

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2002 -3637

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **29.03.2001**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **07.04.2000**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **2000/195650**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **12.02.2003**
(Věstník č. 2/2003)

(86) PCT číslo: **PCT/US01/40393**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO01/076602**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 221/18

A 61 K 31/473

(71) Přihlašovatel:

**TAP PHARMACEUTICAL PRODUCTS, INC., Lake
Forest, IL, US;**

(72) Původce:

**Gupta Pramod K., Gurnee, IL, US;
Sutkowski-Markham Debra, Willow Springs, IL, US;
Milkowski Deborah, Chicago, IL, US;**

(74) Zástupce:

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

(54) Název přihlášky vynálezu:

Deriváty apomorfínu a způsoby jejich použití

(57) Anotace:

Řešení se týká derivátů apomorfínu, farmaceuticky účinné kompozice obsahující deriváty apomorfínu, použití derivátů apomorfínu ve způsobech léčení sexuální dysfunkce nebo pro zvýšení účinnosti léčby u pacientů léčených apomorfinem. Deriváty apomorfínu mohou být estery, ethery, amidy, směsné anhydridy, hemiacetaly, glukuronáty, sulfáty nebo fosfonáty. Výhodný derivát apomorfínu je norapomorfín.

CZ 2002 - 3637 A3

Deriváty apomorfinu a způsoby jejich použití

Oblast techniky

Vynález se týká derivátů apomorfinu; aktivních farmaceutických kompozic obsahujících deriváty apomorfinu; a použití derivátů apomorfinu ve způsobech léčení sexuální dysfunkce a ve způsobech zvýšení účinnosti léčby pacientů léčených apomorfinem. Uvedené deriváty apomorfinu mohou být estery, ethery, amidy, směsné anhydridy, hemiacetaly, glukuronáty, sulfáty nebo fosfonáty. Výhodný derivát apomorfinu je norapomorfin.

Dosavadní stav techniky

K sexuální odezvě člověka, jak mužů tak žen, dochází následkem složité interakce psychologických, hormonálních a dalších fyziologických vlivů. Stále pokračují práce směřující k účinným způsobům léčení, vhodně a jednoduše aplikovatelným, nevyžadujícím trvalý podávací režim nebo dokonce více potřebných dávek k dosažení požadovaných výsledků, které jsou neinvazivní a které umožňují rychlou, předvídatelnou a potřebnou schopnost sexuální funkce v odezvě na normální sexuální stimulaci.

Pro aplikaci u mužů byly pro léčbu impotence navrženy různé externě aplikovatelné prostředky jako jsou turnikety (viz US patent č. 2,818,855). Kromě toho byly po určitou dobu používané penisové implantáty ve sklopné nebo tuhé tyčovitě formě, a v systémech s nafukovacím, pružinovým nebo hydraulickým ovládáním.

Rovněž jsou známé medikamentózní způsoby léčby.

Například v US patentu č.4,127,118 je popsán způsob léčení mužské impotence lokálním injekčním podáním vhodného vazodilatačního prostředku, zejména adrenergního blokátoru nebo prostředku s relaxačním účinkem na hladké svalstvo, vedoucím k podpoření erekce a v US patentu č.4,801,587 je popsána mast jejíž aplikace vede k omezení impotence. Uvedená mast obsahuje vazodilatační prostředky, papaverin, hydralazin, nitroprusid sodný, fenoxibenzamin nebo fentolamin a nosič přispívající k absorpci primárního léčiva kůží. V US patentu č.5,256,652 je popsáno použití vodných topických kompozic obsahujících vazodilatační prostředek jako je papaverin společně s hydroxypropyl- β -cyklodextrinem.

Účinek apomorfinu na impotenci nebo na sexuální dysfunkci u mužů byl intenzivně studován a je v literatuře popsán. Nicméně bylo zjištěno, že apomorfin má velmi malou orální biologickou dostupnost. Viz například Baldessarini a sp., v Gessa a sp., ed., Apomorphine and Other Dopaminomimetics, Basic Pharmacology, Vol. 1, Raven Press, N.Y. (1981), str.219-228.

Účinnost použití apomorfinu při léčbě sexuální dysfunkce je proto snížena problémy spojenými s nízkou biologickou dostupností a s průvodními nežádoucími vedlejšími účinky. Zvýšená biologická dostupnost vede ke zvýšení koncentrace léčiva v plasmě a ke zvýšení nežádoucích vedlejších účinků. Proto pro překonání výše uvedeného problému je použití apomorfinu pro léčbu sexuální dysfunkce v současnosti diktované specifickými koncentracemi a/nebo způsoby podávání.

Apomorfin se například uvádí jako prostředek pro mírnění sexuální dysfunkce u žen v US patentu č.5,945,117. Apomorfin se rovněž uvádí jako prostředek pro zmírnění dysfunkce

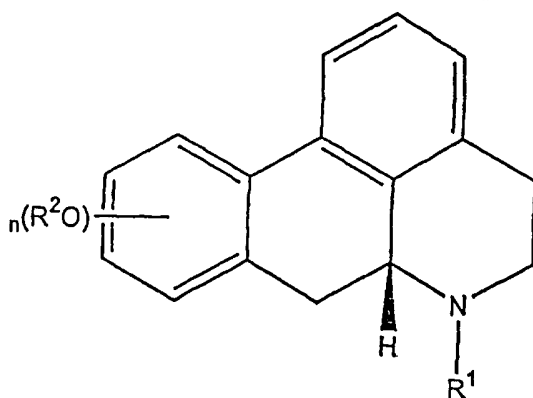
erektivity u mužů v US patentech č. 5,624,677; 5,888,534; 5,770,606; 5,985,889 a 5,994,363. Podle US patentu 5,624,677, je možné do složení přípravku zařadit mentolovou aromatizující přísadu ke zmírnění vlivu na lokální receptory emesis. V US patentu č. 5,888,534 jsou popsány sublingvální tablety s pomalým uvolňováním. Uvedené pomalé uvolňování má podle uvedeného patentu vést k redukci nežádoucích vedlejších účinků léčiva. Nežádoucí účinky apomorfinu lze podle US patentu č. 5,594,363 minimalizovat postupným zvykáním na apomorfin. Ve WO 98/31368 je popsán orální přípravek pro léčení impotence s rychlým uvolňováním v terapii zahrnující předcházející podání domperidonu. Ve WO 99/27905 je popsána léčba erektilní dysfunkce některými přípravky pro nasální podání obsahujícími apomorfin.

Nicméně potřeba účinných způsobů léčení sexuální dysfunkce je stále aktuální. Cílem vynálezu je proto poskytnout účinnou léčbu sexuální dysfunkce.

Dalším cílem vynálezu je poskytnout způsob zlepšení terapie apomorfinem při použití apomorfinu při léčbě Parkinsonovy choroby nebo sexuální dysfunkce nebo dalších chorob.

Podstata vynálezu

Vynález se vztahuje na sloučeninu obecného vzorce (I)



I

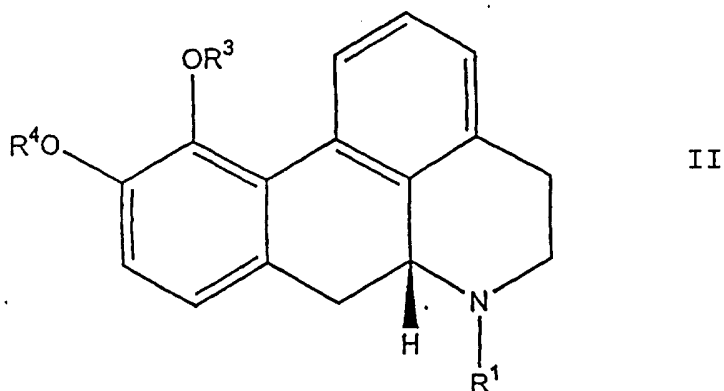
kde n znamená celé číslo 1 až 4;

R^1 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, alkyl, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$, a glukuronyl; a

R^2 při každém výskytu nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, alkyl, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$ a glukuronyl;

nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl.

Výhodně je uvedenou sloučeninou sloučenina obecného vzorce (II)



kde R^1 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, alkyl, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$, a glukuronyl; a

R^3 a R^4 každý nezávisle znamenají skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, alkyl, $-\text{PO}_3\text{H}_2$, $-\text{SO}_3\text{H}$, a glukuronyl; nebo její farmaceuticky přijatelná sůl.

Vynález se rovněž vztahuje na farmaceutické kompozice obsahující sloučeninu obecného vzorce (I) ve farmaceuticky přijatelném nosiči.

Vynález se rovněž vztahuje na způsob léčení sexuální dysfunkce pacienta kterého je potřebné léčit, který zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny obecného vzorce (I) danému pacientovi. Uvedenou sloučeninou může být derivát apomorfinu, . kterým je ester, ether, amid, směsný anhydrid, hemiacetal, glukuronát, sulfát, nebo fosfonát. Podle uvedeného způsobu je možné pacientovi podávat rovněž apomorfin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl. Stávající výhodnou sloučeninou je norapomorfin.

Vynález je rovněž zaměřen na způsob zvýšení účinnosti apomorfinu v léčbě pacienta léčeného apomorfinem, který zahrnuje stupeň, ve kterém se společně podává terapeuticky účinné množství kombinace obsahující nejméně jednu sloučeninu obecného vzorce (I) a apomorfin danému pacientovi. Uvedenou sloučeninou může být derivát apomorfinu jako je ester, ether, amid, směsný anhydrid, hemiacetal, glukuronát, sulfát, nebo fosfonát. Podle uvedeného způsobu je možné pacientovi podávat rovněž apomorfin nebo jeho farmaceuticky přijatelnou sůl. Stávající výhodnou sloučeninou je norapomorfin.

Podle dosavadních poznatků výhodné deriváty apomorfinu zahrnují apomorfin-N-glukurinid, apomorfin-O-glukuronid, apomorfin-O-sulfát, apomorfin-N-sulfát, norapomorfin, norapomorfin-O--glukuronid, norapomorfin-N-glukuronid, norapomorfin-O-sulfát, a jejich kombinace. V praxi lze uvedený způsob použít pro léčbu pacientů trpících Parkinsonovou chorobou nebo sexuální dysfunkcí.

V případě použití výše uvedeného způsobu pro léčbu sexuální dysfunkce muže je možné terapeutickou dávku určit v závislosti na množství potřebném k vyvolání erekce potřebné

k penetraci vaginou. Alternativně v případě pacienta ženského pohlaví, terapeuticky účinné množství může být množství potřebné pro klitorální erektogenezi a zduření vagíny.. Ve výše uvedených způsobech je možné apomorfin podávat intranasálně, orálně, sublingválně nebo inhalací do plic.

Podrobný popis vynálezu

Definice výrazů

Výraz "alkyl" použitý v tomto textu jako samotný nebo v kombinaci znamená nasycené C_1 - C_{12} skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem, substituované nebo nesubstituované, které jsou odvozené od nasycených uhlovodíků odstraněním jednoho atomu uhlíku, pokud před výrazem alkyl není jiné označení C_x - C_y . Typické příklady alkylových skupin zahrnují methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sek-butyl, isobutyl, a terc-butyl a další.

Výraz "glukuronyl" použitý v tomto textu obecně zahrnuje skupinu vzorce $-C(O)(CH(OH))_4-CO_2H$. Glukuronylové deriváty (nebo glukuronidy) se připraví reakcí aldehydové skupiny kyseliny glukuronové s sloučeninou určenou k derivatizaci. Derivatizace sloučeniny na glukuronid může probíhat rovněž na alkoholové nebo aminové funkční skupině derivatizované sloučeniny.

Výše uvedené výrazy zahrnují jak substituované tak nesubstituované skupiny. Substituce může být realizovaná jednou více skupinami poskytujícími elektrony nebo skupinami odnímajícími elektrony zahrnujícími alkoholy, ethery, estery, amidy, sulfony, sulfidy, hydroxy, nitro, kyan,, karboxy, aminy, heteroatomy, nižší alkyl, nižší alkoxy, nižší

alkoxykarbonyl, alkoxyalkoxy, acyloxy, halogeny, trifluoromethoxy, trifluoromethyl, alkyl, aralkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, kyan, karboxy, karboalkoxy, karboxyalkyl, cycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocyklyl, alkylheterocyklyl, heterocyklylalkyl, oxo, arylsulfonyl a aralkylaminokarbonyl nebo kterýkoliv ze substituentů uvedených v předchozích odstavcích připojených buď přímo nebo přes vhodné spojovací skupiny.

Spojovací skupiny jsou obvykle skupiny mající krátké řetězce o 1-3 atomech obsahující jakoukoliv kombinaci -C-, -C(O)-, -NH-, -S-, -S(O)-, -O-, -C(O)O- nebo -S(O)O-. Kruhy mohou být substituované vícenásobně.

Výraz "odnímající elektrony" nebo "poskytující elektrony" se vztahuje ke schopnosti substituentu přitáhnout nebo poskytnout elektrony ve srovnání s vodíkem pokud by vodík zaujímal stejnou polohu v molekule. Uvedené výrazy jsou v oboru dobře známé a jsou popsány v práci

"Advanced Organic Chemistry", J. March, 1985, str. 16-18, která je včleněná do tohoto textu odkazem. Skupiny odnímající elektrony zahrnují skupiny jako je halogen, nitro, karboxy, nižší alkenyl, nižší alkynyl, karboxaldehyd, karboxamid, aryl, kvarterní amonium, trifluoromethyl, a aryl-nižší alkanoyl a další. Skupiny poskytující elektrony zahrnují skupiny jako je hydroxy, nižší alkyl, amino, nižší alkylamino, di-(nižší alkyl) amino, aryloxy, merkpto, nižší alkylthio, nižší alkylmerkpto, a disulfid a další.

Pracovníkům zkušeným v oboru budě zřejmé, že výše uvedené skupiny mohou mít v různých chemických stavech elektron-odnímající nebo elektron-poskytující vlastnosti. Kromě toho vynález zahrnuje jakékoliv kombinace substituentů zvolených u výše uvedených skupin.

Nejvýhodnější skupiny poskytující elektrony nebo odnímající elektrony zahrnují skupiny jako je halogen, nitro, alkanoyl, karboxaldehyd, arylalkanoyl, aryloxy, karboxyl, karboxamid, kyan, sulfonyl, sulfoxid, heterocyklyl, guanidin, kvarterní amonium, nižší alkenyl, nižší alkynyl, sulfoniové sole, hydroxy, nižší alkoxy, nižší alkyl, amino, nižší alkylamino, di-(nižší alkyl)- amino, amin-nižší alkyl-merkaptó, merkaptóalkyl, alkylthio a alkylldithio.

Výraz "kompozice" použitý v tomto textu znamená produkt obsahující specifikované složky ve specifikovaných množstvích, rovněž jako každý produkt který je výsledkem, přímo nebo nepřímo, kombinace specifikovaných složek ve specifikovaných množstvích.

Výraz "současné podání" nebo "společná léčba" použitý v tomto textu znamená léčbu dvěma nebo více farmakologickými prostředky v jednodávkové lékové formě nebo ve dvou nebo více lékových formách podávaných bezprostředně po sobě.

Sexuální dysfunkce

Formou sexuální dysfunkce mužů je erektilní dysfunkce. K normální erekci dochází důsledkem koordinace vaskulárních jevů v penisu. Obvyklý spouštěcí mechanismus je neuronální a vede k vazodilataci a k relaxaci hladkého svalu v penisu a přívodu krve do penisu arteriálními cévami. Arteriální přívod krve vyvolá zvětšení topořivých těles. Žilní odtok je tímto zvětšením zaškrcen, což umožňuje vznik dostatečně vysokého tlaku krve potřebného pro dosažení rigidity penisu. Ke vzniku a zachování rigidity penisu přispívají rovněž svaly v perineu. Erekci je možné rovněž indukovat centrálně v nervovém systému sexuálně motivovanými myšlenkami nebo

představami, lokálně zesilovanou reflexním mechanismem. V podstatě podobný je mechanismus erekce u žen pro klitoris.

Impotence nebo erektilní dysfunkce mužů je definována jako neschopnost dosažení a zachování dostatečné erekce pro uskutečnění koitu. Impotence může v jednotlivých případech vyplývat z psychických poruch (psychogenní), z fyziologických poruch (organická), z neurologických poruch (neurogenní), z hormonálních deficiencí (endokrinní) nebo následkem kombinovaných výše uvedených příčin. Impotence může být hormonální, kongenitální, vaskulární nebo částečná a další.

Uvedené popisy však nejsou exaktní. V současnosti neexistuje standardní způsob diagnózy nebo léčení. Psychogenní impotencí se v tomto popisu rozumí funkční impotence bez zjevných významných organických příčin. Je možné ji charakterizovat jako neschopnost dosáhnout erekce v odezvě na některé stimuly (např. při masturbaci, noční erekce, ranní erekce, při stimulaci erotickým video atd.) na rozdíl od jiných stimulací (aktivita partnerky nebo manželky).

Rovněž u žen se může vyskytovat sexuální dysfunkce, která se zvyšuje s věkem a je spojena s přítomností vaskulárních rizikových faktorů a s nástupem menopauzy. O některých vaskulárních a muskulárních mechanismech které přispívají k erekci penisu se předpokládá že jsou podobné jako vaskulogenní faktory pro genitální odezvu u žen. Je známo, že sexuální vzrušení u žen je provázené arteriálním příívodem krve do vagíny vedoucí k jejímu přeplnění a že rovněž přispívá k její lubrikaci, a že svaly perinea přispívají k erekci klitorisu.

Sexuální dysfunkce žen může mít příčiny organické nebo psychické nebo jejich kombinaci. Sexuální dysfunkce žen zahrnuje nedostatek nebo zachování lubrikace-zduření vagíny jako odezvy na sexuální podněty až do konce sexuální činnosti. O organických sexuálních dysfunkcích žen je známé, že částečně souvisí s vaskulogenní poruchou mající za následek nedostatečný průtok krve, nedostatečné zduření vagíny a nedostatečnou erekci klitorisu.

Kromě výše uvedeného, sexuální dysfunkce rovněž zahrnují poruchy orgasmu, dob odezvy, doby ejakulace, nocinocepci, kongestivních podnětů nebo žádostivosti.

Deriváty apomorfinu

Po podání apomorfinu pacientovi, vznikají in vivo metabolity jako jsou estery, ethery, amidy, směsné anhydridy, hemiacetaly, glukuronáty, sulfáty a fosfonáty. Tato skupina sloučenin je charakterizovaná svojí schopností centrálně nebo periferně ovlivňovat dopaminergní, serotoninergní, oxitocinergní a nitroxidergní dráhy pro zlepšení stavů jako je sexuální dysfunkce. Některé specifické příklady z této skupiny sloučenin zahrnují norapomorfin, což je N-demetylovaný apomorfin nebo O- a N-substituované sloučeniny jako je sulfátový nebo glukuronidový derivát apomorfinu a norapomorfinu. Tyto deriváty jsou rovněž dostupné obchodně. Jestliže jsou uvedené sloučeniny produkovány in vivo v důsledku léčby apomorfinem, mohou být sekretované žlučí a pak mohou být v intestinálním lumenu hydrolyzované a mohou tak cirkulovat v enterohepatálním oběhu. Alternativně může být pacient uvedenými deriváty léčený přímo.

Uvedené deriváty je možné podávat pro léčbu pro akutní účinek, v denním podávání nebo trvale.

Uvedené deriváty norapomorfinu a apomorfinu je možné používat ve formě farmaceuticky přijatelných solí odvozených od anorganických nebo organických kyselin. Výraz "farmaceuticky přijatelná sůl" znamená takové sole, které jsou v rámci správného lékařského posouzení vhodné k použití pro styk s tkáněmi člověka a nižších živočichů bez nežádoucí toxicity, dráždivosti a alergické odezvy při zdůvodněném zvážení poměru prospěšnosti/rizika. Farmaceuticky přijatelné sole jsou v oboru obecně známé. Podrobnosti lze nalézt například v práci autorů Berge a sp., J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66:1 a v následujících stranách. Uvedené sole je možné připravit in situ během konečné izolace a čištění sloučenin podle vynálezu nebo samostatně reakcí sloučeniny ve formě volné baze s vhodnou organickou kyselinou. Typické příklady adičních solí s kyselinami zahrnují, ale bez omezení jen na uvedené příklady, acetát, adipát, alginát, citrát, aspartát, benzoát, benzensulfonát, hydrogensíran, butyrát, kafrát, kafrsulfonát, diglukonát, glycerofosfát, hemisulfát, heptanoát, hexanoát, fumarát, hydrochlorid, hydrobromid, hydrojodid, 2-hydroxyethansulfonát (isothionát), laktát, maleát, methansulfonát, nikotinát, 2-naftalensulfonát, oxalát, palmitát, pektinát, persulfát, 3-fenylpropionát, pikrát, pivalát, propionát, sukcinát, tartrát, thiokyanát, fosfát, glutamát, hydrogenuhličitan, p-toluensulfonát, a undekanoát. Bazické dusík obsahující skupiny mohou být rovněž kvarternizované prostředky jako jsou nižší alkylhalogenidy jako jsou methyl-, ethyl-, propyl a butylchloridy, bromidy a jodidy; dialkylsulfáty jako jsou dimethyl-, diethyl-, dibutyl- a diamylsulfáty; halogenidy s dlouhým řetězcem jako jsou decyl-, lauryl-, myristyl- a stearylchloridy, bromidy a

jodidy; arylalkylhalogenidy jako je benzyl- a fenethylbromid a další prostředky. Výše uvedeným způsobem se získají ve vodě nebo v oleji rozpustné nebo dispergovatelné produkty.

Příklady kyselin které je možné použít k přípravě farmaceuticky přijatelných adičních solí s kyselinami zahrnují anorganické kyseliny jako je kyselina chlorovodíková, bromovodíková, sírová a fosforečná a organické kyseliny jako je kyselina šťavelová, maleinová, jantarová a citrónová.

Deriváty podle vynálezu je možné podávat ve formě nosního spreje, nosních kapek, suspenze, gelu, masti, krému nebo prášku. Přípravky pro nasální podání se mohou podávat ve formě tampónu nebo nosní houbičky.

Prášky je možné podávat s použitím nasálního insuflátoru. Uvedené prášky je možné rovněž použít způsobem, ve kterém jsou tyto prášky obsažené v tobolce. Tobolka se vnese do inhalačního nebo insuflačního zařízení. Tobolka se propíchne nahoře a dole jehlou a vzduchem se práškové částice vyfukují. Práškové přípravky je možné také podávat v proudu inertního plynu nebo suspendované v proudech organických tekutin.

Uvedené deriváty mohou být včleněné do farmaceutických kompozic obsahujících derivát apomorfinu a fyziologicky přijatelné ředidlo. Vynález zahrnuje deriváty apomorfinu a jejich soli jak jsou popsány výše, formulované do kompozic s použitím jednoho nebo více netoxických fyziologicky přijatelných ředidel, nosičů, adjuvantních přísad nebo vehikul souhrnně v tomto popisu označovaných jako ředidla pro intranasální podání nebo pro orální podání v pevné nebo v tekuté formě.

Uvedené kompozice mohou rovněž obsahovat adjuvantní prostředky jako jsou konzervační prostředky, smáčecí prostředky, emulgační prostředky a dispenzační prostředky. Prevenci vůči působení mikroorganismů lze zajistit různými antibakteriálními a fungicidními prostředky, jako jsou například parabeny, chlorbutanol, fenol, kyselina sorbová a podobně. Rovněž může být žádoucí zařadit isotonizující prostředky, například cukry a chlorid sodný.

Suspenze mohou kromě aktivních složek obsahovat suspenzační prostředky jako jsou například ethoxylované isostearylalkoholy, estery polyoxyethylensorbitolu a sorbitanu, mikrokryсталická celulósa, metahydroxid hlinitý, bentonit, agar a tragant, nebo jejich směsi.

Vhodné intranasální přípravky obsahují stabilizátor a povrchově aktivní prostředek. Z farmaceuticky přijatelných povrchově aktivních prostředků jsou u firmy BASF Corp. obchodně dostupné polyoxyethylenované deriváty ricinového oleje jako je polyoxyethylenglyceroltriricinoleát rovněž označovaný jako polyoxyl 35 ricinový olej (CREMOPHOR EL) nebo polyoxyl 40, hydrogenovaný ricinový olej (CREMOPHOR RH40); monoestery polyoxyethylen(20)sorbitanu s mastnou kyselinou jako je polyoxyethylen(20)sorbitan-monolaurát (TWEEN 80), polyoxyethylen-monostearát (TWEEN 60), polyoxyethylen(20)sorbitan-monopalmitát (TWEEN 40), nebo polyoxyethylen(20)sorbitan-monolaurát (TWEEN 20), které jsou všechny dostupné u firmy ICI Surfactants of Wilmington, DE; polyglyceryl-estery jako je polyglyceryl-oleát; a polyoxyethylovaný palmojádrový olej (LABRAFIL, dostupný u Gattefosse Corp.). Povrchově aktivní prostředek výhodně tvoří asi 0,01 % až asi 10 % hmotnostních farmaceutické kompozice.

Z farmaceuticky vhodných stabilizátorů, které jsou antioxidačními prostředky lze uvést prostředky jako je siřičitan sodný, pyrosiřičitan sodný, thiosíran sodný formaldehydsulfoxylát sodný, oxid siřičitý, kyselina askorbová, kyselina isoaskorbová, thioglycerol, kyselina thioglykolová, cystein-hydrochlorid, acetylcystein, askorbyl-palmitát, hydrochinon, propyl-galát, nordihydroguajaretová kyselina, butylhydroxytoluen, butylhydroxyanisol, alfa tokoferol a lecitin. Obsah stabilizátoru tvoří výhodně od asi 0,01 % do 5 % hmotnostních farmaceutické kompozice.

Také je možné použít chelatační prostředky jako je kyselina ethylendiamintetraoctová, její deriváty a její soli, dihydroxyethylglycin, kyselina citronová a kyselina vinná a další.

Vhodnou fluiditu je možné zajistit například použitím potahových prostředků jako je lecitin, řízením velikosti částic v případě disperzí a použitím povrchově aktivních prostředků.

Pevné lékové formy pro orální podání zahrnují tobolky, tablety, pilulky, prášky a granule. V uvedených pevných lékových formách je účinná sloučenina smísená s alespoň jednou, inertní, farmaceuticky přijatelnou přísadou nebo nosičem jako je citran sodný nebo střední fosforečnan vápenatý a/nebo a) plnivy nebo ředidly jako jsou škroby, laktosa, sacharosa, glukosa, mannitol a kyselina křemičitá; b) pojivy jako je karboxymethyl-celulosa, algináty, želatina, polyvinylpyrrolidon, sacharosa a arabská guma; c) humektanty jako je glycerol; d) prostředky podporující rozpadavost jako je agar, uhličitan vápenatý, bramborový nebo tapiokový škrob,

kyselina alginová, některé křemičitany a uhličitan sodný; e) prostředky omezující rozpustnost jako je parafin; f) urychlovače absorpce jako jsou kvarterní amoniové sloučeniny; g) smáčecí prostředky jako je cetylalkohol a glycerylmonostearát; h) absorbenty jako je kaolinová a bentonitová hlina a i) kluzné prostředky jako je talek, stearan vápenatý, stearan hořečnatý, tuhé polyethylenglykoly, laurylsíran sodný a jejich směsi. V případě tobolek, tablet a pilulek mohou uvedené lékové formy obsahovat tlumící prostředky.

Pevné kompozice podobného typu je možné použít jako náplně pro měkké nebo tvrdé plněné želatinové tobolky s použitím přísad jako je laktosa nebo mléčný cukr a rovněž polyethylenglykoly o vysoké molekulové hmotnosti a podobné sloučeniny.

Pevné lékové formy jako jsou tablety, dražé, tobolky, pilulky a granule je možné připravit s potahy a vrstvami jako jsou enterosolventní potahy a další potahy obecně známé v oboru farmaceutické technologie. Případně mohou obsahovat prostředky nepropouštějící světelné záření a mohou mít takové složení, že k uvolnění aktivní složky (složek) dochází pouze nebo především v určité části zažívacího traktu, případně s oddáleným průběhem. Příklady nosných kompozic vhodných pro uvedené použití zahrnují polymerní substance a vosky.

Účinné sloučeniny mohou být také v mikroenkapsulované formě, je-li to vhodné s jednou nebo s více z výše uvedených přísad.

Mezi tekuté lékové formy pro orální podání patří farmaceuticky přijatelné emulze, roztoky, suspenze, sirupy a

tinktury. Kromě účinných sloučenin, mohou tekuté lékové formy obsahovat inertní ředidla obvykle používaná v oboru, jako je například voda nebo jiná rozpouštědla, solubilizační prostředky a emulgátory jako je ethylalkohol, isopropylalkohol, ethyl-karbonát, ethyl-acetát, benzylalkohol, benzyl-benzoát, propylenglykol, 1,3-butylenglykol, dimethylformamid, oleje (zejména bavlníkový olej, podzemnicový olej, kukuřičný olej, klíčkový olej, olivový olej, ricinový olej a sezamový olej), glycerol, tetrahydrofurfurylalkohol, polyethylenglykoly a estery sorbitanu s mastnými kyselinami a jejich směsi.

Kromě inertních ředidel mohou uvedené orální kompozice rovněž obsahovat adjuvantní prostředky jako jsou smáčecí prostředky, emulgační a suspenzační prostředky, sladidla, aromatizující přísady a parfémy.

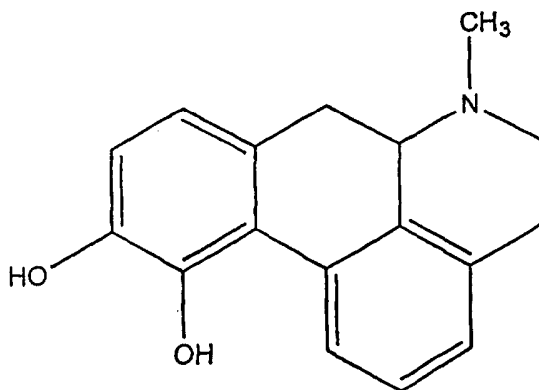
Uvedené deriváty je možné rovněž podávat ve formě liposomů. Jak je v oboru známo, liposomy jsou obecně odvozené od fosfolipidů nebo dalších lipidových složek. Liposomy jsou tvořené mono- nebo vícelamelárními hydratovanými tekutými krystaly, které se dispergují ve vodném médiu. K přípravě liposomů je možné použít každý netoxický, fyziologicky přijatelný metabolizovatelný lipid schopný tvořit liposomy. Kompozice podle vynálezu v liposomové formě mohou kromě sloučeniny podle vynálezu obsahovat stabilizátory, konzervační prostředky, přísady a podobně. Výhodné lipidy jsou přirozené lipidy a syntetické fosfolipidy a fosfatidylcholin (lecitiny) se použijí samostatně nebo společně.

Způsoby přípravy liposomů jsou v oboru známy. Viz například Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Vol. XIV,

Academic Press, New York, N.Y.(1976), str.33 a další.

Sloučeniny vhodné pro společné podávání s deriváty apomorfinu

Deriváty apomorfinu podle vynálezu je možné podávat společně s apomorfinem, protože deriváty apomorfinu mohou zvyšovat aktivitu apomorfinu. Apomorfin, ((R)-5,6,6a,7-tetrahydro-6-methyl-4H-dibenzo-[de,g]chinolin-10,11-diol) lze znázornit vzorcem



a může existovat ve formě volné baze nebo ve formě adiční soli s kyselinou. Pro účely tohoto vynálezu je výhodný apomorfin-hydrochlorid, nicméně je možné použít i další farmaceuticky přijatelné sole.

V US patentu č.5,756,483 je apomorfin popsán jako vhodný prostředek pro použití v intranasálních přípravcích určených pro léčbu Parkinsonovy choroby. Transdermální podání apomorfinu je popsáno v US patentu č.5,939,094; a apomorfin ve formě tobolek je popsán v US patentu č.5,866,164.

Apomorfin je agonista dopaminového receptoru a používá se v dávce asi 5 mg při subkutánním podání jako emetikum. Podle vynálezu se apomorfin podává v množství dostatečném pro excitaci buněk ve středním mozku pacienta ale s minimálním množstvím vedlejších účinků. O uvedené excitaci se

předpokládá že je součástí kaskádní stimulace pravděpodobně zahrnující neurotransmisi serotoninem, dopaminem a oxytocinem.

Dopaminové receptory ve středním mozku pacienta je možné stimulovat na stupeň vyvolávající erektální odezvu bez indukce nausey, podáváním, výhodně sublingválním, apomorfinu, derivátů apomorfinu nebo kombinace podávání apomorfinu a nejméně jednoho derivátu apomorfinu takovým způsobem aby koncentrace apomorfinu v plasmě nepřevýšila asi 5,5 nanogramů v mililitru (5,5 ng/ml). Sublingvální podání obvykle proběhne během asi 2 až asi 10 minut nebo po delší době. Množství apomorfinu, derivátů apomorfinu nebo kombinace apomorfinu a nejméně jednoho derivátu apomorfinu sublingválně podaného během uvedeného období je výhodně v rozmezí od asi 25 mikrogramů na kilogram ($\mu\text{g/kg}$) tělesné hmotnosti do asi 60 $\mu\text{g/kg}$ tělesné hmotnosti.

U senzitivních pacientů trpících na nauseu je možné nástupu nausey zamezit nebo oddálit podáváním apomorfinu, derivátů apomorfinu nebo kombinace obsahující apomorfin a nejméně jeden derivát apomorfinu za řízené rychlosti rozpouštění vedoucí k cirkulaci apomorfinu v séru a tkáních středního mozku pod 5,5 ng/ml. Jestliže se apomorfin, deriváty apomorfinu nebo kombinace apomorfinu a nejméně jednoho derivátu apomorfinu podávají na horní hranici nebo v hodnotě blízké horní hranici výše uvedeného rozmezí dávek, pravděpodobnost nástupu nausey lze snížit současným podáváním ganglionika (inhibitor odezvy ganglií a antiemetikum) jako je nikotin a lobelin-sulfát. Pro výše uvedený účel je hmotnostní poměr apomorfinu, derivátů apomorfinu, nebo kombinace obsahující apomorfin a nejméně jeden derivát apomorfinu k uvedenému ganglioniku v rozmezí asi 10 až 1.

Ve spojení s apomorfinem, deriváty apomorfinu nebo kombinací obsahující apomorfin a nejméně jeden derivát apomorfinu je možné použít další antiemetika zahrnující antidopaminergní prostředky jako je metoklopramid a fenothiaziny, např. chlorpromazin, prochlorperazin, pimazin, thiethylperazin a oxypendyl-hydrochlorid a další. Vhodné prostředky rovněž zahrnují antagonisty serotoninu (5-hydroxytryptamin nebo 5-HT) jako je domperidon, ondasetron (obchodně dostupný v hydrochloridové formě pod názvem ZOFRAN) a další, antagonisty histaminu jako je bukлизin-hydrochlorid, cyklizin-hydrochlorid, dimenhydrinat (DRAMAMINE) a další, parasympatolytika jako je skopolamin a rovněž další antiemetika jako je metopimazin, trimethobenzamid, benzauinamin-hydrochlorid, difenidol-hydrochlorid a další.

Koncentrace apomorfinu, derivátů apomorfinu nebo kombinace obsahující apomorfin a nejméně jeden derivát apomorfinu by měla být do asi 10 nanogramů na mililitr.

Deriváty apomorfinu lze společně podávat s centrálně působícími prostředky jako jsou analogy hormonu stimulujícího melanocyty nebo agonisté adrenoreceptoru; s hormony jako jsou androgenní sloučeniny, estrogeny nebo progestiny; nebo s periferně působícími prostředky jako jsou alfa adrenoreceptorové blokátory, inhibitory fosfodiesterasy, prostředky působící na K^+ kanál nebo prostředky genové terapie.

Příklady provedení vynálezu

Níže uvedený příklad je uvedený ke znázornění výhodných provedení a prospěšných vlastností vynálezu a nijak vynález

neomezuje pokud v připojených patentových nárocích není uvedeno jinak.

Příklad 1

Derivát apomorfinu, norapomorfin byl hodnocen z hlediska jeho vazebné aktivity na různé receptory neurotransmiterů které jsou pravděpodobně zahrnuté v erektální funkci.

Stanovení bylo provedené obvyklým radioligandovým stanovením vazby s použitím referenčních standardních sloučenin a standardním postupem. Hodnoty IC_{50} byly vypočítané nelineární regresní analýzou metodou nejmenších čtverců. Hodnoty K_i byly vypočtené s použitím zjištěné hodnoty IC_{50} testované sloučeniny, koncentrace radioligandu použitého ve stanovení a pomocí hodnoty K_d ligandu.

Výsledky jsou uvedené v tabulce 1 a jsou srovnány s výsledky získanými pro apomorfin. Výsledky jsou uvedené podle snižující se účinnosti pro apomorfin. Žádná významná vazebná aktivita apomorfinu nebyla zjištěná na následujících receptorech: dopaminu ($D_{4,2}$, $D_{4,4}$, $D_{4,7}$), serotoninu ($5-HT_4$), adrenergním receptorem (β_1 , β_2 , β_3), opiátovým receptorem (μ , δ , κ), tachykininu (NK_1 , NK_2 , NK_3), neuropeptidu Y ($NP Y_1$, NPY_2), peptidu příbuznému genu kalcitoninu (CGRP), vazoaktivního intestinálního peptidu (VIP_1), muskarinovým receptorem (M_1 , M_2 , M_3 , M_4 , M_5), nikotinovým receptorem a receptorem kyseliny aminobutyrové ($GABA_A$, $GABA_B$). Norapomorfin se významně nevázal na žádný z výše uvedených receptorů s výjimkou opiátového receptoru jak je znázorněné v tabulce 1. Kromě toho, ani apomorfin ani jeho metabolit norapomorfin nevykazoval žádný významný vliv na syntetasu oxidu dusnatého.

Tabulka 1

receptor	apomorfin K_i (nM)	norapomorfin K_i (nM)
dopaminu D_3	3	117
adrenergní α_{2B}	4,1	213
dopaminu D_{2S}	18	1100
adrenergní α_{2C}	19	N/S
dopaminu D_{2L}	24	N/S
serotoninu 5-HT _{2A}	27	1120
serotoninu 5-HT _{1A}	37	439
serotoninu 5-HT ₇	65	1380
dopaminu D_5	68	N/S
adrenergní α_{2A}	71	1430
serotoninu 5-HT ₂	111	N/S
dopaminu D_1	138	N/S
serotoninu 5-HT _{5A}	185	N/S
serotoninu 5-HT _{1B}	205	3560
serotoninu 5-HT ₆	206	1670
serotoninu 5-HT ₃	237	N/S
serotoninu 5-HT _{1D}	288	N/S
adrenergní α_{1A}	343	4170
adrenergní α_{1D}	588	N/S
adrenergní α_{1B}	882	N/S
		opiátový μ =2090

N/S = nezjištěná významnější aktivita (≥ 50 % při 10 μ M)

Vynález je popsán prostřednictvím předchozího popisu a příkladu. Uvedený popis představuje znázornění které vynález neomezuje, protože jak bude pracovníkům v oboru zřejmé, budou možné i mnohé další variace. Předpokládá se, všechny takové

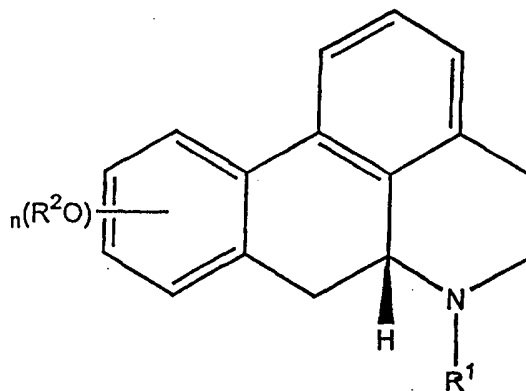
variace v rozsahu a myšlence připojených patentových nároků vynález zahrnuje.

Je tedy možné provést změny týkající se složení, provedení a uspořádání způsobu podle vynálezu jak je popsáno výše aniž by došlo k odchýlení od koncepce a rozsahu vynálezu tak jak je určený připojenými patentovými nároky.

změněné nároky

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce



kde n znamená celé číslo 1 až 4;

R^1 znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, alkyl, $-PO_3H_2$, $-SO_3H$, a glukuronyl; a

R^2 při každém výskytu nezávisle znamená skupinu zvolenou ze skupiny zahrnující vodík, alkyl, $-PO_3H_2$, $-SO_3H$ a glukuronyl;

nebo její farmaceuticky přijatelnou sůl.

2. Farmaceutická kompozice, v y z n a č u j í c í s e t í m,

že obsahuje sloučeninu obecného vzorce podle nároku 1 ve farmaceuticky přijatelném nosiči.

3. Způsob léčení sexuální dysfunkce pacienta, kterého je potřebné léčit, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství sloučeniny podle nároku 1 uvedenému pacientovi.

4. Způsob podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále zahrnuje podávání apomorfinu nebo jeho farmaceuticky přijatelné soli danému pacientovi.

5. Způsob léčení sexuální dysfunkce pacienta, kterého je potřebné léčit, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená léčba zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství nejméně jednoho derivátu apomorfinu zvoleného ze skupiny zahrnující jeho estery, ethery, amidy, směsné anhydridy, hemiacetaly, glukuronáty, sulfáty a fosfonáty danému pacientovi.

6. Způsob léčení sexuální dysfunkce pacienta, kterého je potřebné léčit, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená léčba zahrnuje podávání terapeuticky účinného množství norapomorfinu danému pacientovi.

7. Způsob zvýšení účinnosti léčby apomorfinem u pacienta léčeného apomorfinem, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zahrnuje stupeň, ve kterém se uvedenému pacientovi současně podává terapeuticky účinné množství kombinace nejméně jedné sloučeniny podle nároku 1 s apomorfinem.

8. Způsob podle nároku 7, v y z n a č u j í c í s e t í m, že uvedená sloučenina se zvolí ze skupiny zahrnující apomorfin-N-glukuronid, apomorfin-O-glukoronid, apomorfin-O-sulfát, apomorfin N-sulfát, norapomorfin, norapomorfin-O-glukuronid, norapomorfin-N-glukuronid, norapomorfin-O-sulfát, a norapomorfin-N-sulfát a jejich kombinace.

9. Způsob zvýšení účinnosti léčby apomorfinem u pacienta léčeného apomorfinem, v y z n a č u j í c í s e t í m, že

zahrnuje stupeň, ve kterém se uvedenému pacientovi současně podává terapeuticky účinné množství kombinace nejméně jednoho derivátu apomorfinu, který se zvolí ze skupiny zahrnující jeho estery, ethery, amidy, směsné anhydridy, hemiacetaly, glukuronáty, sulfáty a fosfonáty, s apomorfinem.

10. Způsob zvýšení účinnosti léčby apomorfinem u pacienta léčeného apomorfinem, v y z n a č u j í c í s e t í m , že zahrnuje stupeň ve kterém se uvedenému pacientovi současně podává terapeuticky účinné množství kombinace norapomorfinu s apomorfinem.