)	D	E	F	G	H	I	J
Apomorfin HCl, USP	2	2	2	2	2	2	2
Szildenafil-citrát, USP	15	15	15	15	15	15	15
Aszkorbinsav, USP	3	3	3	3	3	3	3
Citromsav, vízmentes, NF	2	2	2	2	2	2	2
Mikrokristályos cellulóz, NF (Avicel PH 102)	40	40	40	40	40	40	40
Magnézium-sztearát, NF	1	1	1	1	1	1	1
Aszpartám, USP	1	1	1	1	1	1	1
Mannit, USP, por	42	42	42	42	42	42	42
Carbomer (Carbopol 974P)	10	-	-	-	-	-	-
Nátrium-alginát	-	5	10	-	-	-	-
Zselatin, NF	-	-	-	10	-	-	-
Nátrium-karboximetil-cellulóz	-	-	-	-	10	-	-
Tragakant gumi, NF	-	-	-	-	-	10	-
Hidroxi-propil-metil-cellulóz (Methocel E4M Premium , NF)	-	-	-	-	-	-	10
ÖSSZESEN, mg/tabletta	116	111	116	116	116	116	116

A D készítményt a fenti 3. Táblázatban felsorolt összetevőkből készítettük Carbopol 974P vízben diszpergálható polimer alkalmazásával. Valamennyi összetevőt a jelzett mennyiségben bemértük. Oldatot készítettünk apomorfin-hidrokloridból, sildenafil-citrátból, citromsavból és aszkorbinsavból oly módon,

hogy ezeket az anyagokat azonos térfogatú desztillált víz és etanol (USP) elegyében feloldottuk. Az oldatot enyhén felmelegítettük, és mannitot adtunk hozzá. Az oldatot addig kevertük, amíg kitisztult, majd a mikrokristályos cellulózzal (Avicel 302) elnyelettük. A kapott masszát rozsdamentes acél edényben keverve homogenizáltuk, majd #8 mesh lyukbőségű szitával granuláltuk, és kb. 60 - kb. 70 C° hőmérsékleten kb. 4 órán át szárítottuk. A szárítás során a masszát időről időre megkevertük.

A kapott száraz szemcséket 32 mesh lyukbőségű szitán átvezettük. A megfelelő polimereket és az aszpartámot a száraz szemcsékkel kb. 5 percre kevertük ikerkagylós, V-alakú keverő alkalmazásával. A keverési eljárás végén magnézium-sztearátot adagoltunk a keverőbe, és a keverést további 2 percre folytattuk.

Az így kapott keveréket eltávolítottuk a keverőből, és egy Stoke-féle egyszeresen sajtoló tablettázógépbe helyeztük, amit egy tabletták előállítására szolgáló, 7/32" átmérőjű bikonvex szerszámmal szereltünk fel. A tabletták különböző nyomóerőkkel készíthetők, és így különböző keménységű tabletták állíthatók elő.

Az E-J készítmények is a D készítmény előállítására alkalmazott eljárással állíthatók elő, azzal az eltéréssel, hogy nem használjuk a 3. táblázatban szereplő, vízben diszpergálható polimert.

5. Példa: Nedves granulálással előállítható készítmények

Ez a példa az alábbi 4. táblázatban bemutatott további (K-Q) szublingvális tabletták nedves granulálással történő előállítását szemlélteti különböző, vízben diszpergálható vegyületek alkalmazásával.

4. Táblázat: Nedves granulálással előállított további készítmények

Hatóanyag (mg/tableta)	K	L	M	N	O	P	Q
Apomorfin HCl, USP	2	2	2	2	2	2	2
Szildenafil-citrát, USP	15	15	15	15	15	15	15
Aszkorbinsav, USP	3	3	3	3	3	3	3
Citromsav, vízmentes, NF	2	2	2	2	2	2	2
Mikrokristályos cellulóz, NF (Avicel PH 102)	40	40	40	40	40	40	40
Magnézium-sztearát, NF	1	1	1	1	1	1	1
Aszpartám, USP	1	1	1	1	1	1	1
Mannit, USP, por	42	42	42	42	42	42	42
Polivinil-pirrolidon	10	-	-	-	-	-	-
Polietilén-glikol	-	10	-	-	-	-	-
Nátrium-alginát	-	-	10	-	10	-	10
Carbomer (carbopol 974P)	-	-	-	10	-	-	-
Mentaíz	-	-	-	-	-	-	0,2
Aszkorbinsav-palmitát	-	-	-	-	-	10	-
ÖSSZESEN, mg/tabletta	116	111	116	116	116	116	116

A készítményeket úgy állítottuk elő, hogy valamennyi összetevőt a 4. táblázatban megadott mennyiségben bemértük, összekevertük, és a 4. példában ismertetett nedves granulálási eljárással tablettákká alakítottuk.

6. Példa: Közvetlen sajtolással előállított készítmények

Ez a példa az alábbi 5. táblázatban bemutatott további szublingvális tabletták (R és S) közvetlen sajtolással történő előállítását szemlélteti.

5. Táblázat

Közvetlen sajtolással előállított készítmények

Hatóanyag (mg/tableta)	R	S
Apomorfin HCl, USP	20	20
Szildenafil-citrát, USP	150	150
Aszkorbinsav, USP	7,5	8,4
Citromsav, vízmentes, NF	5	5,6
Mikrokristályos cellulóz, NF (Avicel PH 102)	57	39,2
Magnézium-sztearát, NF	3	2,8
Hidroxi-propil-metil-cellulóz (Methocel E4M Premium , NF)	12,5	8,4
Türkiz színezék	3	2,8
Aszpartám, USP	2,5	2,8
Mannit, USP, por	19,5	30
ÖSSZESEN, mg/tabletta	280	270

Az R és S készítményeket úgy állítottuk elő, hogy valamennyi összetevőt az 5. táblázatban megadott mennyiségben bemértük, összekevertük, és a 3. példában ismertetett közvetlen sajtolási eljárással tablettákká alakítottuk.

Ez a leírás és az ismertetett kísérletek csupán a találmány szemléltetésére szolgálnak, és oltalmi igényünket nem korlátozzák. A találmány gondolati körén belül egyéb változatok is lehetnek, amelyek a szakember számára kézenfekvőek, és a találmány oltalmi körébe tartoznak.

Szabadalmi igénypontok:

1. Eljárás humán betegek merevedési rendellenességeinek kezelésére, azzal jellemezve, hogy a betegnek a szexuális tevékenység megkezdése előtt apomorfint vagy valamely gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját és szildenafilfilt vagy valamely gyógyászatilag alkalmas savaddíciós sóját adjuk be olyan mennyiségben, amely elegendő ahhoz, hogy a szexuális tevékenység időtartamára megfelelő merevedést váltson ki és tartson fenn, de kisebb annál a mennyiségnél, amely számottevő hányingert okoz.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy az apomorfint és a szildenafilfilt együtt, egyetlen dózisegységben adjuk be, amely kb. 1 - kb. 6 mg apomorfint és kb. 10 - kb. 75 mg szildenafilfilt tartalmaz.

3. A 2. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a dózisegység kb. 2 - kb. 5 mg apomorfint és kb. 15 - kb. 50 mg szildenafilfilt tartalmaz.

4. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szildenafilfilt és az apomorfint egymást követően adjuk be oly módon, hogy először egy kb. 10 - kb. 75 mg szildenafilfilt tartalmazó

dózisegységet, majd egy kb. 1 - kb. 6 mg apomorfint tartalmazó dózisegységet adunk be.

5. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a beadott apomorfin mennyisége kb. 2 - kb. 5 mg.

6. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a beadott szildenafil mennyisége kb. 15 - kb. 50 mg.

7. Az 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a beadott apomorfin mennyisége kb. 2 - kb. 5 mg, és a beadott szildenafil mennyisége kb. 15 - kb. 50 mg.

8. A 4. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a szildenafilt az apomorfin beadásához képest kb. 30 - 60 percen belül adjuk be.

9. Az 1. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a gyógyszerbeadást szublingválisan, vagy ezt a beadási módot kombinálva végezzük.

.

10. Gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy szildenafilt és apomorfint tartalmaz egy gyógyászatilag alkalmas hordozóanyagban.

11. A 10 igénypont szerinti készítmény, azzal

jellemezve, hogy a szildenafil mennyisége kb. 10 - kb. 25 mg.

12. A 10. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy az apomorfin mennyisége kb. 1 - kb. 6 mg.

13. A 10 igénypont szerinti gyógyszerkészítmény szublingvális vagy bukkális tablettá-formában.

14. Gyógyszerkészítmény, azzal jellemezve, hogy szildenafil és ciklodextrint tartalmaz valamely gyógyászatiilag alkalmas hordozóanyagban.

15. A 14. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a ciklodextrin hidroxipropil-beta-ciklodextrin.

16. A 15. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a szildenafil mennyisége kb. 20 mg és a hidroxipropil-beta-ciklodextrin mennyisége a készítmény össz-tömegére számítva kb. 1 - kb. 10 tömeg%.

17. A 10 igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy még valamely merevedést kiváltó szert, nevezetesen adrenális szteroidokat, alfa-receptor-blokkolókat vagy perifériás értágítókat is tartalmaz az apomorfin tömegéhez viszonyítva kb. 50 -

-kb. 100 % tömeg% mennyiségben.

18. A 17. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a merevedést kiváltó szer egy adrenális szteroid, nevezetesen tesztoszteron vagy dehidro-epiandroszteron.

19. A 17. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a merevedést kiváltó szer egy alfa-receptor-blokkoló, nevezetesen fentolamin, yohimbin, prazosin, doxazosin, terazosin vagy trimazosin.

20. A 17. igénypont szerinti készítmény, azzal jellemezve, hogy a merevedést kiváltó szer prosztaglandin E₁.

2002. 03. 18. *adv. helyén* *meghatalmazott:*

2002. 03. 18.

TK

ADVOPATENT
SZABADALMI ÉS VÉDJEGY IRODA
KOVÁRI GYÖRGY
szabadalmi ügyvivő
1011 Budapest, Fő u. 19.