



HU000229083B1

(19) **HU****MAGYARORSZÁG**
Szellemi Tulajdon Nemzeti Hivatala(11) Lajstromszám: **229 083**(13) **B1**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: **P 02 00067**(22) A bejelentés napja: **1999. 12. 10.**(40) A közzététel napja: **2002. 06. 28.**(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlöny és Védjegyértésítőben: **2013. 07. 29.**(51) Int. Cl.: **A61K 314/15** (2006.01)**A61K 315/57** (2006.01)**A61P 15/00** (2006.01)

(86) A nemzetközi (PCT) bejelentési szám:

PCT/US 99/29471

(87) A nemzetközi közzétételi szám:

WO 0033825

(30) Elsőbbségi adatok:

09/208,965**1998. 12. 10.****US**

(72) Feltaláló(k):

Yeager, James L., Deerfield, Illinois (US)**Buyuktimkin, Nadir, Lawrence, Kansas (US)****Buyuktimkin, Servet, Lawrence, Kansas (US)**

(73) Jogosult(ak):

**NexMed Holdings, Inc., Robbinsville, New
Jersey (US)**

(74) Képviselő:

**dr. Molnár István, DANUBIA Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft., Budapest**

(54)

Készítmény és eljárás női szexuális rendellenességek enyhítésére

(57) Kivonat

A találmány készítményt ismertet helyi adagolásra. A készítmény a következőket tartalmazza: hatásos mennyiségű proszttaglandin, polimer sűrítőszer, lipofil komponens és egy pufferrendszer. Egy más kiviteli alakban a találmány helyi adagolásra alkalmas készítményt ismertet. A készítmények kiviteli alakja a következőket tartalmazza: hatásos mennyiségű vazóaktív szer, egy polimer sűrítőszer, egy lipofil komponens és egy pufferrendszer.

A találmány eljárást is ismertet női szexuális zavarok enyhítésére. A találmány eljárásokat is ismertet női szexuális izgalom és női szexuális válaszreakciók fokozására.

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft.

Budapest

NYOMDAPÉLDÁNY

MEGADÁS ALAPJÁUL
SZOLGÁLO VÁLTOZAT

Készítmény és eljárás női szexuális rendellenességek enyhí-
tésére

A találmány prosztaglandinok egy betegnek bőrön és nyálkahártyán keresztüli adagolásra alkalmazható készítményeire, továbbá az ilyen készítmények alkalmazására vonatkozik bőrön és nyálkahártyán keresztüli adagolásra alkalmas gyógyászati készítmények előállítására. A találmány a női szexuális rendellenességek enyhítésére alkalmas készítmények előállítására is vonatkozik.

A szexuális rendellenesség olyan állandó, az idősödő népességben gyakoribb probléma, amellyel nyílt felmérés, tudományos és hatékony kezelés szintjén csak az utóbbi időkben foglalkoztak. A férfi impotencia, különösen a férfi merevedési zavar kapta a legtöbb figyelmet. A női szexuális rendellenességet a férfi merevedési zavarral összefüggésben értékelték, részben a férfi és női nemi szervek közötti anatómiai és fiziológiai párhuzamossága miatt és részben abban a reményben, hogy a férfi merevedési zavar hatékony kezelése enyhítheti a női szexuális rendellenességet is.

Mind a férfi, mind a női szexuális viselkedést a négyfázisú szexuális reakció-ciklus vonatkozásában vizsgálták, amely a vágy, az izgalom, az orgazmus és az enyhülés fázisaiból áll. A vizsgálatok kimutatták, hogy amíg számos hasonlóság van a férfi és a női szexuális reakció között, jelentős különbségek is tapasztalhatók. Konkrét rendellenességeket összefüggésbe hoztak a modell fázisaival. A női szexuális reakció és annak rendellenességei kevésbé feltártak maradtak.

A női szexuális izgalmi zavar (FSAD) állandó vagy kiújuló képtelenség elégséges szexuális izgalom elérésére vagy fenntartására, amely személyes szorongást okoz. Kifejezhető szubjektív izgalom-hiányként, genitális (ivarszervi) válasz-hiányként, így például a nedvesedés vagy a vérbőség vagy más szomatikus reakciók hiányaként. A női szexuális izgalmi zavar a női szexuális rendellenességek egy fajtája és az izgalmi fázissal van összefüggésben.

Míg a férfi merevedési zavar kórélettanának jobb megértése az elmúlt évtizedben gyorsan haladt előre, és új terápiás módokra vezetett, keveset tettek a nők hasonló állapotai megértéséért. Kimutatták, hogy szív-érrendszeri kockázati tényezők összefüggésben vannak a vaginával és a klitorisszal összefüggő zavarokkal kapcsolatos panaszokkal [Goldstein, M.K. és munkatársai: Gynecological factors in sexual dysfunction of the older women. Clin. Geriatr Med. 7, 41-61 (1991.) Sadeghi-Nejad, H. és munkatársai: Impotence is a couple's disease: studies in female sexual dysfunction. J. Urol. 155, 677A (1966.); Slob, A. K. és munkatársai: Sexuality and

psychophysiological functioning in women with diabetes mellitus. *J. Sex Marital Ther.*: 59-69 (1990.)).

A szív-érrendszeri kockázati tényezők és a vaginával és a klitorisszal összefüggő zavarok összefüggése azokra a feltételezésekre vezetett, hogy a női szexuális zavarok jelentős foka érrendszeri elégtelenségnek felel meg és ezért enyhíthető vazoaktív szerekkel való kezeléssel. A normális és rendellenes női szexuális reakció alapfeltevését az alábbiakban összefoglalt anatómiai és fiziológiai megfontolásokkal összefüggésben kell vizsgálni. [Lásd általában: Goldstein, L. és Berman, J. R. Vasculogenic female sexual dysfunction: vaginal engorgement and clitoral erectile insufficiency syndromes, *Int. J. Impotence Research*, 10, 2. kiegészítés, 84-90. oldal (1998.).]

A következőkben a vagina anatómiai felépítését ismertetjük.

A vagina az a csatorna, amely a méhet a külső nemi szervekkel köti össze. Annak formája könnyen igazodik a merev hímvessző behatolásához. A kerek méhnyak (cervix) hátsó végénél levő kiszögelléseket fornixnak vagy vaginaboltozatnak nevezzük. Elöl egy érzékeny szövet két redője – a kisajkak – veszik körül a vagina nyílását, amelyeket a nagyajkakként ismert nagyobb méretű redők védenek.

A vagina falai három rétegből állnak - egy belső nyálkahártya, egy aglanduláris nyálka membrán epithelium, egy közbűs, véredényekkel gazdagon ellátott izmos réteg és egy külső, rostos szövet. A vagina nyálkahártya egy nyálka-típusú réteges, pikkelyes sejthám, amely hormon által szabályozott ciklikus változásokon megy keresztül, mint például a felületi sejtek kismértékű keratinizációja a menstruációs ciklus alatt. Az

izmos rész simaizomból és véredények kiterjedt hálózatából áll, amely közösülés során megduzzad. A körülvevő izomrostos réteg a vagina szerkezeti fenntartója; ez a réteg elasztin és kollagén szálakból áll, amelyek a vaginaboltozat kitágulását teszik lehetővé szexuális izgalom és gyermekszülés alatt. Nagyméretű véredények futnak a nyálkahártyában és az izmos és járulékos rétegekben idegfonatok vannak jelen. A vagina számos redővel vagy ráncsal rendelkezik, amelyek szükségesek a szerv tágíthatóságához közösülés és gyermekszülés alatt. Kisebb ráncok enyhítik a dörzsölési feszítést, amely közösülés során áll fenn.

A vagina artériás ellátása az azt minden oldalról körülvevő elágazó véredények kiterjedt hálózatából származik. A belső bél-artéria elülső ága folyamatosan kettéválk, amint az a medencén keresztül lehág az újonnan képzett véredények egy sorozatával, amelyek mindegyike bizonyos fokig ellátja a vaginát. Egy rekeszizom artéria ág leágazása után a köldök- és a közép-rektális artériák széttartanak, sorrendben a felső és alsó húgyhólyag artériákat táplálva. A köldök- és a közép-rektális ágak között méh artéria képződik, amely tovább kettéágazik, így a vaginális artériát hozza létre. A belső szeméremtesti és járulékos szeméremtesti artéria szintén egy leágazást képez a vaginális artériához. Végül, a közös klitoris artéria egy leágazást képez a vaginális izomzathoz.

A vagina idegekkel való ellátottsága két elkülönült idegfonatból (plexus) ered, a felső gyomor alatti idegfonatból és a keresztcsonti idegfonatból. A gyomor alatti idegfonat a nagy véredényekre hág le, amelyek az alsó gyomor alatti idegfonatig terjednek, amely szervezetenleg továbbágazik az uterovaginális

idegbe. A szomatikus szeméremtesti ideg a nemi szervi idegfalakkból származó medence-zsigeri ágakból ered. A szeméremtesti ágak a vaginát a behatolási nyílás irányában, mint körülötti és hátsó ajaki idegek idegzik be.

Immunohisztokémiás vizsgálatokat alkalmaztak az emberi vaginális nyálkahártya beidegzettségének jobb megértésére. Hilliges és munkatársai egy tanulmányban 9.5 jelű protein gén termék alkalmazásával ismertették, hogy a vagina távolabb eső területei jelentősen több idegszállal rendelkeznek a közeli részekhez képest, és az előlső fal sűrűbb beidegzettséget mutat, mint a hátulsó fal [Hilliges, M. és munkatársai: Innervation of the human vaginal mucosa as revealed by PGP 9.5 immunohistochemistry, *Acta Anatomica*, 153, 119 (1995.)]. Graf és munkatársai az eloszlási mintákat és a heloszpektin és hipofízis adenilát cikláz aktiváló polipeptid (PACAP) immunreaktivitását vizsgálták [Graf, A. H. és munkatársai: Helospectin and pituitary adenylate cyclase activating polypeptide in the human vagina, *Regul. Pept.*, 55, 277 (1995)]. Megerősítették a vazóaktív intesztinális peptid (VIP) immunreaktív idegszálak, a heloszpektin és az LI-típusú PACAP al-populációival rendelkező sűrű hálózatára irányuló feltételezéseket. Korábban a vagina idegszálai aktívnak mutatkoztak specifikus peptidekkel összefüggésben, amelyek közé tartozik a VIP, a peptid hisztidin metionin (PHM), a kalcitonin gén-rokon peptid (CGPP) és a galanin. Genitális értágítás és az azt vaginális vérárambeli követő növekedés és nedvesedés tapasztalható a véredények VIP-vel való kezelése után. A VIP a vaginális értágítás szabályozására és a szexuális izgalom alatt a hüvelyváladék képzésére

neurotranszmitterként szerepel. A heloszpektin és a PACAP, amelyek hatásos értágítók, ugyanabba a peptid családba tartoznak, mint a VIP és a PHM, és újabban vizsgálatokat végeztek azzal az eredménnyel, hogy a heloszpektin és VEP, továbbá a PACAP és a VIP eloszlása és együttes elhelyezkedése tapasztalható az emlős gyomor-bélrendszerében.

A vaginacsatornát elsődlegesen az alhám (szubepitheliális) vaszkuláris ágyból eredő, az epitheliumok közötti tereken (amelyeket időnként sejtek közötti csatornáknak neveznek) keresztül passzív transzporttal áramló váladék nedvesíti. További nedvesedés származik a közösülés alatt a párosított nagyobb vesztibuláris vagy Bartholin-féle mirigyekből.

Az ösztrogén hatásait a női nemi szervek fenntartására és funkciójára több tanulmány ismerteti. Ösztrogén receptorok mindenhol vannak a vagina epitheliumban, támasztószöveti sejtekben és az izomszövetben a simaizom szálakban. Az ösztrogén gyengébb konformációi, például az esztriol hatásosabbnak tűnik a vagina serkentésében a méhhez képest. A vagina falának vastagsága és redői, továbbá a hüvelyi nedvesedés ösztrogén-függő. Bár ez a folyadékképzés hormon-függő, mind nyugalmi állapotban, mind szexuális izgalom alatt, kvantitatív változások - úgy tűnik - nem következnek be a menstruációs ciklus alatt. Elégtelen mennyiségű ösztrogén vékony vaginafalat eredményez, amely érzékenyebb a sérülésre és csökkent a gyógyulási képessége, továbbá szárazabb és kevésbé savas hüvelyi környezetet eredményez, amely érzékenyebb a fertőzésre. A hüvelyi szárazság petefészek-elégtelenséggel függ össze és hatásosan csökkenthető ösztrogén-pótlás terápi-

ával. Bizonyos nők, akik szexuálisan nem aktívak, lehet, hogy nem veszik észre a hüvelyi károsodás mértékét, de amikor a közösülés folytatódik, a fájdalom és kényelmetlenség jelentős lehet.

A következőkben a klitorisz anatómiáját ismertetjük. A klitorisz a penisz homológja, amely az embrionális ivarcsőből ered. A klitorisz egy hengeres, merevedőszervből áll, amely három részre tagolódik: a legkülső makk vagy csiklófej, a középső korpusz vagy test és a legbelső crura. A klitorisz makkja látható, amint az kiemelkedik a kisajkak közül, amelyek elől a felső fitymából és hátulról az alsó fronulumból kettéágaznak. A klitorisz teste két párosított barlangos testből áll, amelyek hossza körülbelül 2,5 cm és nincs szivacsos állománya. A test a bőr alatt a crura felső pereménél kiterjed. A klitorisz két crura-ja, amelyek a gátban a testek két legközelebbi részének széparációjából képződnek, az ülőcsont-szeméremcsonti ágnaál a szeméremcsontok összenövésének alsó felületéhez két oldalról kapcsolódnak.

Rostszerű tunica albuginea borít minden egyes testet, amely tüzös (lakunáris) testüregekből (sinusoid) épül fel és amelyeket a vaszkuláris simaizom és a kollagén kapcsolószövet hálózata vesz körül. Emberekben nincs klitorisz visszahúzó izom, amint az létezik állatokban, így például szarvasmarhában és juhban, azonban támasztó felfüggesztő szalag tartja a klitoriszt a behatolási régióban.

A klitorisz fő artériás ellátása a csípő-alsógyomor-szeméremtájéki artériás ágyból származik. A belső szeméremtesti artéria, a belső csípőartéria utolsó elülső ága. Távol, a belső

szeméremtesti artéria az Alcock-féle csatornát keresztezi, amely az elzáró izomszalag egy helyzete és a belső oldalon az ülőcsont-szeméremcsonti ág mellett fekszik. Ez utóbbi helyzetben az artéria érzékeny tompa gátsérülésre. A belső szeméremcsonti artéria lezárul, amikor az az alsó végbél (rectalis) és gát artériát ellátja, amelyek az ajkakat táplálják. A közös klitoris artéria a klitorisához folytatódik. Ez az artéria kettéágazik hátsó klitoris artériára és barlangos klitoris artériára.

A klitoris autonóm kivezető beidegzettsége a medence és alsó gyomor idegektől halad a klitorisához a húgy-ivari elválasztó izmon keresztül. A medenceideg ingerlés klitoris simaizom relaxációt és artériás simaizom tágulást eredményez. Növekszik a klitoris barlangos artéria beáramlása és a klitoris barlangon belüli nyomása, amely a klitoris makkjának megduzzadását és kitüremkedését eredményezi. Nőstény patkányok felhasználásával végzett anatómiai tanulmányok szerint a klitorisához a fő idegi bemenet az L5-S1-ből a gerincvelői szegmensben, és kisebb mértékben a T12-L4-ben, továbbá az S2-S4-ben tapasztalható. Amikor egy jelzést, amelyet az idegvégződéseknél vettünk fel, és ellentétes irányban transzportálunk az idegsejt testekhez (pseudorabies vírust injektálunk a klitorisba), jelzett idegsejt testeket találunk az agyban több helyen, ezen belül a nucleus paragigantocellularisban, a raphe pallidusban, a raphe magnusban, a Barrington-féle magban, a hasoldali központi szürkeállományban, a hipotalamuszban és a középső látókéreg előtti régióban. Eszerint inkább a többszörösen összekapcsolódó (multiszinaptikus) neuron keringés van

összefüggésben a klitorisz neurológiai szabályozásával, mint csak egy egyszerű szomatikus reflex kapcsolódás.

Morfológiai tanulmányokat hajtottunk végre torna peroxidázzal konjugált búzacsíra agglutinin (WGA/HRP) alkalmazásával, amelyet nőstény macska klitoriszába injektáltunk, a bemenő pályák a szeméremideg bemenőág teljes populációjához való összehasonlítása céljából. A klitorisz bemenők centrális kitűremkedését azonosítottuk az L7-S3 szegmensekben, a legerőteljesebb jelzéssel az S1-S2-ben. Ugyanebben a vizsgálatban a klitorisz állandó mechanikai nyomásingerben végrehajtott elektrofiziológiai elemzése mind fázisos, mind tónusos kisülést jelez az L7-S2-ben, de legfőképpen az S1-ben. Ezzel szemben a klitorisz elektromos ingerlése kisüléseket csak az S1-ben vált ki. A klitorisz és artériás simaizom tágulatot szabályozó neurotranszmitterek meghatározatlanok maradnak, azonban az előzetes vizsgálatok alapján feltételezhető, hogy a dinitrogén-oxid részt vesz benne. Hisztokémiai vizsgálatok VIP és neuropeptid Y (NPY) immunreaktív idegeket mutattak ki a klitorisz erekciós szövetében. A szomatikus érzékelő pályák a klitorisz-bőrből erednek. Sűrűn elhelyezkedő, gyorsan alkalmazkodó mielinezett bemenőkkel beidegzett Pacinia-testecskék, továbbá Meissner-féle testecskék, Merckel-féle tapintó korongok és szabad idegvégződéses vannak jelen. Ezek az érzékelő bemenők a hát klitorisz idegtől a szeméremtest ideghez haladnak.

A következőkben a női szexuális izgalom fiziológiáját ismertetjük.

Az izgalom női szexuális reakció fázisa nehezen különböztethető meg a vágy fázisától, amíg fiziológiai változások kez-

dődnek a vaginában és a klitorisban, továbbá a nemi szervekben. A szexuális izgalmat és gyönyört medence ér-vérbőség és a külső nemi szervek megduzzadása, ezen belül a vaginális vérbőség és a klitorisz erekció kíséri.

A vagina vérbősége lehetővé teszi a plazma transzlációs folyamat megtörténtét, amely áramlást tesz lehetővé a hámon (epithelium) keresztül a vagina felületére. A plazma transzláció az izgalmi fázis alatt a vagina kapilláris ágyban megemelkedő nyomásból származik. Ezen kívül növekszik a vagina hossza és üregi átmérője, különösen a vaginacsatorna kétharmadának távolságában.

A következőkben a genitális reflexek elkülönülését ismertetjük a szubjektív izgalomtól. A szexuális izgalomban elsődlegesen szerepet játszó központi idegrendszeri területek állatkísérletek alapján a középső látókéreg előtti régió, az előlő hipotalamusz régió és a kapcsolódó limbosz-hippokampusz struktúrák. Ezek észlelési hatását vizsgáltuk és egy tanulmányban az eredmények alapján feltételezzük, hogy a nőkben a szexuális izgalomhoz a legnagyobb hozzájárulást az ingertartalom és jelentés észlelő (kognitív) feldolgozásából, és nem perifériás vértolulósos visszacsatolásból származik [Laan, E. és munkatársai: Determinants of subjective experience of sexual arousal in women. Feedback from genital arousal and erotic stimulus content, Psychophysiol., 32, 44- (1995.)].

A szexuális reakció lokális fiziológiai vonásai közötti különbséget - így például a nemi szervi vérbőséget, amelyet vaginális fotoplezmográfiás eljárással mérünk és szubjektív szexuális izgalmat, amelyet önbevalláson alapuló értékelések-

kel és adatbázisokkal mérünk - tisztán kimutathatjuk mind normális, mind szexuális rendellenességben szenvedő nők esetében [Palace, E. M. és Goralka, B. B., Differential patterns of arousal in sexually functional and dysfunctional women: Physiological and subjective components of sexual response. Arch. Sexual Behav. 21, 135-159 (1992.)]. Különböző megbízható és felülvizsgált bevalláson alapuló adatbázisokat hoztak létre a női szexuális működés mérésére [Derogatis, L. R. és Conklin-Powers, B.: Psychological assessment measures of female sexual functioning in clinical trials, Int. J. Impot. Res., 10, 2. kiegészítés, 111-116. (1998.)].

Úgy tűnik, hogy nincs kapcsolat a menstruációs szakaszok és a fiziológias ingerelhetőség között. Meuwissen és Over (Habituation and Dishabituation of female-Sexual Arousal, Behav. Res. Ther., 28, 217- (1990) úgy találták, hogy sem a film által kiváltott, sem a fantáziálás által kiváltott szexuális izgalmi szintek nem különböznek jelentősen a menstruációs ciklus során. Ellentmondóak az eredmények továbbá a női szexuális reakcióhoz való hozzászokás tekintetében. Egyesek azt állítják, hogy a szubjektív és fiziológias szexuális izgalom szintjei csökkennek ismételt szexuális ingerek hatására. Mások nem tudnak hasonló eredményeket felmutatni még 21 kísérlet után sem, mégis mindegyikük egyetért abban, hogy új ingerek egymást követő alkalmazása növeli a női szexuális reakciót. A vágy megnövekedett szexuális teljesítményre, szexuális izgalomra egészséges nőkben elősegíti a genitális reakciókat, legkiemelkedőbben az erotikus fantázia ingerével (szemben az erotikus filmmel). Érdekes, hogy a maszturbáció gyakorisága nincs ha-

tással a genitális reakciókra, az izgalom szubjektív jelentősége ellenére. [Laan és munkatársai (1995.); Meuwissen és Over (1990.)].

Klinikai orvosok és kutatók feltételezték, hogy a szexuális izgalmat a szimpatikus idegrendszer gátolja, míg annak elősegítése és fenntartása a paraszimpatikus idegrendszeren keresztül történik. Azonban a vizsgálatok kétségbe vonták ezeket a nézeteket nőkben. Az intenzív testedzés, amely 20 perces kérképzési elemekből áll, növeli a vaginális fotoplethizmográfia eljárással mért fiziológiai szexuális izgalmat. Ez kétségbe vonja azt a nézetet, hogy a szimpatikus idegrendszer ingerlése gátolja a szexuális izgalmat nőkben és továbbá bizonyítékot szolgáltat, hogy a szexuális izgalmat éppen a szimpatikus idegrendszer segíti elő. Más tanulmány a szimpatikus aktiváció temperális hatását vizsgálta akut testedzésen keresztül, közvetlenül késleltetett és maradék szexuális izgalomra. A szexuális izgalmat objektíven vaginális plethizmográfia eljárással mérjük. A szimpatikus idegrendszer aktiváció és a szexuális izgalom közötti kapcsolat a következő: gátolt a szexuális ingerelhetőség 5 perccel testedzés után, könnyebb 15 perccel testedzés után és csak kis mértékben növekszik 30 perccel a testedzés után. A két tanulmány alapján feltételezhető, hogy a szimpatikus ideg-ingerlés aktiváció fontos elősegítő szerepet játszik a szexuális izgalom korai fázisaiban.

A klitoris a fő szerepet játszhatja a szexuális aktivitás alatt annyiban, hogy az nemcsak olyan testrész, amely a szexuális aktust élvezhetővé teszi a nő számára, de fokozza a coitusra való reagálását a klitoris ingerlésével. A klitoris in-

gerlése helyi autonóm és szomatikus reflexet válthat ki, amelyek vaginális vértolulást, vérbőséget és ezt követően transzudációt és nedvesedést okoznak a behatolási csatornát megnedvesítve és a szexuális aktust könnyebbé, kényelmesebbé és élvezetesebbé téve. Minél több az ingerlés, annál nagyobb izgalmi szint érhető el és annál könnyebb az ingerlést tovább fokozni.

A következőkben az ér eredetű (vaszkulogén) női szexuális zavarokat mutatjuk be.

A női szexuális zavarok hagyományosan magukba foglalják a vágy/libido zavarait, az izgalmi zavarokat, medencefájdalmi rendellenességeket és a gátolt orgazmust. A betegek kérdőíves vizsgálata alapján, becslések szerint a felnőtt nők 18-76 %-a szenved ilyen panaszoktól a szexuális tevékenység során. A női szexuális zavarok, amelyek eredete a szexuális ingerlés során a vaginába vagy a klitoriszba - általában érelmeszesedésből adódóan - való abnormális artériás keringésben feltételezhető, tekinthetők izgalmi zavaroknak. Ez a vaszkulogén női szexuális zavar magában foglalhat olyan klinikai tüneteket, mint késleltetett vaginális vértolulás, csökkent vagina-nedvesedés, a közösülés során fájdalom vagy kellemetlen érzés, csökkent vagina-érzékenység, csökkent vagina-orgazmus, csökkent klitorisz-érzékenység vagy csökkent klitorisz-orgazmus. A csípő-alsóhasi-szeméremcsont artériás ágy traumás sérülése medencetöréstől vagy tompa gátsérüléstől szintén eredményezhet csökkent vaginális/klitorisz véráramot szexuális inger hatására és ebbe a vaszkulogén kategóriába sorolható.

A proszttaglandinok bizonyos telítetlen zsírsavak ciklikus származékainak csoportja. Ezek különböző szövetekben találhatóak, ezen belül a prosztatamirigyben, az ondóhólyagokban, a tüdőben és az agyban. Ezek a természetben előforduló proszttaglandinok 20. szénatomon telítetlen zsírsavak, így például az arachidonsav gyűrűzáródásából származnak. Lásd: Lehninger Albert L., Biochemistry, 2. kiadás, (1975.), 300. oldal (a továbbiakban: "Lehninger").

A proszttaglandinok, mint a vegyületek egy osztálya különböző farmakológiai hatással rendelkeznek, ilyenek a gyomor-bélrendszeri és reprodukzív simaizom ingerlése, a légzési simaizom relaxációja és kontrakciója, vérnyomáscsökkentő hatás, a zsírsav lipolízis gátlása, a vérlemezke összetapadás (aggregáció) gátlása és gyomorsav kiválasztás gátlása. Ennek megfelelően a proszttaglandinok gyógyászati alkalmazása széles. Ami konkrétan a proszttaglandin- E_1 -et ("PGE₁") illeti, ez a vegyület, annak sói és rövid szénláncú alkil-észterei jól ismertek, és például a 3 069 322 számú (Bergstrom és munkatársai) és az 5 219 885 számú (Froelich és munkatársai) amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban, és a J. Org. Chem., 37, 2921 (1974.) szakirodalmi hivatkozásban ismertetik azokat. A PGE₁ hasznosnak bizonyul a perifériás elzáródásos megbetegedések, az akut szívinfarktus, az angina pectoris, az akut ischémiás roham, az asztma, a gyomor-bélrendszeri fekélyek, a bőrfekély és a szervkilökődés kezelésében. Számos adagolási módot ismertettek, ezen belül orális, intravénás, szájüregen keresztül, rektális, intraartériás, bőr alá adagolt és nyelv alá

adagolt eljárásokat. A PGE_1 előnyös adagolási módja természetesen a konkrét cél szerinti terápiás hatástól függ.

A proszttaglandinok a szakember számára jól ismertek. Ebbe a csoportba olyan hatóanyagok tartoznak, mint a prosztanoesav (5-oktilciklo-pentánnaftoesav) származékai - amelyekre (A-I) jelű vegyületként hivatkozunk - proszttaglandinok sorozata. A proszttaglandinok nevezéktana ismert és azt a Remington Pharmaceutical Sciences, 18. kiadás, 409. oldal (1990.), A. R. Gennaro, szerkesztő., Mack Publishing Company, Easton, PA szakirodalmi helyen ismertetik. A "proszttaglandin" kifejezés a jelen leírásban általánosan alkalmazva a proszttaglandin szabad savra és annak gyógyászatilag elfogadható származékaira vonatkozik, ilyenek a PGE_1 , PGA_1 , PGB_1 , $\text{PGF}_{1\alpha}$, 19-hidroxi- PGA_1 , 19-hidroxi- PGB_1 , PGE_2 , PGA_2 , PGB_2 , 19-hidroxi- PGA_2 , 19-hidroxi- PGB_2 , PGE_3 , $\text{PGF}_{3\alpha}$, karboproszt-trometamin, dinoproszt-trometamin, dinoproszt, lipoproszt, gemeproszt, metenoproszt, szulproszt és tiaproszt, továbbá azok sói és észterei. A találmány szerinti készítményekben való alkalmazásra előnyös proszttaglandinok azok a proszttaglandinok, amelyek hidroxi-ke-ton-csoportot tartalmaznak, ezen belül a D-sorozatbeli és E-sorozatbeli proszttaglandinok, előnyösen az E-sorozatbeli proszttaglandinok, így például a proszttaglandin- E_1 , ideértve annak gyógyászatilag elfogadható sóit és rövid szénláncú alkil-észtereit (a "rövid szénláncú alkil" kifejezés a jelen leírásban alkalmazva egyenes szénláncú vagy elágazó szénláncú, 1-4 szénatomot tartalmazó alkil-láncot jelent). Az alkil-észterek közül a proszttaglandin- E_1 etil-észtere (amely a Sigma Chemical vállalat, St. Louis, Mo. forgalmazásában kereskedelmi forga-

lomban kapható és például az 5 219 885 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban ismertetettek szerint előállítható, amelyre ezúton referenciaként hivatkozunk) előnyös.

A prosztaglandinok bioszintézisét jól jellemezték. Lásd: például Lehninger 687. oldal. Egy tipikus bioszintetikus reakcióútban, például PGE_2 előállításával az esszenciális zsírsav linolsavat a 20 szénatomos arachidonsavvá alakítjuk, amelyre azután a prosztaglandin-szintáz, egy dioxigenáz enzim hat. Oxigénatomokat építünk be a 9. és 15. szénatomoknál és a terméket a 8. és 12. szénatomok közötti kötés képzésével ciklizáljuk. Redukált butation jelenlétében a szóban forgó ciklizált termék prosztaglandin PGE_2 -vé alakul. A természetben előforduló prosztaglandinok más típusait különböző többszörösen telítetlen zsírsavakból származtatjuk.

Körülbelül az 1960-as években a prosztaglandinokat a Karibi korall bizonyos fajaiból izolálták, amely azokat a kutatás számára nagy mértékben hozzáférhetővé tette. Lásd: Catanzarite, Valerian A. és Gary Aisenbrey, Contemporary OB/GYN (1987. október), 22. oldal. Jelenleg nagyszámú természetes és szintetikus prosztaglandin-analóg ismert. Lásd: Lehninger, 687. oldal.

A prosztaglandinokról ismert, hogy gyakran nem előrejelezhető hatásaik vannak hormonális vagy szabályozó természetű, igen széles biológiai hatásaikon túl. A prosztaglandinok a beszámolók szerint mind csökkentik, mind növelik a vérnyomást, gátolják a gyomorsav-kiválasztást, tágítják a hörgőket, gátolják a lipolízist, akadályozzák a vazopresszín-kiváltott anti-diarrhesist, szűkítik a pupillákat, növelik és csökkentik a belső

szemnyomást és a méh összehúzódását okozzák. Lásd: Ganong, William, F., Review of Medical Physiology, 7. kiadás, 226. oldal (1975.) (a továbbiakban: "Ganong"). A természetben előforduló prosztaglandinok mindegyike alkalmasnak tűnik az ér (vaszkuláris) és más simaizom kontrakciók szabályozásának befolyásolására. A központi idegrendszerben a prosztaglandinokról ismert, hogy módosítják bizonyos szinaptikus transzmitterek reakcióit. A beszámolók szerint álcázzák és gátolják bizonyos más hormonok hatásait. Lásd: Ganong, 226. oldal.

A legkiterjedtebben vizsgált prosztaglandinok közül kettő a PGE_2 és a PGF_2 . Mindkét molekula szintézise a terhes és a nem terhes méhben történik. Míg a PGE_2 és PGF_2 hasonló bizonyos hatások közvetítésében, különböznek bizonyos más hatások tekintetében. Mindkettő méh-kontrakciót okoz, de túlnyomó többségben a méhen belül különböző helyeken fordulnak elő - a PGE_2 az alsó méh szegmensben, a PGF_2 az alap régióban. Mindkét molekula fontos szerepet játszik a szülés során, de a PGE_2 fő hatását a méhnyaki érésben fejt ki, míg a PGF_2 fontosabb a méh-kontrakció előidézésében. A PGE_2 növeli a testhőmérsékletet, míg a PGF_2 nem tűnik hatásosnak a testhőmérsékletre. A PGE_2 értágító és hörgőtágító, míg a PGF_2 hörgőszűkítő és érszűkítő hatású. Lásd: Catanzarite, 21-22. oldalak.

A prosztaglandinokat a nőgyógyászat területén a terhesség megszakítására alkalmazták. A cervix prosztaglandin kúppal való kezelésével úgy találták, hogy az csökkenti a méhnyaki repedés és jelentős vérzés előfordulását. Lásd: Catanzarite, 22. oldal. A prosztaglandin PGE_2 szintetikus analógjai, így például a 16-16-dimetil PGE_2 és a 9-metilén PGE_2 alkalmazhatónak bi-

zonyul az első három hónapi vetélések előidézésében. Az ilyen eljárások tipikusan 20 mg PGE_2 vagy 3 mg 15-metil- PGF_2 -tartalmú vaginális kúpok alkalmazásával vagy ismételt 15-metil- PGF_2 intramiometriális injekciók alkalmazásával vagy PGF_2 -karbamid elegy (20 mg PGF_2 és 40 mg karbamid 100 ml 5 %-os vízben oldott dextrózban) a magzatburokba történő infúziójával történnek.

A szülészetben a prosztaglandinokat a méhnyaki éréshez, a szülés megindításához és a szülés utáni (post-partum) vérzés szabályozásához alkalmazták. Lásd: Catanzarite, 29. oldal. A méhnyaki éréshez a PGE_2 -t intravénásan, orálisan vagy hüvelyen keresztül adagolták, de az előnyös adagolási mód a méhnyakba történő adagolás. A PGE_2 gél Skandináviában jelenleg kereskedelmi forgalomban kapható és más PGE_2 gél vizsgálat alatt áll az Amerikai Egyesült Államokban. A PGE_2 gél alkalmazható szülés megindítására is (3-5 mg PGE_2 , amelyet 20 mg végbélkúpnak 60 ml síkosító zselével való keverésével állítanak elő, és az elegy 9-15 ml mennyiségének alkalmazásával a vaginában helyeznek el). Lásd: Catanzarite, 32. oldal. A prosztaglandinokat alkalmazták a szülés utáni vérzés csillapítására is.

A helyi és bőrön keresztüli adagolású hatóanyag kiszerezéseket úgy állítják elő, hogy a hatóanyag gyógyászatilag hatásos mennyiségét a beteg bőrén keresztül juttassa el. A szakterületen ismert eszközök közé tartoznak a tároló típusú-eszközök, ezen belül membránok, amelyek szabályozzák a hatóanyag felszabadítás sebességét a bőrhöz, gélek és krémek és olyan eszközök, amelyek a hatóanyag diszperzióját egy mátrixban, így például nyomásérzékeny ragasztóban tartalmazzák. Mivel a bőr

gátat képez a hatóanyaggal szemben, gyakran kívánt vagy szükséges bizonyos anyagok alkalmazása, amelyek fokozzák a hatóanyag bőrön keresztülhatolásának sebességét. Azonban bármely konkrét hatóanyagra az eszköz típusa, a bőrön keresztüláramlás megfelelő sebessége és a megfelelő kiszerezési összetevők az eljuttatandó konkrét hatóanyagtól függnék.

A PGE_1 és PGE_1 -származékok helyi és transzdermális adagolását szintén ismertették például a 4 889 845 (Ritter és munkatársai) számú, a 4 515 810 számú (Chow és munkatársai) és az 5 219 885 számú (Froelich és munkatársai) amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásokban és a 2-264725 számú (Morimoto és munkatársai) és 63-135333 (Nakano és munkatársai) japán Kokai szabadalmi leírásokban. A PGE_1 vagy annak származéka bőrön keresztüli adagolású, hatásos és megfelelő kiszerezéséhez szükséges, hogy a kiszerezés magas bőrön keresztüli áramlási sebességgel rendelkezzen, lehetővé téve a hatóanyag gyógyászatiilag hatásos mennyiségének a vérben való elérését és fenntartását, amikor a kiszerezést a bőr viszonylag kis felületére visszük fel. Továbbá, a PGE_1 könnyen bizonyos reakciókba lép és átrendeződik [lásd például: J. Chromatography, 555, 73 (1991.)]. A prosztaglandin ezen instabilitása problémás lehet a megfelelő bőrön keresztüli adagolású kiszerezés biztosításában.

A találmány helyi alkalmazású készítményt és eljárást ismertet női szexuális zavarok kezelésére. A találmány eljárásokat is ismertet női szexuális zavarok enyhítésére a női szexuális reakció izgalmi, izgatottsági és plató-fázisainak módosítá-

saival igény szerint, proszttaglandin- E_1 hatásos mennyiségének helyi adagolásával.

A találmány szerinti készítmény alkalmas helyi adagolásra és egy vazóaktív szert, előnyösen proszttaglandint, előnyösebben proszttaglandin- E_1 -t, egy polimer sűrítőszert, egy lipofil összetevőt és egy savas puffer rendszert tartalmaz. Több előnyös kiviteli alakban a polimer sűrítőszer egy poliakrilsav polimer. Más előnyös kiviteli alakokban a polimer sűrítőszer egy poliszacharid gumi. A lipofil összetevő lehet 1-8 szénatomos alifás alkohol, 2-30 szénatomos alifás észter és ezek elegye. A savas pufferrendszer úgy van kiválasztva, hogy az megfelelő pH-t biztosítson a bőr és a nyálkahártya membránok irritációjának minimalizálásához. A készítmény tipikusan krém, lemosó, gél vagy a bőrre és a nyálka membránokra helyi adagolásra megfelelő, más formában van.

A proszttaglandin a találmány szerinti kiszerezésben gyógyászatiilag hatásos mennyiségben van jelen. A terápiás hatás a vagina szekréció-növekedéssel, a vagina-vérbőség-növekedéssel, a szexuális reakciókészség-növekedéssel és az izgalom-növekedéssel mérhető.

A találmány proszttaglandin- E_1 tartalmú készítmények alkalmazását ismerteti gyógyászati készítmény előállítására helyi vagy bőrön keresztüli adagolásra, nők szexuális reakciójának módosítására. A találmány továbbá proszttaglandin- E_1 tartalmú készítmények alkalmazását ismerteti helyi vagy bőrön keresztüli adagolásra alkalmas, női szexuális izgalmi zavar kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására. A találmány proszttaglandin- E_1 tartalmú készítmények alkalmazását is is-

merteti helyi vagy bőrön keresztüli adagolásra alkalmas, női szexuális izgalmi állapot növelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására.

Nem kötve egy konkrét mechanizmushoz, feltételezzük, hogy a proszttaglandin-E₁ közvetlenül a helyi szövetekre hat, így növeli a vagina szekréciót, a vagina vérbőséget és közvetlenül hat a központi idegrendszerre, így fokozza a szexuális reakciókészséget és izgalmi állapotot.

A találmány szerinti eljárások alkalmazhatók az izgalmi állapot és szexuális reakció növelésére vagy fokozására olyan nők esetében, akik szexuális reakciója csökkent, amint azt a pénisz behatolásának elősegítéséhez elégséges mennyiségű hüvelyi nedvesedés előidézésére csökkent képesség és a szexuális reakciókészség csökkenésének más tünetei alapján tapasztalják. A találmány ennél fogva eljárást ismertet női szexuális izgalmi zavar enyhítésére, amely szerint egy nőnek helyi adagolásra alkalmas, a proszttaglandin hatásos mennyiségét, egy polimer vivőanyagot, lipofil összetevőt és egy puffer rendszert tartalmazó, tipikusan krém, lemosó, zselé vagy más megfelelő formában lévő készítményt adagolunk.

Az adagolandó proszttaglandin hatásos mennyiségét úgy választjuk meg, hogy az a nemi szervekhez fokozott véráramot biztosítson, amely szabad szemmel való vizsgálattal, vagina-fotoplethiszmográfiával, hüvelyi nedvesedéssel vagy vérbőséggel állapítható meg. Más megoldásként, az adagolandó hatékony mennyiséget úgy választjuk meg, hogy az fokozott szexuális reakciót biztosítson, amely megállapítható szabad szemmel

való vizsgálattal, vagina-fotoplethiszmográfiával, hüvelyi nedvesedéssel és a nemi szervek vérbőségeivel.

Az adagolandó proszttaglandin hatásos mennyiségét az izgalmi állapot fokozására úgy választjuk meg, hogy az fokozott izgalmi állapotot biztosítson, amelyet megfelelő kérdőív alapján, önértékeléssel mérünk fel.

A női szexuális reakcióban klinikailag diagnosztizált zavarok hiányában is alkalmazhatók a találmány szerinti eljárások szexuális reakciók fokozására olyan nőkben, akik nem szenvednek szexuális zavarban. A találmány szexuális ingerre gyorsabb reakciót, valamint az izgatással összefüggő fokozott érzetet tesz lehetővé a női szexuális reakció plató fáziséval összefüggésben a szövetekhez történő fokozott véráram miatt, továbbá lehetővé teszi a szubjektív vonások fokozását, ezáltal viszonylag fokozott izgalmi állapotra vezet. A találmány ezért eljárást ismertet női szexuális izgalmi állapot fokozására, amely szerint nőknek helyi adagolásra alkalmas, a proszttaglandin hatásos mennyiségét, polimer vivőanyagot, lipofil összetevőt és puffer rendszert tartalmazó, tipikusan krém, lemosó, gél vagy más megfelelő formában lévő készítményt adagolunk.

A találmány eljárást ismertet továbbá női szexuális reakció fokozására, amely szerint egy nőnek helyi adagolásra alkalmas, hatásos mennyiségű proszttaglandint, polimer vivőanyagot, egy lipofil összetevőt és puffer rendszert tartalmazó, tipikusan krém, lemosó, gél vagy más megfelelő formában lévő készítményt adagolunk.

A találmány gyártási terméket is ismertet, amely egy zárható tárolóból, proszttaglandin-E, tartalmú, helyi adagolásra al-

kalmas készítményből és nők számára használati utasítást tartalmazó címkéből áll. Megfelelő tárolók a csövek, tégelyek, ampullák és egységdózis kiszerezések. A zár lehet visszazárható, például csavaros zár vagy szoros patent-kapocs zár.

Az alábbiakban röviden ismertetjük az ábrákat.

Az 1. ábra azon kísérletek eredményeinek grafikus bemutatása, amelyben a proszttaglandin-E₁ permeációját vizsgáljuk különböző készítmények alkalmazása után levetett kígyóbőr modell rendszerben;

a 2. ábra azon kísérletek eredményeinek grafikus bemutatása, amelyekben a proszttaglandin-E₁ permeációját vizsgáljuk proszttaglandin-E₁ különböző koncentrációit tartalmazó készítmények csíkokra vágott, levetetett kígyóbőr modell rendszerben történő alkalmazás után;

a 3. ábra azon kísérletek eredményeinek grafikus bemutatása, amelyekben a proszttaglandin-E₁ permeációját két modell rendszerben hasonlítjuk össze, csíkokra vágott levetett kígyóbőrben és juh vagina membránban;

a 4. ábra a vagina-véráram alapvonal-reakcióinak és maximum kezelési reakcióinak grafikus bemutatása;

az 5. ábra a video felmérési kérdőív 2. kérdésére adott alapvonal-reakciók és a maximális kezelési reakciók grafikus bemutatása;

a 6. ábra a video felmérési kérdőív 3. kérdésére adott alapvonal-reakciók és a maximális kezelési reakciók grafikus bemutatása;

a 7. ábra a video felmérési kérdőív 4. kérdésére adott alapvonal-reakciók és a maximális kezelési reakciók grafikus bemutatása;

a 8. ábra a video felmérési kérdőív 5. kérdésére adott alapvonal-reakciók és a maximális kezelési reakciók grafikus bemutatása;

a 9. ábra a video felmérési kérdőív 6. kérdésére adott alapvonal-reakciók és a maximális kezelési reakciók grafikus bemutatása;

a 10. ábra a video felmérési kérdőív 9. kérdésére adott alapvonal-reakciók és a maximális kezelési reakciók grafikus bemutatása.

A továbbiakban a találmány előnyös kiviteli alakjait részletesen ismertetjük.

A találmány részleteiben történő ismertetése előtt megjegyezzük, hogy magától értetődik, hogy a jelen találmány nincs korlátozva konkrét hatóanyagokra vagy hatóanyag-eljuttatási rendszerekre, mivel az ilyenek változhatnak. Szintén magától értetődik, hogy az itt alkalmazott terminológia csak a konkrét kiviteli alakok leírásának céljára szolgál, és nem tekinthető korlátozó jellegűnek.

Megjegyezzük, hogy a jelen leírásban és a csatlakozó igénypontokban alkalmazva az egyes számú "a", "az" és "egy" névelők többes számú jelzett dologra is vonatkoznak, hacsak a szövegkörnyezet kifejezetten másként nem jelzi. Ennélfogva például a "vazoaktív szerre" való hivatkozás magában foglalja két vagy több ilyen hatóanyag elegyét, a "behatolást elősegítő"

kifejezésre való hivatkozás magában foglalja két vagy több elősegítő szer elegyét és más ezekhez hasonlókat.

A találmány leírásában és az igénypontokban az alábbi terminológiát alkalmazzuk, összhangban az alábbiakban ismertett definíciókkal.

A "hatóanyag" vagy "gyógyászatiilag hatásos szer" kifejezés a leírásban alkalmazva olyan vegyületet vagy anyagkompozíciót jelent, amely egy (emberi vagy állati) szervezetnek adagolva kívánt farmakológiai és/vagy fiziológiai hatást vált ki helyi és/vagy szervezeti hatással. Amint azt fentebb említettük, a találmány szerinti gyógyászatiilag hatásos szerek vazoaktív szerek.

A "bőrön keresztüli hatóanyag eljuttatás" kifejezést annak hagyományos értelmében alkalmazzuk, azaz jelentése a hatóanyag eljuttatása a bőrbe, illetve az alatta lévő szövetekbe és a véráramba. A "nyálkahártyán keresztüli" hatóanyag eljuttatás kifejezés jelentése a hatóanyag eljuttatása a nyálkahártyán és az alatta lévő szöveteken keresztül áthatolással a véráramba. A találmány szerinti készítmények, rendszerek és eljárások, kifejezetten eltérő meghatározás hiányában úgy tekintendők, hogy azok egyenlő mértékben alkalmazhatók akár bőrön keresztüli, akár nyálkahártyán keresztüli hatóanyag eljuttatási módokban.

A "penetráció-fokozó" vagy "permeáció fokozó" kifejezések a leírásban alkalmazva a bőr vagy a nyálkaszövet permeabilitásában való fokozódásra vonatkozik egy kiválasztott farmakológiailag aktív szer hatására, azaz úgy, hogy a sebesség, amellyel a hatóanyag áthatol a bőrön vagy a nyálkaszöveten fokozódik. A "hordozók" vagy "vivőanyagok" kifejezés a leírásban al-

kalmazva olyan hordozóanyagokra utal, amelyek alkalmasak bőrön keresztüli vagy nyálkahártyán keresztüli hatóanyag-adagolásra, és ezek közé bármely, a szakterületen ismert ilyen anyag tartozik, például bármely olyan folyadék, gél, oldószer, folyékony hígítószer, oldhatóságot elősegítő anyag vagy más ezekhez hasonló, amely nem mérgező és amely nem lép hátrányos kölcsönhatásba a készítmény más összetevőivel.

A "hatásos" mennyiségű hatóanyag vagy farmakológiailag hatásos szer kifejezés jelentése a hatóanyag vagy szer nem mérgező, de elégséges mennyisége a kívánt hatás biztosításához.

A találmány szerinti eljárás megvalósításához helyi adagolásra alkalmas, egy kiválasztott vazóaktív szeret tartalmazó készítményt adagolunk a kívánt hatás előtt körülbelül 15 perc és körülbelül 1 óra között. Előnyösen a helyi hatású készítményt 24 órás időtartamban egyszer, kétszer vagy háromszor alkalmazzuk.

Megfelelő vazóaktív szerek korlátozás nélkül a nitrátok, így például a nitroglicerín, az izoszorbid dinitrát, az eritritil-tetranitrát, az amil-nitrát, a nátrium-nitroprusszid, a molszidomin, a linszidomin klórhidrát és az S-nitrózo-N-acetil-d,l-penicillamin ("SNAP"), hosszú és rövid ideig tartó alfa-blokkok, így például a fenoxi-benzamin, a dibenamin, a doxazozin, a terazozin, a fenolamin, a tolazolin, a prazozin, a trimazozin, az alfuzozin, a tamszulozin és az indoramin; az ergot-alkaloidok, így az ergotamin és az ergotamin-analógok, így az acetargamin, a brazergolin, a bromergurid, a cianergolin, a delorgotril, a diszulergin, az ergonovin-maleát, az ergotamin-tartarát, az

etiszulergin, a lergotril, a lizergid, a meszulergin, a metergolin, a metergotamin, a nikergolin, a pergolid, a propiszergid, a protergurid és a tergurid vérnyomáscsökkentő szerek, így például a diazoxid, a hidralazin és a minoxidil; értágítók, így például a nimodepin, a pinacidil, a ciklandelát, a dipiridamol és az izoxszuprin; a klorpromazin; a haloperidol; a johimbin; a trazodon és vazoaktív tápcsatorna-peptidek. A proszttaglandin- E_1 és a fentolamin különösen előnyös vazoaktív szerek a találmány szerinti eljárásban való alkalmazására.

A proszttaglandin- E_1 a vérbőség vagy a vagina szekréció fokozásához elégséges mennyiségű dózist egy nőnek helyileg adagoljuk. A konkrét értágítószer megfelelő dózisa könnyen meghatározhatók az alábbi, 3. és 4. példákban ismertetett eljárások alkalmazásával. A női reakciót a Masters, W. H. és Johnson, V. E., Human Sexual Response, Little, Brown és Co., Boston (1966.) szakirodalmi helyen ismertetett eljárások alkalmazásával mérhetjük, amelyre ezúton referenciaként hivatkozunk. A külső nemi szervek vérbősége és kipirulása szabad szemmel való vizsgálattal mérhető. A véráram mérésére vonatkozó eljárások, ezen belül Doppler-ultrahang sebességmérés, például izoterm véráram transzduktort alkalmazó termográfia, radioszcintigráfias eljárások, vagina-fotoplethiszmográfia, továbbá a szakterületen ismert más eljárások alkalmazhatók. Továbbá a vagina 1/3 távolságának kontrakciójának mérése, mint a női szexuális reakció plató fázisát jellemző tulajdonság mérhető a szakterületen ismert eljárások és eszközök, így például korlátozás nélkül nyúlásmérő vagy az izomkontrakció vagy izomfeszítés mérésére alkalmas más eszközök alkalmazásával.

Továbbá fokozott szexuális reakció és megnövekedett izgalmi állapot mérhető olyan kérdőív alkalmazásával, amely arra kéri a nőnemű alanyokat, hogy ismertessenek bármely érzetbeli változást, amelyet a találmány szerinti eljárással a proszttaglandin készítmény adagolása váltott ki. A megfelelő hatásos dózis meghatározása során megfelelő placebo kontrollok alkalmazhatók annak meghatározására, hogy a tapasztalt hatás közvetlenül a proszttaglandin-készítmény adagolásának tulajdonítható-e vagy nem. A fokozott szexuális reakció és fokozott izgalmi állapot mérésére megfelelő kérdőívet ismertetünk alább, a 4. példában.

A találmány szerinti előnyös kiviteli alakban egy nőnek helyileg adagolunk legalább 0,5 mg és körülbelül 6 mg közötti mennyiségű proszttaglandin- E_1 -et közösülés előtt körülbelül 1 perc és 1 óra közötti idővel, és arra való felkészüléskor. A találmány egy előnyösebb kiviteli alak alakjában körülbelül 1-3 mg mennyiségű proszttaglandin- E_1 -et adagolunk helyileg egy nőnek.

Egy előnyös készítmény körülbelül 0,07-0,4 tömeg% mennyiségű proszttaglandin- E_1 -t és egy gyógyászatiilag elfogadható segédanyagot tartalmaz, amelyek így helyi adagolásra alkalmas készítményt képeznek.

Konkrétabban egy előnyös kiviteli alakban a találmány szerinti helyi adagolásra alkalmas készítmény a következőket tartalmazza:

a) a készítmény teljes tömegére számított körülbelül 0,07-0,4 tömeg% proszttaglandin- E_1 ;

b) a készítmény teljes tömegére számított körülbelül 0,5-5 tömeg% megfelelő polimer;

c) a készítmény teljes tömegére számított körülbelül 70-90 tömeg% puffer;

d) a készítmény teljes tömegére számított körülbelül 0,5-15 tömeg% lipofil összetevő;

e) egy penetráció-fokozó, amely lehet etanol, propilén-glikol, alkil-2-(N,N-diszubsztituált amino)-alkanoát, (N,N-diszubsztituált amino)-alkanol-alkanoátok és azok elegyei; és

f) a készítmény teljes tömegére számított körülbelül 50-90 tömeg% víz, ahol a készítmény pH-ja körülbelül 3,0-7,4. Más előnyös kiviteli alakokban a kísérlet pH-ja körülbelül 3,0-6. Tipikusan készítmény annak teljes tömegére számított, körülbelül 0,4-5 tömeg% mennyiségben egy emulgeálószer is tartalmaz.

Továbbá, a találmány szexuális rendellenességektől szenvedő nők kezelését szolgáló eljárásokra tesz lehetővé. Az eljárás szerint a fentebb ismertetett helyi adagolású készítmény hatásos mennyiségét adagoljuk a helyi adagolású készítmény női nemű szervére való felvitelével. Előnyösen a helyi adagolású készítményt a szeméremajkakra, a klitorisra és a vagina vulváris régiójára visszük fel.

A találmány szerinti stabil, egységes, helyi adagolásra alkalmas készítmény vazóaktív szerként előnyösen proszttaglandint tartalmaz. A "proszttaglandin" kifejezés a jelen leírásban alkalmazva magában foglalja a PGE_1 , PGA_1 , PGB_1 , $PGF_{1\alpha}$, 19-hidroxi- PGA_1 , 19-hidroxi- PGB_1 , PGE_2 , PGA_2 , PGB_2 , 19-hidroxi- PA_2 , 19-hidroxi- PGB_2 , PGE_2 , $PGF_{3\alpha}$ vegyületeket, továbbá a természetes proszttaglandinok félszintetikus és szintetikus

származékait, ezen belül a karboproszt trometamint, a dinoproszt trometamint, a dinoprosztont, a lipoprosztot, a gemeprosztot, a metanoprosztot, a szulproszont és a tiaprosztot. Előnyös proszttaglandin a proszttaglandin-E₁. A proszttaglandin annak teljes tömegére számított körülbelül 0,07 - 1 tömeg% mennyiségben van jelen a készítményben. Előnyösen a proszttaglandin-E₁ a készítmény teljes tömegére számított körülbelül 0,07 - 0,4 tömeg% mennyiségben van jelen.

A gyógyászatilag hatásos mennyiség az alkalmazandó konkrét proszttaglandintól, a kezelendő indikációtól, azon bőr- és a nyálkamembrán felületétől, amelyre a készítményt felvisz-
szük és a készítmény más összetevőitől függően változik. Ennek megfelelően nem célszerű a konkrét előnyös mennyiségeket felsorolni, de az ilyen szakember által könnyen meghatározható a szóban forgó tényezők megfelelő figyelembe vételével. Általában azonban a proszttaglandin a készítmény teljes tömegére számított körülbelül 0,07-1 tömeg%, előnyösen körülbelül 0,1-1 tömeg% mennyiségben van jelen. Egy előnyös kiviteli alakban a proszttaglandin-E₁ a készítmény teljes tömegére számított körülbelül 0,07-0,4 tömeg% mennyiségben van jelen. A proszttaglandin a helyi adagolású készítményben feloldható vagy lényegében egyenletesen diszpergálható. A proszttaglandin előnyösen a helyi adagolású készítményben oldható (vagy feloldott).

A helyi adagolású készítmény tartalmazhat egy vagy több penetráció-fokozót. A találmány szerinti előnyös penetráció-fokozók az etanol, a propilénglikol, a glicerín, az etil-laurát, az izopropil-palmitát, az izopropil-mirisztát, a laurokapram

(Azone™), a dioxolánok (leírását lásd: a 4 861 764 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírásban), a makrociklusos ketonok, a HP-101, az oxazolidonok és biológiai lebontható penetráció-fokozók, [amelyeket a 4 980 378 és az 5 082 866 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírások ismertetnek (Wong és munkatársai)], így például az alkil-2-(N,N-diszubsztituált amino)-alkanoátok (például a dodecil-N,N-dimetilamino-izopropionát (DDAIP), az N,N-diszubsztituált amino-alkanol-alkanoátok) és azok elegyei. A penetráció-fokozó a prosztaglandin-E₁ penetrációjának fokozásához elégséges mennyiségben van jelen. A konkrét mennyiség szükség szerint változik a kívánt felszabadítási sebességtől és az alkalmazott prosztaglandin-E₁ konkrét formájától függően. Általában a penetráció-fokozó a készítmény teljes tömegére számított körülbelül 0,5-20 tömeg% koncentrációban van jelen. Előnyösen a penetráció-fokozó a készítmény tömegére számított körülbelül 1-10 tömeg% koncentrációban van jelen. Előnyösebben a penetráció-fokozó a készítmény tömegére számított körülbelül 1-5 tömeg% koncentrációban van jelen.

Általában megfelelő penetráció-fokozók választhatók a fentebb felsoroltak közül, továbbá lehetnek szulfoxidok, alkoholok, zsírsavak, zsírsav-észterek, poliolok, amidok, felületaktív anyagok, terpének, alkanonok, szerves savak és ezek elegyei. Lásd általában: Chatteraj, S.C. és Walker, R. B., Penetration Enhancer Classifications, 5-20. oldal, Maibach, H. I. és Smith, H. E. (szerkesztők), Percutaneous Penetration Enhancers, CRC Press, Inc., Boca Raton, FL (1995.) és Büyüktimkin, N. és munkatársai: Chemical Means of Transdermal Drug Permeation

Enhancement, Gosh, T. K. és munkatársai (szerkesztők), Transdermal and Topical Drug Delivery Systems, Interpharm Press, Inc., Buffalo Grove, IL (1997.). Megfelelő szulfoxidok közé tartozik a dimetilszulfoxid, a decilmetilszulfoxid és ezek elegyei. Megfelelő alkoholok közé tartozik az etanol, a propanol, a butanol, a pentanol, a hexanol, az oktanol, a nonanol, a dekanol, a 2-butanol, a 2-pentanol, a benzil-alkohol, a kapril-alkohol, a decil-alkohol, a lauril-alkohol, a 2-lauril-alkohol, a mirisztal-alkohol, a cetil-alkohol, a sztearil-alkohol, az olkil-alkohol, a linolil-alkohol, a linolenil alkohol és ezek elegyei. Megfelelő zsírsavak közé tartozik a valeriánsav, a heptánsav, a pelargonsav, a kaproinsav, a kaprinsav, a laurinsav, a mirisztinsav, a sztearinsav, az oleinsav, a linolesav, a linolénsav, a kaprilsav, az izovalerinsav, a neopentánsav, a neoheptánsav, a neononánsav, a trimetil-hexánsav, a neodekánsav és az izosztearinsav és ezek elegyei.

Megfelelő zsírsavészterek közé tartozik az izopropil-n-butirát, az izopropil-n-hexanoát, az izopropil-n-dekanoát, az izopropil-mirisztát, az izopropil-palmitát, az oktildodecil-mirisztát, az etil-acetát, a butil-acetát, a metil-acetát, a metil-valerát, a metil-propionát, a dietil-szebacát, az etil-oleát, az etil-laurát és ezek elegyei. Megfelelő poliolok közé tartozik a propilén-glikol, a polietilén-glikol, az etilén-glikol, a dietilén-glikol, a trietilén-glikol, a dipropilén-glikol, a glicerin, a propándiol, a szorbitol, a dextránok, a butándiol, a pentándiol, a hexántriol és ezek elegyei.

Megfelelő amidok közé tartozik a karbamid, a dimetilacetamid, a dietiltoluamid, a dimetilformamid, a dimetiloktamid, a

dimetildekamid, az 1-alkil-4-imidazolin-2-on, a pirrolidon-származékok, a gyűrűs amidok, a hexametilén-lauramid és ezek származékai, a dietanolamin, a trietanolamin és ezek elegyei. Megfelelő pirrolidon-származékok közé tartozik az 1-metil-2-pirrolidon, a 2-pirrolidon, az 1-lauril-2-pirrolidon, az 1-metil-4-karboxi-2-pirrolidon, az 1-hexil-4-karboxi-2-pirrolidon, az 1-lauril-4-karboxi-2-pirrolidon, az 1-decil-tioetil-2-pirrolidon (HP-101), az 1-metil-4-metoxikarbonil-2-pirrolidon, az 1-hexil-4-metoxikarbonil-2-pirrolidon, az 1-lauril-4-metoxikarbonil-2-pirrolidon, az N-ciklohexil-pirrolidon, az N-dimetilamino-propilpirrolidon, az N-kokoalkil-pirrolidon, az N-faggyúalkil-pirrolidon, az N-(2-hidroximetil)-2-pirrolidin zsírsav-észterei és ezek elegyei. Megfelelő gyűrűs amidok közé tartozik az 1-dodecila-cikloheptán-2-on (laurokaprám, Azone®), az 1-geranil-azacikloheptán-2-on, az 1-(3,7-dimetiloktil)-azacikloheptán-2-on, az 1-(3,7,11-trimetiloktil)-azaciklopentán-2-on, az 1-geranil-azaciklohexán-2-on, az 1-geranil-azaciklopentán-2,5-dion, az 1-farnesil-azaciklopentán-2-on és ezek elegyei.

Megfelelő felületaktív anyagok az anionos felületaktív anyagok, a kationos felületaktív anyagok, a nemionos felületaktív anyagok, az epesav-sók és a lecitin. Megfelelő anionos felületaktív anyagok a nátrium-laurát, a nátrium-lauril-szulfát és ezek elegyei. Megfelelő kationos felületaktív anyag a cetil-trimetilammónium-bromid, a tetradecil-trimetilammónium-bromid, a benzalkónium-klorid, az oktadecil-trimetilammónium-klorid, a cetilpiridínium-klorid, a dodecil-trimetilammónium-klorid, a hexadecil-trimetilammónium-klorid és ezek elegyei. Megfelelő nemionos felületaktív anyagok az α -hidro- ω -hidroxipoli(oxi-

etilén)-poli(oxipropil)-poli(oxietilén) blokk-kopolimerek, polioxi-etilén-éterek, polioxi-etilén-szorbitán-észterek, zsíralkoholok polietilén-glikol észterei és ezek elegyei. Megfelelő α -hidro- ω -hidroxi-poli(oxietilén)-poli(oxipropil)-poli(oxietilén) blokk kopolimerek a Poloxamer 231, 182 és 184 és ezek elegyei. Megfelelő polioxi-etilén-éterek a 4-lauril-éter (Brij 30), (Brij 93), (Brij 96), 20-oleil éter (Brij 99) és ezek elegyei. Megfelelő polioxi-etilén-szorbitán-észterek a -monolaurát (Tween 20, Span 20), a -monopalmitát (Tween 40), a -monosztearát (Tween 60) és a -monooleát (Tween 80) és ezek elegyei. A zsírsavak megfelelő polietilén-glikol-észterei a 8-oxietilén-sztearát-észter (Myrj 45), (Myrj 51), a 40-oxietilén-sztearát-észter (Myrj 52) és ezek elegyei. Megfelelő epesav-sók a nátrium-klorát, a laurokolinsav, a glikolsav és a dezoxikolinsav nátriumsói és ezek elegyei.

Megfelelő terpének a D-limonén, az α -pinén, a β -enrén, az α -terpineol, a terpinen-4-ol, a carvol, a karvon, a pulegon, a piperiton, a menton, a mentol, a geraniol, a ciklohexén-oxid, a limonén-oxid, az α -pinén-oxid, a ciklopentén-oxid, az 1,8-cineol, a ylang-ylang olaj, az ánizsolaj, a chenopodium olaj, az eukaliptusz olaj és ezek elegyei. Megfelelő alkanonok az N-heptán, az N-oktán, az N-nonán, az N-dekán, az N-undekán, az N-dodekán, az N-tridekán, az N-tetradekán, az N-hexadekán és ezek elegyei. Megfelelő szerves savak a citromsav, a borostyánkősav, a szalicilsav, a szalicilátok (ideértve a metil-, etil- és propil-glikol-származékokat), a borkősav és ezek elegyei.

Poliszacharid gumik alkalmazhatók polimer sűrítőszerként a találmány szerinti készítményben. Megfelelő jellegzetes gumik a

galaktomannán gumi kategóriába tartozók. A galaktomannán gumi D-galaktóz és D-mannóz egységeket tartalmazó szénhidrát polimer vagy az ilyen polimer más származéka. Viszonylag nagyszámú galaktomannán van, amely eredetüktől függően változhat a készítményben. A galaktomannán gumit az 1-4 pozícióban kapcsolódó β -D-mannopiranozil egységek lineáris szerkezete jellemzi. A fő láncsal az 1-6 pozícióban kapcsolódó egységes α -D-mannopiranozil egységek oldalláncként vannak jelen. A galaktomannán gumik közé tartozik a guárgumi, amely a két hüvelyes növény (a *Camposia tetragonalobus* és a *Cyamposia psoraloids*) bármelyikének porított mag-endospermiumában és a szentjánoskenyér gumi, amely a szentjánoskenyérfa (*Ceratonia siliqua*) magjainak endospermiumában található. A találmányhoz előnyös a szentjánoskenyér-gumi. Más megfelelő jellegzetes gumik közé tartozik az agargumi, a karragéngumi, a ghattigumi, a karayagumi, a rhamzangumi, az algin-sav-származékok, a cellulóz-származékok, és a xantángumi. A találmány szerinti készítmény tartalmazhatja a különböző gumik elegyét, vagy gumik és savas polimerek elegyét. A gumik, és különösen a galaktomannán gumik jól ismert anyagok. Lásd például: *Industrial Gums: Polysaccharides & Their Derivatives*, Whistler R. L. és BeMiller J. N. (szerkesztők), 3. kiadás, Academic Press (1992.) és Davidson R. L., *Handbook of Water-Soluble Gums & Resins*, McGraw-Hill, Inc., N. Y. (1980.). A legtöbb gumi kereskedelmi forgalomban változatos formákban, általában por formában kapható és könnyen alkalmazható táplálékokban és helyi adagolású készítményekben. Például a szentjánoskenyér-gumit a kereskedelmi forgalomban a TIC Gums Inc. vállalat (Belcamp, MD) for-

galmazza. A poliszacharid gumik a készítmény teljes tömegére számított körülbelül 0,5-5 tömeg% mennyiségben, előnyösen 0,5-3 tömeg% mennyiségben vannak jelen. Szemléltető jellegű készítményeket az alábbi példákban ismertetünk.

Más kiviteli alakokban a helyi adagolású készítmény a poliszacharid gumi helyett vagy azzal kombinálva poliakrilsav polimer sűrítőanyagot tartalmaz. A poliakrilsav polimer közönséges változatát általában "karbomerként" ismerik. A karbomer polialkenil-poliéterrel lazán keresztkötéssel ellátott poliakrilsav polimer. A szóban forgó vegyület a kereskedelmi forgalomban a B. G. Goodrich vállalat (Akron, Ohio) forgalmazásában, "CARBOPOL™" márkaneven kapható. Különösen előnyös karbomer változat a "CARBOPOL 940" márkanevű karbomer. A találmány megvalósításában való alkalmazásra megfelelő más poliakrilsav polimerek a kereskedelmi forgalomban a "Noveon AA-1™" (B. F. Goodrich vállalat), a "Pemulen™" (B. F. Goodrich vállalat), és a "POLYCARBOPHIL™" (A. H. Robbins, Richmond, VA) márkaneveken kaphatók. Előnyös poliakrilsav polimer a Noveon AA-1™. A Pemulen™ polimerek 10-30 szénatomos alkil-akrilátok, és egy vagy több akrilsav, metakrilsav vagy ezek egy vagy több egyszerű észterének monomeréből álló, egy szacharóz allil-éterrel vagy egy pentaeritritol-allil-éterrel keresztkötésben lévő kopolimerek. A POLYCARBOPHIL™ márkanevű polimer egy divinilglikollal keresztkötésben lévő poliakrilsav. Ahol poliakrilsav polimerek fordulnak elő, azok a készítmény teljes tömegére számított körülbelül 0,5-5 tömeg% mennyiségben vannak jelen.

A találmány további fontos összetevője egy lipofil komponens. A „lipofil komponens” kifejezés a jelen leírásban alkalmazva olyan szerre, előnyösen szerek elegyére vonatkozik, amely(ek) mind lipofil, mind hidrophil tulajdonságú(ak). Lipofil összetevőként szolgálhatnak 1-8 szénatomos alifás alkoholok, 2-30 szénatomos alifás észterek és ezek elegyei. Megfelelő alkoholok például az etanol, az n-propanol és az izopropanol, míg megfelelő észterek az etil-acetát, a butil-acetát, az etil-laurát, a metil-propionát, az izopropil-palmitát és az izopropil-mirisztát. A jelen leírásban alkalmazva az „alifás alkohol” kifejezés magában foglalja a poliolokat, így például a glicerint, a propilén-glikolt és a polietilén-glikolokat. Előnyös egy alkohol és egy észter elegye, különösen előnyös az etanol és az etil-laurát elegye. A szükséges lipofil összetevő koncentrációja szükség szerint változik más tényezőktől, így például a kívánt félszilárd anyag konzisztenciájától és a kívánt bőrpenetrációt elősegítő hatástól függően. Az előnyös helyi adagolású készítmény a készítmény teljes tömegére számított 7-40 tömeg% mennyiségű lipofil vegyületet tartalmaz. Ahol az alkalmazott lipofil összetevő egy alifás alkohol és egy alifás észter elegye, az alkohol előnyös mennyisége 5-15 tömeg%, míg az alifás észter előnyös mennyisége 2-15 tömeg% (ismét a készítmény teljes tömegére számítva).

A találmány adott esetben alkalmazható, de előnyös összetevője egy emulgeálószer. Bár nem kritikus tényező, az előnyös emulgeálószer általában hidrophil-lipofil egyensúly (HLB) száma legalább 9. Emulgeálószerként alkalmazható a szacharóz-észterek és különösen a szacharóz-sztearát a találmány

szerinti helyi adagolású készítményhez. A szacharóz-sztearát jól ismert emulgeálószer, amely számos kereskedelmi forrásból kapható.

Tipikus nemionos felületaktív anyagok a poliszorbátok, amelyek a szorbitol és annak tipikusan körülbelül 20 mól etilén-oxiddal kondenzált mono- és dianhidridjei, parciális észterei elegyei; a polietoxilezett alkil-éterek és észterek, amelyekben az alkilánc lehet telített, telítetlen, elágazó vagy egyenes; a polietoxilezett alkil-fenolok, amelyekben a hidrofób csoport általában oktil- vagy nonilfenol; és a poloxamerek, polioxietilén-polioxipropilén blokk-kopolimerek, amelyekben a polioxipropilén-lánc hidrofób csoportként szerepel. Bizonyos kereskedelmi forgalomban kapható nemionos felületaktív anyagok a Brij 99, Brij 78, polioxil-40-sztearát és poliszorbát 80. A Brij 99 és Brij 78 polietilén-glikol zsírsav alkohol-éterek. A polioxil-40-sztearát a polioxietilén mono- és disztearát-észterei és szabad polioxietilén elegye. A poliszorbát 80 polioxietilén-(20)-szorbitán-monooléát.

Amikor emulgeálószerként alkalmazunk, a készítmény teljes tömegére számított legfeljebb körülbelül 2 tömeg% mennyiségben a szacharóz-sztearát jelenléte előnyös. A szacharóz-sztearát emulgeálószer előnyös mennyisége kifejezhető az emulgeálószernek a poliszacharid gumihoz viszonyított tömegarányában is. Az emulgeálószernek a gumihoz viszonyított 1:6 aránya előnyös a kívánt félszilárd konzisztencia és szételegyedesség-mentesség biztosítására.

A találmány pufferrendszert tartalmaz. A pufferrendszerek a készítmények pH-jának kívánt tartományában belül tartására

vagy pufferolására szolgálnak. A "pufferrendszer" vagy "puffer" kifejezés a jelen leírásban alkalmazva olyan feloldott anyagra vagy anyagokra vonatkozik, amelyek vizes oldatban stabilizálják az ilyen oldatot nagyobb pH-változással (vagy hidrogénion-koncentrációval vagy -aktivitással) szemben, amikor ahhoz savakat vagy bázisokat adnak. Az oldott anyag vagy anyagok, amelyek a fent megjelölt tartományban lévő, kezdeti, pufferolt pH-értékről való változással szembeni ellenállásért felelnek, jól ismertek. Bár számtalan megfelelő puffer létezik, a találmány szerinti készítményekhez hatásosnak a kálium-foszfát-monohidrát bizonyul.

A találmány szerinti gyógyászati készítmény végső pH-értéke a fiziológiailag kompatibilis tartományban változhat. Szükséges, hogy a végső pH-érték ne legyen irritáló az emberi bőrre. Ezen követelmény megszegése nélkül a pH kiválasztható úgy, hogy az fokozza a prosztaglandin-E stabilitást és kívánt esetben beállítsa a konzisztenciát. Ezekkel az ismertetett tényezőkkel az előnyös pH-érték körülbelül 3,0-7,4. A legelőnyösebb pH-tartomány körülbelül 3,5-6,0.

A készítmény fennmaradó komponense a víz, amely előnyösen tisztított. A készítmény annak teljes tömegére számított körülbelül 50-90 % vizet tartalmaz, adott esetben a víz legalább egy része a pufferben van. A jelenlévő víz konkrét mennyisége nem alapvető jelentőségű, azonban beállítható a kívánt konzisztencia és/vagy más komponensek koncentrációja biztosítása érdekében.

Továbbá, ismert bőrön keresztüli penetrációfokozók is hozzáadhatók, kívánt esetben. A szóban forgó vegyületek közé tar-

tozik például a dimetil-szulfoxid (DMSO), a dimetil-acetamid (DMA), a 2-pirrolidon, az N,N-dietyl-m-toluamid (DEET), az 1-dodecil-azacikloheptán-2-on (Iarokaprám, Azone®, a Nelson Research bejegyzett védjegye), az N,N-dimetilformamid, az N-metil-2-pirrolidon, a kalcium-tioglikolát, az oxazolidinonok, az alkil-2-(N,N-diszubsztituált amino)-alkanoátok (például dodecil N,N-dimetilamino-izopropionát (DDAIP)), az N,N-diszubsztituált amino-alkanol-alkanoátok, a dioxolán-származékok, a laurokaprám-származékok, makrociklikus-fokozók, így például makrociklusos ketonok és ezek elegyei.

A készítményhez stabilizálószer, színezőanyagok, reológiai szerek, illatanyagok és tartósítószer adhatók olyan mértékig, hogy azok túlságosan ne korlátozzák a prosztaglandin-E₁ bőrpenetrációját vagy gátolják a kívánt félszilárd konzisztenciát. Amikor jelen vannak, az ilyen vegyületeket általában körülbelül 0,05-0,30 % mennyiségben adjuk hozzá. Megfelelő tartósítószer a metilparabének (metil PABA), a propilparabének (propil PABA) és a butilhidroxitoluol (BHT). A találmány szerinti készítmények kívánt esetben tartalmazhatnak kis mennyiségű, körülbelül 0,01-4 tömeg% helyi érzéstelenítőt. Tipikus érzéstelenítők a lidokain és a dibukain.

A találmány szerinti félszilárd gyógyászati készítmény megfelelő dózisformái a krémek, gélek és más ezekhez hasonló, ideértve nem korlátozóan azokat a készítményeket, amelyek bőrön keresztül tapasztokkal és hasonló kiserelésekkel való alkalmazásra megfelelőek.

A helyi adagolású készítményt a szeméremajkakra, a klitorisra és a vaginára felvisszük, és addig masszírozzuk,

amíg a teljesen felszívódik. A helyi adagolású készítmény körülbelül 0,1-10 g, előnyösen körülbelül 0,1-3 g mennyisége elegendő az értágító hatáshoz és a merevedési folyamat bekövetkezéséhez. A találmány alkalmazható az erotikus inger előnyével vagy anélkül. A készítmény ideális dózisának meghatározása minden egyes személy esetében a szakember, így például háziorvos vagy szex terapeuta feladata. Az adagolandó hatásos mennyiségét úgy választjuk meg, hogy az a nemi szervekhez fokozott véráramot idézzon elő, amely megállapítható szabad szemmel való vizsgálattal, vagina-fotoplethiszmográfiával, a vagina nedvesedésével vagy vérbőségével. Előnyös hatóanyag a proszttaglandin, a legelőnyösebb a proszttaglandin-E₁. Ezen kiválasztott hatóanyagok vagy más megfelelő hatóanyagok, így például fentolamin megfelelő dózisa szakember számára nyilvánvalók vagy a jelen találmány leírásának kitanításával kombinálva a szakirodalomból levezethető.

Bár a jelen találmányt az előnyös kiviteli alakok útján ismertettük, az itt ismertetett példák nem tekinthetők a találmány tárgyi körét korlátozónak, amely magában foglalja bármely értágító hatóanyag alkalmazását, amely alkalmas a helyi vagy szervezeti keringésbe a hatóanyag nyálkahártyán keresztül, bőrön keresztül, orron keresztül, szájüregi vagy végbélen keresztül adagolási módokkal való adagolásával történő felszívódásra.

A találmány számos más előnye nyilvánvalóvá válik annak a következő részletes leírásából, ezen belül a kapcsolódó példákból és igénypontokból.

1. példa

A megfelelő készítmények formulálása

Az I. számú készítményt az alábbiak szerint az I. számú formulálási eljárás (lásd alább, 1. táblázat) alkalmazásával állítjuk elő. Az A részt 0,4 rész proszttaglandin-E₁ (Alprostadi USP) körülbelül 5 rész etil-alkoholban való feloldásával állítjuk elő. Ezután körülbelül 5 rész etil-laurátot keverünk az alkohol-proszttaglandin-E₁ oldatba. A B részt pH=5,5 kémhatású víz-pufferoldat kiindulási anyagból állítjuk elő. A víz-pufferoldatot tisztított vízhez elegendő mennyiségű kálium-foszfát monohidrát hozzáadásával állítjuk elő úgy, hogy 0,1 M oldatot kapjunk. A víz-pufferoldatot körülbelül 0,05 M végkoncentrációra hígítjuk és egy erős bázis oldattal (1 N nátrium-hidroxid) és egy erős savval (1 N foszforsav) pH=5,5 kémhatásra állítjuk be. Körülbelül 5 rész propilén-glikolt adunk a víz-pufferoldathoz, és a körülbelül 1 rész poliakrilsav polimert diszpergáljuk a propilén-glikol-víz pufferoldatban. Az A és B részeket elegyítjük és homogenizátor alkalmazásával homogenizáljuk. Az alábbi 1. táblázat az összetevők és arányaik felsorolását tartalmazza. A keletkező készítmény kenhető, félszilárd anyag, amely alkalmas a bőrre és a nyálkamembránokra való felvitelre hordozó eszközök, így például tapaszok és ragasztócsíkok szükségessége nélkül. A készítmény megjelenésében is homogén és a szételegyedésnek is ellenáll. A II-V formulálási eljárásokon alapuló készítményeket azonos eljárás alkalmazásával állítjuk elő. A IV számú készítmény a jelenleg előnyös kiviteli alak.

1. táblázat

	I. formulálási eljárás	II. formulálási eljárás	III. formulálási eljárás	IV. formulálási eljárás	V. formulálási eljárás
Összetevő	(tömeg%)				
Noveon AA-1	1	1	1	1	
Etanol	5	5		5	5
Propilénglikol	5	5	5		
Etil-laurát	5	5		5	5
70 % szorbitol		5			
Glicerín			5		
DDAIP				5	
Szezámolaj			5		
Squalén			5		
Szentjános-kenyér gumi					3
Szacharóz-sztearát					0,5
0,005 M-os puffer, pH=5,5	78,85	73,85	73,85	73,85	86,1
1 M-os NaOH	4,75	4,75	4,75	4,75	
Prosztaglandin-E ₁	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4

2. példa

Különböző készírelések *in vitro* penetrációjá

Az 1. táblázatban ismerttetett formulálási eljárások szerint előállított készítmények proszttaglandin-E₁ biztosítására való relatív képességét a bőrnek és a nyálkamembránoknak megfelelő, két *in vitro* modellben vizsgáltuk: levetett kígyóbőrön és

juh vagina membránon. Az eredményeket az 1-3. ábrák ismertetik.

A készítményeket a bőr-penetráció szempontjából a levetett kígyóbőr modell gát alkalmazásával vizsgáljuk. Levetett kígyóbőrt az Animal Care Unit (University of Kansas) szervezettől szereztünk be. A fej és farok részek eltávolításával a bőrt véletlenszerűen teszt csoportokba osztottuk, majd beáztatással hidratáltuk.

A készítmények 1. táblázatban felsorolt mintáit módosított Franz-típusú diffúziós cellák alkalmazásával vizsgáljuk (felülete: $1,8 \text{ cm}^2$). Közelebbről, a bőr darabokat kisméretű mágneskeverővel felszerelt és izotón pufferrel feltöltött vertikális diffúziós cella szerelvény receptor cellájának tetejére rakjuk. A bőr-részlet tetejére egy zárványt, majd egy donor cellát helyezünk. A két cellát azután összeillesztjük. A kiszerezések ismert mennyiségeit visszük fel kisméretű befedett ampulla aljára (tömegük: körülbelül 5 gramm), amely pontosan illeszkedik a donor cellára az egyenletes eloszlás biztosítása érdekében. Az ampullákat a donor cellában a bőrre helyezzük. Az összetevők párolgásának csökkentése érdekében a donor cellát és az ampullát vízálló ragasztószalaggal kíméletesen összeillesztjük. A cellákat kevert vízfürdőbe helyezzük, amelyet 37°C hőmérsékleten tartunk. A mintákat minden egyes órában 4 óráig kivesszük a cellákból, és a prosztoglandin- E_1 koncentrációját elemezzük a penetráció mennyiségét jelző koncentrációváltozásokkal. Az ugyanarról a kígyóról származó több bőrminta vizsgálata által eredményezett adatokat átlagoljuk.

A levetett kígyóbőr a hatóanyag penetráció értékelésében való alkalmazásának ismertetésére lásd a 4 771 004 számú amerikai egyesült államokbeli szabadalmi leírást (Higuchi), amelyre a jelen leírásban tartalmának szükséges mértékéig referenciaként hivatkozunk.

A penetrációs vizsgálat eredményeit az 1. ábrán, és az alábbi, 2. táblázatban ismertetjük. Az I, II és III formulálási eljárások alapján előállított készítményekből a prosztoglandin-E₁ gyorsan, viszonylag késleltetett sebességgel 4 óráig penetrálódik. Ezzel szemben viszonylag kis mértékű penetráció tapasztalható a IV és V formulálási eljárásokon alapuló készítmények alkalmazásával.

2. táblázat

A prosztoglandin-E₁ átlagos kumulált mennyisége ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

Óra	I. formulálási eljárás	II. formulálási eljárás	III. formulálási eljárás	IV. formulálási eljárás	V. formulálási eljárás
1.	5,00	2,89	1,58	3,55	0,39
2.	8,42	6,32	2,11	8,42	0,92
3.	12,37	11,58	2,11	16,58	2,11
4.	18,66	17,11	1,58	23,82	4,21

3. példa

A koncentráció hatása az *in vitro* penetrációra

A prosztoglandin-E₁ koncentrációjának hatását a permeációra csíkokra vágott levetett kígyóbőr alkalmazásával vizsgáltuk. A csíkokra vágott, levetett kígyóbőrt egy ragasztószalag (gyártó: Minnesota Mining and Manufacturing Co., St. Paul, MN) 3-5 alkalommal történő felvitelével és eltávolításával

preparáljuk a leveletett kígyóbőr külső lehámlott rétegének eltávolításával. A vizsgált készítményeket az 1. példában ismertetett eljárással állítjuk elő, és azok proszttaglandin-E₁-et 0,05 %, 0,1 % vagy 0,2 % (rész) végső koncentrációban; 5 rész etanol, körülbelül 5 rész propilénglikol; körülbelül 5 rész etil-laurátot; körülbelül 1 rész poliakrilsav polimert; körülbelül 4,75 rész 1 M NaOH-t, és a 100 részhez szükséges mennyiségű, (körülbelül pH=5,5) 0,005 M-os foszfátpuffert tartalmaznak.

A penetrációs vizsgálatokat a 2. példában ismertetett eljárással hajtuk végre. Az eredményeket a 2. ábrán és az alábbi, 3. táblázatban ismertetjük. A magasabb proszttaglandin-E₁ koncentrációk mind gyorsabb permeációt, mind nagyobb eljuttatott mennyiséget eredményeznek.

3. táblázat

Proszttaglandin-E₁ Kumulált koncentrációk ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

Óra	0,05 % prosztaglandin-E ₁ (üres négyzetek)	0,1 % proszttaglandin-E ₁ (kitöltött háromszögek)	0,2 % prosztaglandin-E ₁ (kitöltött négyzetek)
1.	25	33,75	41
2.	40	65	81
3.	50	85	118
4.	58,75	102,5	143

4. példa

A permeáció összehasonlítása két modell membrán rendszerben

A találmány szerinti helyi adagolású készítményben a proszttaglandin-E, permeációját a 3. példa szerinti csíkokra vágott, levetett kígyóbőr és a juh vagina membrán *in vitro* rendszer alkalmazásával hasonlítjuk össze. Az alkalmazott helyi adagolású készítmény a 3. példa szerinti, 0,2 % koncentrációjú proszttaglandin-E, készítmény.

A juh vaginákat a helyi vágóhídról szerezzük be. A frissen kimetszett szervet lehűtjük és azonnal felhasználjuk. A kimetszés után a vagina külső falát óvatosan elválasztjuk minden hozzá tapadó szövetől, ügyelve arra, hogy ne okozzunk károsodást. A vaginát hosszában (vertikálisan) felvágjuk [lásd: Kabadi, M. B. és Chien, Y. W., Intravaginal controlled administration of Flurogestone acetate. II: Development of an *in vitro* system for studying the intravaginal release and permeation of Flurogestoe acetate, J. Pharm. Sci., 73, 1464-1468 (1984.) szakirodalmi hivatkozást]. A vagina nyálkahártyát elválasztjuk a vagina fal belső felétől, nanotisztaságú vízbe áztatjuk, megfelelően méretezett darabokra vágjuk, és a 2. példában ismertetett módosított Franz-típusú diffúziós cellák alkalmazásával elhelyezzük.

A penetrációs vizsgálatokat a 2. példában ismertetett eljárással hajtjuk végre. Az eredményeket a 3. ábra és az alábbi, 4. táblázat ismerteti. A csíkokra vágott levetett kígyóbőrben mért penetráció összehasonlítható a juh vagina membránban mérttel az első két órában, és 3 óránál attól kis mértékben eltér.

4. táblázat

A proszttaglandin-E₁ átlagos kumulált mennyisége ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

Óra	Levetett kígyóbőr (I. membrán)	Juh vagina membrán (II. membrán)
1.	11,67	8,33
2.	30,00	32,92
3.	50,00	60,00
4.	55,83	85,42

5. példa

Szexuális zavaroktól szenvedő nőknél végzett klinikai vizsgálatok

Ezt a vizsgálatot azért végeztük, hogy a placebo és három dózis helyi adagolású proszttaglandin-E₁ krém (az 1. példa szerinti I formulálási eljárás alapján, 0,05 %, 0,1 % vagy 0,2% proszttaglandin-E₁ tartalmú készítmények) hatásosságát és biztonságát női szexuális rendellenességekben szenvedő személyekben ellenőrzött laboratóriumi körülmények között értékeljük. A hatásosságot vizuális szexuális ingerlés (VSS) során vaginafotoplethiszmográfiás eljárással (Geer Gauge) mérjük és kvantitatív kérdőívek és naplók alkalmazásával értékeljük. A menopauza (klimax) előtti alanyokat azzal a feltételezéssel vesszük fel, hogy belső fiziológiai válaszreakciójuk nagysága nagyobb, mint a menopauza utáni alanyoké és ezáltal fokozzák a farmakológiai hatások mérésének valószínűségét. A vizsgálatban helyi alkalmazású proszttaglandin-E₁ krém három dózisá-

nak biztonságát mérjük szexuális zavarban szenvedő nőkben. A vizsgálat a helyi adagolású proszttaglandin-E, krém három dózisának a vagina-véráramra és a kiválasztott hüvelyváladék mennyiségére és az érzések javítására finomítására gyakorolt hatásosságát is felméri.

A vizsgálat egyközpontú, egy kontrollal végzett, növekvő dózisú, placebo által ellenőrzött pilot vizsgálat a helyi adagolású alkalmazású proszttaglandin-E, krém három dózisának fiziológiás hatásának, hatásosságának és biztonságának a felmérésére FSD-ben szenvedő nőkben. Összesen 8 vizsgálati alanyt vonunk be a vizsgálatba. A vizsgálat a dózis-válaszreakció jellemzőket és a proszttaglandin-E, krém biztonságosságát és hatásosságát a fiziológiás válaszhatás útján és az alanyok fiziológiás válaszreakciói jelei, tünetei és érzékelése tekintetében méri.

A tájékoztatott személy hozzájárulási nyilatkozatának aláírása után a szűréskor (első vizsgálat) a vizsgálati alanyokat adaptációs szakasznak vetjük alá a szexuális válaszhatást felmérő laboratóriumban. Ennek a szakasznak a célja annak lehetővé tétele a vizsgált személy számára, hogy otthonosan és kényelmesen érezze magát azon eljárások során, amelyeket a következő vizsgálatok alkalmával elvégzünk. Teljes orvosi kórtörténetet veszünk fel (ezen belül szexuális aktivitás kérdőívet és a "Brief Index of Sexual Function for Women" dokumentumot [BISF-W; Taylor, J. F. és munkatársai, Self-report assessment of female sexual function: psychometric evaluation of the Brief Index of Sexual Functioning for Women. Arch Sexual Behaviour: 23, 627-543 (1994.)] A kezelt személy által szedett minden gyó-

gyászati készítményt rögzítünk. Az alapvető biztonsági vizsgálatok közé ECG, fizikai vizsgálat (ezen belül medence vizsgálat), klinikai laboratóriumi vizsgálatok és az életfunkciók jeleinek vizsgálata tartozik. Azok a vizsgálati alanyok, akik kielégítették az összes szükséges feltételt és nem rendelkeztek egyetlen kizáró okkal sem, folytatták a vizsgálatot.

A vizsgálatához szükséges feltételek voltak, hogy nőnemű alanyok legalább 21 évesek és a tájékoztatott személy írásbeli hozzájárulási nyilatkozatát aláírják; legalább 6 hónapos időtartamban női szexuális zavar kórtörténetével rendelkeznek, (a rendellenességet úgy definiáljuk, mint a nő azon képességének károsodása, hogy hüvelyi nedvesedést vagy a közösüléshez szükséges vérbőséget tapasztaljon a kísérletek legalább 50 %-ában); menopauza előtti állapotban vannak; megfelelő fogamzásgátlót használnak (orális hormonális fogamzásgátló szerek, hormonális implantátumok vagy méhkürti elkötés); rendszeres menstruációval rendelkeznek (± 2 napos eltéréssel a tartományban megegyező és 25 és 31 nap közötti hosszúságú ciklusok); és az utolsó évben normális Pap-kenettel (méhnyaki kenet) rendelkeznek. Az "ASCUS, favor dysplasia" minősítésűek esetét kivéve az ASCUS Pap-pal rendelkező betegeket felvettük. Gyulladásos vagy gyulladásos változással rendelkező Pap-kenetekkel rendelkező személyeket klinikailag jelentős vaginitis hiányában felvettünk.

A következő állapotokban lévő, vagy a következő feltételeknek megfelelő állapotú vizsgálati alanyokat kizártuk a vizsgálatból: kezeletlen endokrin betegség által, például hypopituitarismus, hypothyroidizmus, diabetes mellitus által

okozott női szexuális zavar, pozitív szérum béta HCG vagy UPT eredmény; az előző 12 hónapon belül krónikus vagy komplikált húgyvezeték vagy vaginális fertőzés kórtörténete; az előző 12 hónapon belül medencegyulladásos betegség kórtörténete; az előző 12 hónapon belül nem a vaginális szárazságnak tulajdonítható dyspareunia kórtörténete; jelentős (közepes-súlyos) vagina károsodás; a medence vizsgálatkor jelenlévő közepes-súlyos vaginitis; méhnyaki dysplasia; jelentős cervicitis, amelyet a cervixből való nyákos-gennyos kiürülés jelez; klinikailag jelentős májbetegség bizonyítéka az előző 6 hónapon belül, amint azt az SGOT vagy SGPT a normális felső határánál 3-szor nagyobb értéke jelzi; klinikailag jelentős vesebetegség bizonyítéka az előző 6 hónapon belül, amint azt a 2,5 mg%-nál nagyobb szérum kreatinin bizonyítja; az előző 12 hónapon belül szívinfarktus kórtörténete; tüneti koszorú-artéria betegség, azaz angína pectoris; az utolsó 6 hónapon belül tüneti (orvosi vizsgálatot igénylő) alacsony vérnyomás; pszichózisok, ellenőrizetlen mániás depresszió, ellenőrizetlen depresszió; a gyógykezelésben vagy a krónikus terápia dózisaiban gyakori változásokat igénylő akut vagy krónikus betegség (változások a megelőző 2 hónapon belül vagy előre jelzett változtatás a következő 2 hónapban); az utolsó 6 hónapon belül jelentős központi idegrendszeri betegségek, azaz agyvérzés, gerincvelő sérülés, és így tovább; fejlesztés alatt álló hatóanyaggal vagy gyógyászati eszközzel kapcsolatos más vizsgálatban való részvétel a vizsgálatba való belépés előtti 30 nap alatt vagy a vizsgálat alatt tervezett vizsgálata való belépés; bármely olyan állapot, amely befolyásolná a kezelt személy képességét a tájékoztatott sze-

mély hozzájárulási nyilatkozatának aláírására, a vizsgálat instrukcióinak való megfelelésre vagy amely megzavarná a vizsgálati eredmények értelmezését; vagy bármely olyan állapot, amely a résztvevőt veszélybe sodorná, ha ő részt venne a szóban forgó vizsgálatban.

A második vizsgálatkor a vizsgálati alanyok egy kontrollal végzett intravaginális placebo dózist kaptak. A kezelt személyt a szexuális válaszreakció felmérő laboratóriumban vizuális szexuális inger érte. A Geer Gauge-t (vagina-fotoplethiszmográf) a gyártó utasításai szerint alkalmaztuk, és a vagina-fotoplethiszmográfiát folyamatosan a dózis adagolását megelőző 15 perctől a vizuális szexuális inger végéig, körülbelül a dózis adagolása után 60 percig rögzítjük. A készítmény biztonságosságát az életfunkciók mérésével és a hátrányos események előfordulásának követésével vizsgáljuk. A kezelt személyek külső nemi szervét, vagináját és méhnyakát vizsgáljuk. Kérdőíveket veszünk fel.

A harmadik vizsgálatkor a vizsgálati alanyok egy kontrollal végzett 0,5 mg PGE₁-t tartalmazó prosztaglandin-E₁ krém, a szeméremajkakra, a klitorisra és a vagina vulváris régiójára felvitt dózisát kapták. A második vizsgálat minden eljárását megismételtük. Ha a kezelt személy tolerálta ezt a dózist, akkor folytatta a következő vizsgálatot. Ha a kezelt személy nem tolerálta a klinikai vizsgálatban alkalmazott dózist, elbocsátottuk a vizsgálatból, de megfelelő utólagos orvosi kezelést kapott.

A negyedik vizsgálatkor a vizsgálati alanyok visszatértek a klinikára, és 1,0 mg PGE₁-t tartalmazó prosztaglandin-E₁ krém egy kontrollal végzett, a szeméremajkakra, a klitorisra és a

vagina vulgáris régiójára felvitt dózist kapták. A második vizsgálat minden eljárását megismételtük. Mint korábban, ha a kezelt személy tolerálta a dózist, folytatta a következő vizsgálatot. Ha a kezelt személy nem tolerálta a klinikai vizsgálatban alkalmazott dózist, elbocsátottuk a vizsgálatból, de megfelelő utólagos orvosi kezelést kapott.

Az ötödik vizsgálatkor a vizsgálati alanyok visszatértek a klinikára, és 2,0 mg PGE_1 -t tartalmazó prosztaglandin- E_1 krém egy kontrollal végzett, a szeméremajkakra, a klitorisra és a vagina vulgáris régiójára felvitt dózist kapták. A második vizsgálat minden eljárását megismételtük. Mint korábban, ha a kezelt személy tolerálta a dózist, folytatta a következő vizsgálatot. Ha a kezelt személy nem tolerálta a klinikai vizsgálatban alkalmazott dózist, elbocsátottuk a vizsgálatból, de megfelelő utólagos orvosi kezelést kapott.

A nyolc vizsgálati alany átlagos életkora $40,4 \pm 7,7$ év, átlagos testtömege $68,17 \pm 19,18$ kg és átlagos magassága $162,3 \pm 6,35$ cm. Közülük hat kaukázusi, egy színesbőrű és egy ázsiai. Mind a nyolc kezelt személy befejezte a vizsgálatot. Az eredmények a 4-14. táblázatokban és a 4-10. ábrákon szerepelnek.

A vagina véráram mérések, mint a fotoplethiszmográfiai mérések maximális változás értékei nem mutattak statisztikailag jelentős növekedést (lásd 4. ábra, 5. táblázat). Azonban nem volt tapasztalható csökkenés a kezelés során. A statisztikai jelentőség hiánya a magas bázis szintekkel hozható összefüggésbe.

5. táblázat

Vagina-véráram mérés; maximális amplitúdó változás a
fotoplethiszomográfia mérésben

(A placebo, a kezelés és a vizsgálati alanyon belüli placebo
hatására kiváltott változás középértékei)

	Placebo (2. vizsgálat)	PGE ₁ 0,05 % (3. vizsgálat)	PGE ₁ 0,1 % (4. vizsgálat)	PGE ₁ 0,2 % (5. vizsgálat)
	N=6	N=8	N=8	N=7
Középérték vizsgálatkor	10,00 ± 4,6*	8,50 ± 4,1	10,88 ± 4,6	5,57 ± 3,5
Változás a pla- cebo hatására		-1,50 ± 2,4** (p = 0,56)	0,50 ± 1,6 (p = 0,77)	-1,50 ± 2,4 (p = 0,56)

* Átlagos eltérés

** Átlagos hiba

A vizsgáló vizuális vizsgálata több jelentős növekedést tárt fel a helyi alkalmazású készítménnyel való kezeléssel összefüggő objektív tulajdonságok tekintetében, megfelelő elemzésekkel (6. táblázat), konkrétan, minden dózisszintnél bőrvörösség (erythema) növekedést és minden egyes vizsgálat két magasabb dózisánál a hüvelyváladék mennyiségének növekedését. Más elemzésekben (7., 8. táblázatok) a tapasztalt változások nem érték el a $p = 0,05$ szignifikancia kritériumot, kivéve a 0,05 % PGE₁ referenciaként való alkalmazásával a hüvelyváladék mennyiségének vizsgálatait.

6. táblázat

Vizuális vizsgálat; előkezelési és utókezelési eszközök minden egyes vizsgálatkor

	Placebo (2. vizsgálat)	PGE ₁ 0,05 % (3. vizsgálat)	PGE ₁ 0,1 % (4. vizsgálat)	PGE ₁ 0,2 % (5. vizsgálat)
	N=8	N=8	N=8	N=7
Bőrvörösség				
Pre	1,00±0**	1,00±0	1,13±0,35	1,00±0
Poszt	1,25±0,46	1,63±0,52	2,13±0,83	2,29±0,76
Pre-Poszt*	p=0,17	p=0,01	p=0,02	p=0,004
Vérbőség				
Pre	1,00±0	1,00±0	1,00±0	1,00±0
Poszt	1,13±0,35	1,50±0,53	1,25±0,46	1,29±0,49
Pre-Poszt	p=0,35	p=0,03	p=0,17	p=0,17
Hüvelyváladék				
Pre	1,38±0,52	1,88±0,64	1,63±0,52	1,50±0,53
Poszt	2,00±0,76	2,25±0,46	2,63±0,52	2,57±0,98
Pre-Poszt	p=0,05	p=0,08	p=0,001	p=0,005

* A változás az előkezeléstől az utókezelésig, a p-értékek párosított t-próbákon alapulnak.

** Átlagos eltérés

7. táblázat

Vizuális vizsgálat; placebo referenciaként alkalmazó személyekben az elő- és az utó-kezelések közötti változás középértékének összehasonlítása

	Placebo (2. vizsgálat) N=8	PGE, 0,05 % (3. vizsgálat) N=8	PGE, 0,1 % (4. vizsgálat) N=8	PGE, 0,2 % (5. vizsgálat) N=7
Bőrvörösség*	0,25±0,16***	0,63±0,18	1,00±0,33	1,29±0,29
Változás**		0,38±0,26 (p=0,20)	0,75±0,37 (p=0,08)	1,00±0,31 (p=0,018)
Megduzzadás	0,13±0,13	0,50±0,19	0,25±0,16	0,29±0,18
Változás		0,38±0,26 (p=0,20)	0,13±0,23 (0,60)	0,14±0,26 (0,60)
Hüvelyvuladék	0,63±0,26	0,38±0,18	1,00±0,19	1,14±0,26
Változás		-0,25±0,31 (p=0,45)	0,38±0,26 (p=0,20)	0,57±0,43 (0,23)

* A különbség középértéke az előkezelés és az utókezelés között, párosított t-próbák alkalmazásával.

** Az elő- és az utókezelés közötti változás középértéke minden egyes hatóanyag vizsgálatkor korigálva a placeboval való kezelés alatti változással.

*** Átlagos hiba.

8. táblázat

Vizuális vizsgálat; PGE, 0,05 %-ot referenciaként alkalmazó személyekben az elő- és az utó-kezelések közötti változás középértékének összehasonlítása

	PGE, 0,05 % (3. vizsgálat) N=8	PGE, 0,1 % (4. vizsgálat) N=8	PGE, 0,2 % (5. vizsgálat) N=7
Bőrvörösség*	0,63±0,18***	1,00±0,33	1,29±0,29
Változás**		0,38±0,32 (p=0,28)	0,71±0,029 (p=0,047)
Vérbőrség	0,50±0,19	0,25±0,16	0,29±0,18
Változás		-0,25±0,25	-0,14±0,14

	PGE ₁ 0,05 % (3. vizsgálat)	PGE ₁ 0,1 % (4. vizsgálat)	PGE ₁ 0,2 % (5. vizsgálat)
	N=8	N=8	N=7
		(p=0,35)	(p=0,36)
Hüvelyváladék	0,38±0,18	1,00±0,19	1,14±0,26
Változás		0,63±0,18 (p=0,011)	0,71±0,29 (p=0,047)

- * A különbség középértéke az előkezelés és az utókezelés között, párosított t-próbák alkalmazásával.
- ** Minden egyes hatóanyag vizsgálatkor az előkezelés és az utókezelés közötti változás középértéke korrigálva a PGE 0,05 %-val való kezelés alatti változásra.
- *** Átlagos hiba.

Ugyanúgy, mint a vagina-véráram vizsgálatoknál, a video vizsgálat kérdőívére adott válaszok magas bázis-válaszreakciókat mutatnak (például 9. táblázat). A válaszokban tapasztalható különbségek a PGE legalacsonyabb dózisa és a két magasabb dózisok között a 3. kérdés tekintetében (amely a nedvesedésre vonatkozott (11. táblázat) és a és a legmagasabb dózisszínél a vérbőség tekintetében (4. kérdés, 11. táblázat) szignifikánsak. A maximális válaszhatások diagramjai fokozott válaszreakciókat mutatnak minden egyes vizsgálati alanyban egyet kivéve (6. és 7. ábrák). A 2. kérdésre (szubjektív izgalom) és a 6. kérdésre (kellemes érzések) adott válaszok a $p = 0,05$ szignifikanciaszinthez közel vannak, ha a 0,05 % és a 0,2 % dózisszínket hasonlítjuk össze (11. táblázat, az 5. és 9. ábrákkal összehasonlítva).

9. táblázat

A video felmérés kérdőívének eredményei; a vizsgálatok középértékei

	2. kérdés	3. kérdés	4. kérdés	5. kérdés	6. kérdés	9. kérdés
Placebo (N=8)	4,13±1,6*	4,25±2,3	2,13±2,0	2,00±2,2	4,25±1,9	6,50±2,7
PGE ₁ 0,05 % (N=8)	2,25±1,9	2,25±1,7	1,38±2,2	2,00±2,3	2,75±2,1	7,50±1,5
PGE ₁ 0,1 % (N=8)	4,13±1,7	3,88±1,9	2,88±2,7	2,38±2,3	3,88±2,1	7,75±1,8
PGE ₁ 0,2 % (N=7)	4,57±1,7	4,43±2,5	3,71±2,4	3,29±1,8	5,00±1,9	8,00±2,2

* Átlagos eltérés

10. táblázat

A video felmérés kérdőívének eredményei; a placebo és a kezelés közötti különbségek vizsgált személyen belüli különbségek középértékei

	2. kérdés	3. kérdés	4. kérdés	5. kérdés	6. kérdés	9. kérdés
Placebo vs. PGE ₁ 0,05 % (N=8)	1,88±1,1* (p=0,13)	-2,00±1,2 (p=0,13)	-0,75±1,1 (p=0,52)	0±1,2 (p=1,0)	-1,50±1,3 (p=0,27)	1,00±0,62 (p=0,15)
Placebo vs. PGE ₁ 0,1 % (N=8)	0±0,8 (p=1,0)	-0,38±1,0 (p=0,73)	0,75±0,5 (p=0,20)	0,38±0,8 (p=0,64)	-0,38±1,0 (p=0,73)	1,25±1,0 (p=0,27)
Placebo vs. PGE ₁ 0,2 % (N=7)	0,29±0,4 (p=0,46)	0±0,5 (p=1,0)	1,57±1,0 (p=0,17)	1,14±0,5 (p=0,07)	0,57±0,5 (p=0,32)	1,00±1,0 (p=0,38)

* Standard hiba

11. táblázat

A video felmérés kérdőívének eredményei; a PGE₁ 0,05 % és a kezelés közötti vizsgált személyen belüli különbségek középértékei

	2. kérdés	3. kérdés	4. kérdés	5. kérdés	6. kérdés	9. kérdés
PGE ₁ 0,05 % vs. PGE ₁ 0,1 % (N=8)	1,88±0,8* (p=0,054)	1,63±0,7 (p=0,04)	1,50±1,0 (p=0,18)	0,38±0,7 (p=0,62)	1,13±0,8 (p=0,22)	0,25±0,6 (p=0,68)
PGE ₁ 0,05 % vs. PGE ₁ 0,2 % (N=7)	2,57±1,1 (p=0,06)	2,57±1,0 (p=0,04)	3,00±1,2 (p=0,04)	1,71±1,0 (p=0,14)	2,57±1,2 (p=0,08)	0,29±0,6 (p=0,65)

* Standard hiba

12. táblázat

Az életfunkciók vizsgálata; a belépés és elbocsátás középértékei minden egyes vizsgálatkor

	Placebo (2. vizsgálat) N=8	PGE ₁ 0,05 % (3. vizsgálat) N=8	PGE ₁ 0,1 % (4. vizsgálat) N=8	PGE ₁ 0,2 % (5. vizsgálat) N=7
Álló				
Szisztolés				
Belépő	108,8±11,5*	107,5±12,6	103,0±5,0	106,5±7,8
Kilépő	110,0±11,3	103,5±11,5	103,5±11,4	104,0±10,6
Diasztolés				
Belépő	70,8±5,8	70,8±6,9	69,5±7,2	71,0±5,1
Kilépő	72,3±6,5	66,0±7,3	68,8±4,4	68,6±4,1
Pulzus				

	Placebo (2. vizsgálat) N=8	PGE ₁ 0,05 % (3. vizsgálat) N=8	PGE ₁ 0,1 % (4. vizsgálat) N=8	PGE ₁ 0,2 % (5. vizsgálat) N=7
Belépő	74,0±5,1	75,0±7,3	70,5±5,7	77,3±8,6
Kilépő	72,3±4,3	69,8±5,5	69,8±4,2	73,4±8,0
Háton fekvő				
Szisztolés				
Belépő	110,5±8,5	108,8±6,0	110,5±11,4	107,8±10,8
Kilépő	105,5±6,7	102,5±11,2	106,8±9,9	108,6±10,8
Diasztolés				
Belépő	69,3±6,0	69,8±3,1	67,8±6,5	67,3±6,9
Kilépő	67,0±4,5	65,3±7,1	68,3±5,2	68,9±5,0
Pulzus				
Belépő	70,3±7,5	71,5±6,7	72,8±4,7	75,5±10,9
Kilépő	68,8±4,7	66,8±5,4	68,3±5,9	72,6±7,4

* Átlagos eltérés

13. táblázat

Az életfunkciók vizsgálata; az előkezelés és az utókezelés közötti vizsgált személyeken belüli különbségek középértékei minden egyes vizsgálatkor

	Placebo (2. vizsgálat) N=8	PGE ₁ 0,05 % (3. vizsgálat) N=8	PGE ₁ 0,1 % (4. vizsgálat) N=8	PGE ₁ 0,2 % (5. vizsgálat) N=7
Álló				
Szisztolés	1,25±3,0* (p=0,68)	-4,00±4,3 (p=0,39)	0,50±4,7 (p=0,92)	-4,57±4,2 (p=0,32)
Diasztolés	1,50±1,8 (p=0,42)	-4,75±3,5 (p=0,22)	-0,75±3,0 (p=0,81)	-3,71±2,3 (p=0,16)

	Placebo (2. vizsgálat) N=8	PGE ₁ 0,05 % (3. vizsgálat) N=8	PGE ₁ 0,1 % (4. vizsgálat) N=8	PGE ₁ 0,2 % (5. vizsgálat) N=7
Pulzus	-1,75±2,7 (p=0,54)	-5,25±2,7 (p=0,99)	-0,75±2,6 (p=0,78)	-5,71±2,7 (p=0,08)
Háton fekvő				
Szisztolés	-5,00±2,2 (p=0,055)	-6,25±2,9 (p=0,07)	-3,75±3,9 (p=0,37)	-0,57±4,0 (p=0,89)
Diasztolés	-2,25±1,2 (p=0,11)	-4,50±2,5 (p=0,11)	0,50±1,9 (p=0,80)	0,57±3,5 (p=0,88)
Pulzus	-1,50±3,7 (p=0,70)	-4,75±2,7 (p=0,12)	-4,50±2,2 (p=0,08)	-4,86±3,4 (p=0,20)

* Standard hiba

A minimális mellékhatások és az életfunkciók összehasonlításai (13. és 14. táblázatok) jelzik, hogy a gyógyszert a kezelt személyek jól tolerálják.

Szabadalmi Igénypontok

1. Helyi alkalmazású készítmény, amely a következőket tartalmazza: hatásos mennyiségű vazóaktív szer, egy polimer sűrítőszer, egy lipofil komponens, egy penetráció-fokozó szer, a következők közül kiválasztva: etanol, propilénglikol, glicerin, etil-laurát, izopropil-palmitát, izopropil-mirisztát, 1-dodecil-azacikloheptán-2-on, dioxolánok, makrociklusos ketonok, oxazolidonok, alkil-(2-N,N-diszubsztituált amino)-alkanoátok, (N,N-diszubsztituált amino)-alkanol-alkanoátok és ezek elegyei;

és egy pufferrendszer, amelyben a készítmény pH-ja 3,0-7,4.

2. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a polimer sűrítőszer egy poliakrilsav polimer.

3. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a polimer sűrítőszer poliszacharid gumi.

4. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a lipofil komponens az 1-8 szénatomos alifás alkoholok, a 2-30 szénatomos alifás észterek és ezek elegyei közül van kiválasztva.

5. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a lipofil komponens etanol.

6. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a lipofil komponens propilénglikol.

7. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a készítmény pH-ja 3,5-6,0.

8. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a vazóaktív szer a prosztaglandin- E_1 , a prosztaglandin- E_1 alkil-észterek, a fentolamin és ezek elegyei közül van kiválasztva.

9. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a vazóaktív szer prosztaglandin- E_1 .

10. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a vazóaktív szer a készítmény teljes tömegére számított 0,07-1 tömeg% mennyiségben van jelen.

11. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a vazóaktív szer prosztaglandin, amely a készítmény teljes tömegére számított 0,07-0,4 tömeg% mennyiségben van jelen.

12. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a vazóaktív szer prosztaglandin- E_1 , amely 0,5-6 mg mennyiségben van jelen.

13. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a penetráció-fokozó alkil-2-(N,N-diszubsztituált amino)-alkanoát.

14. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a penetráció-fokozó dodecil-N,N-dimetilamino-izopropionát (DDAIP).

15. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a penetráció-fokozó etanol.

16. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a penetráció-fokozó etil-laurát.

17. Az 1. igénypont szerinti készítmény, amelyben a penetráció-fokozó glicerín.

18. Helyi adagolásra alkalmas készítmény, amely a készítmény teljes tömegére számított 0,07-0,4 tömeg% prosztaglandin- E_1 -et, polimer sűrítőszert, egy lipofil komponenst, legalább egy etanol, propilénglikol, alkil-2-(N,N-diszubsztituált amino)-alkanoátok, (N,N-diszubsztituált amino)-alkanol-alkanoátok és ezek elegyei kiválasztott penetráció-fokozót, és egy pufferrendszert tartalmaz, amelyben a készítmény pH-ja 3,0-7,4.

19. A 18. igénypont szerinti készítmény, amely egy emulgeálószer is tartalmaz.

20. A 18. igénypont szerinti készítmény, amelyben a készítmény pH-ja 3,5-6,0.

21. Helyi adagolásra alkalmas készítmény, amely a következőket tartalmazza:

a) a készítmény teljes tömegére számított 0,07-0,4 tömeg% prosztaglandin- E_1 ;

b) a készítmény teljes tömegére számított 0,5-5 tömeg% megfelelő polimer;

c) a készítmény teljes tömegére számított 70-90 tömeg% puffer;

d) a készítmény teljes tömegére számított 0,5-15 tömeg% lipofil komponens;

e) egy penetráció-fokozó szer etanol, propilén-glikol, alkil-2-(N,N-diszubsztituált amino)-alkanoátok, (N,N-diszubsztituált amino)-alkanol-alkanoátok és ezek elegyei közül kiválasztva;

f) a készítmény teljes tömegére számított 50-90 tömeg% víz,

ahol a készítmény pH-ja 3,0-7,4.

22. A 21. igénypont szerinti készítmény, amelyben a készítmény pH-ja 3,5-6,0.

23. A 21. igénypont szerinti készítmény, amely a készítmény teljes tömegére számított 0,4-5 tömeg% mennyiségű emulgeálószer is tartalmaz.

24. Az 1-23. igénypontok bármelyike szerinti helyi alkalmazású készítmény alkalmazása bőrön keresztüli vagy nyálkahártyán keresztüli adagolású gyógyászati készítmény előállítására.

25. Az 1-23. igénypontok bármelyike szerinti helyi alkalmazású készítmény alkalmazása női szexuális izgalmi zavarok kezelésére szolgáló gyógyászati készítmény előállítására.

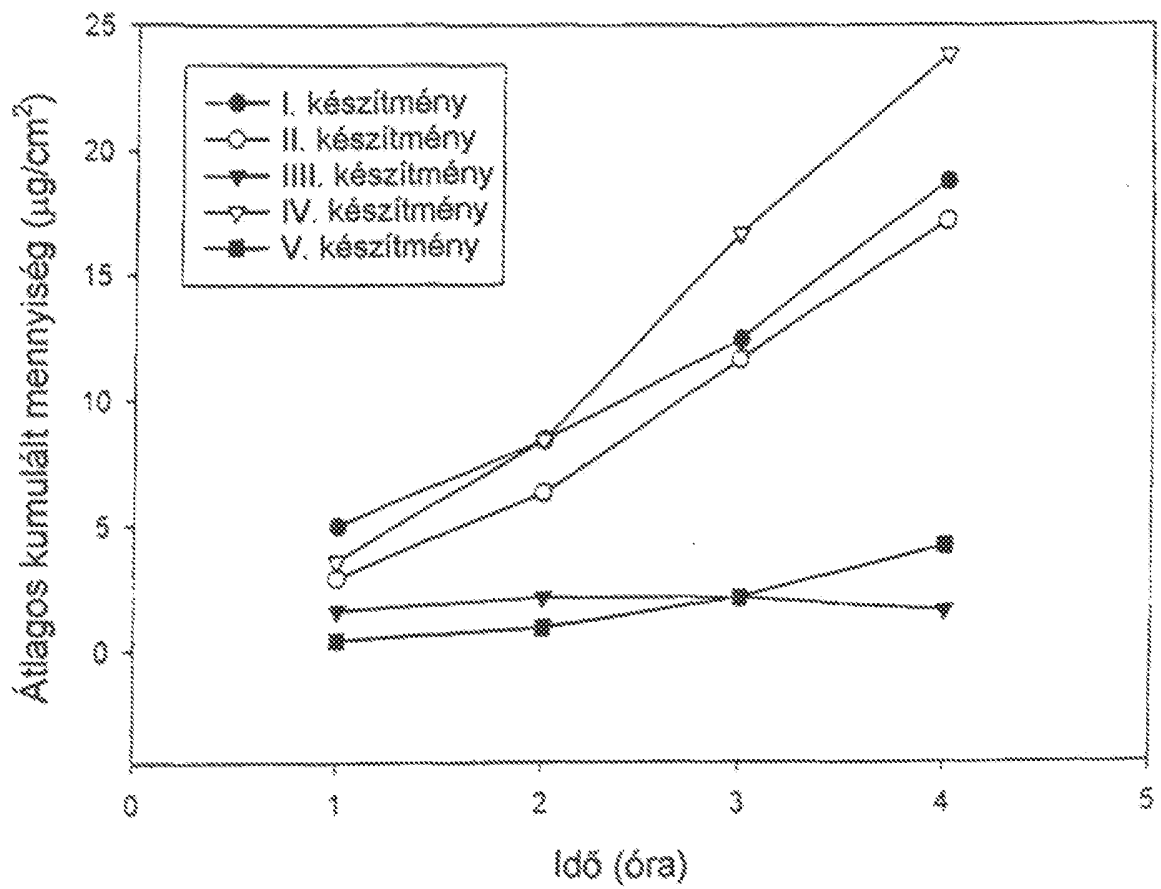
26. Az 1-23. igénypontok bármelyike szerinti helyi alkalmazású készítmény alkalmazása női szexuális izgalomfokozó gyógyászati készítmény előállítására.

27. Egy zárható tárolóból, prosztaglandin- E_1 -et tartalmazó, az 1-23. igénypontok bármelyike szerinti helyi adagolásra alkalmas készítményből és nők számára használati utasítást tartalmazó címkéből álló gyártási termék.

A meghatalmazott:

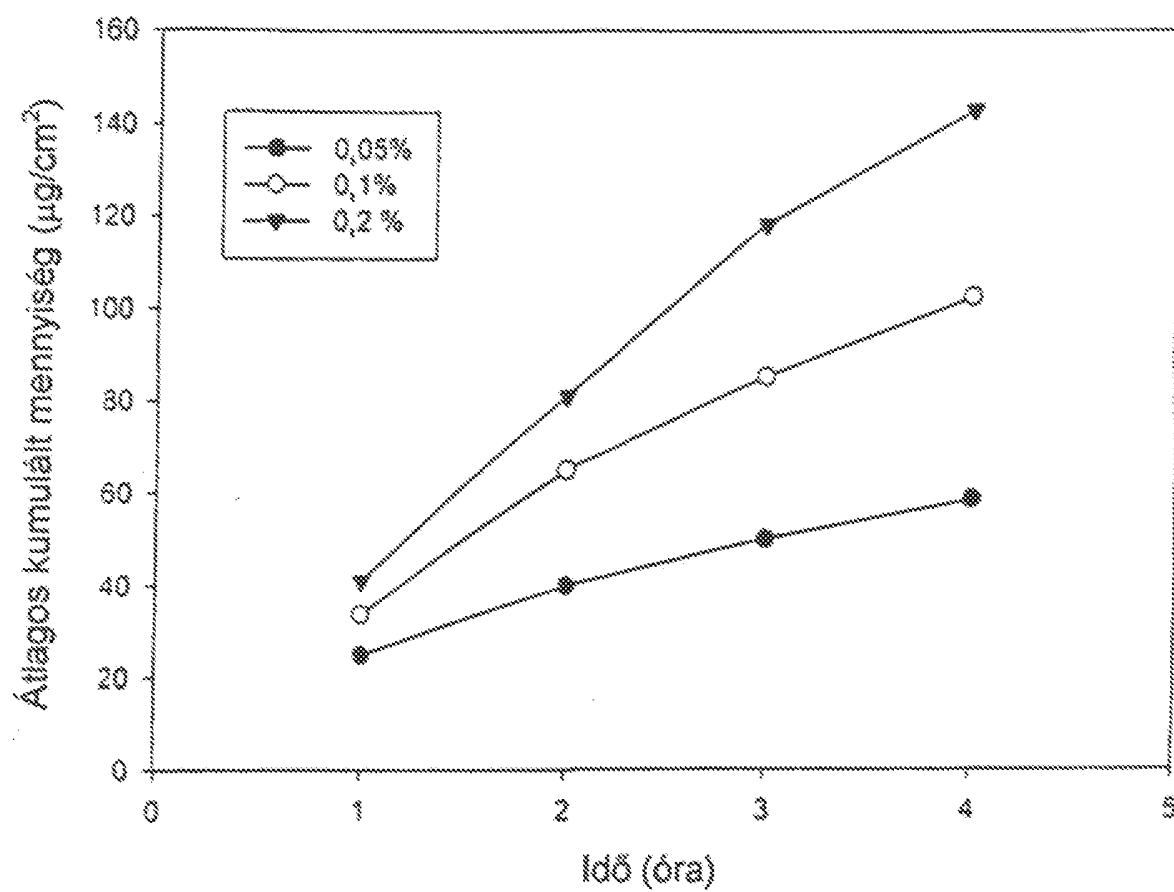
**Danubia Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft.**

dr. Molnár István
szabadalmi ügyvivőjelölt



MEGADÁS ALAPJÁUL
SZÜCSGÁLO VÁLTOZAT

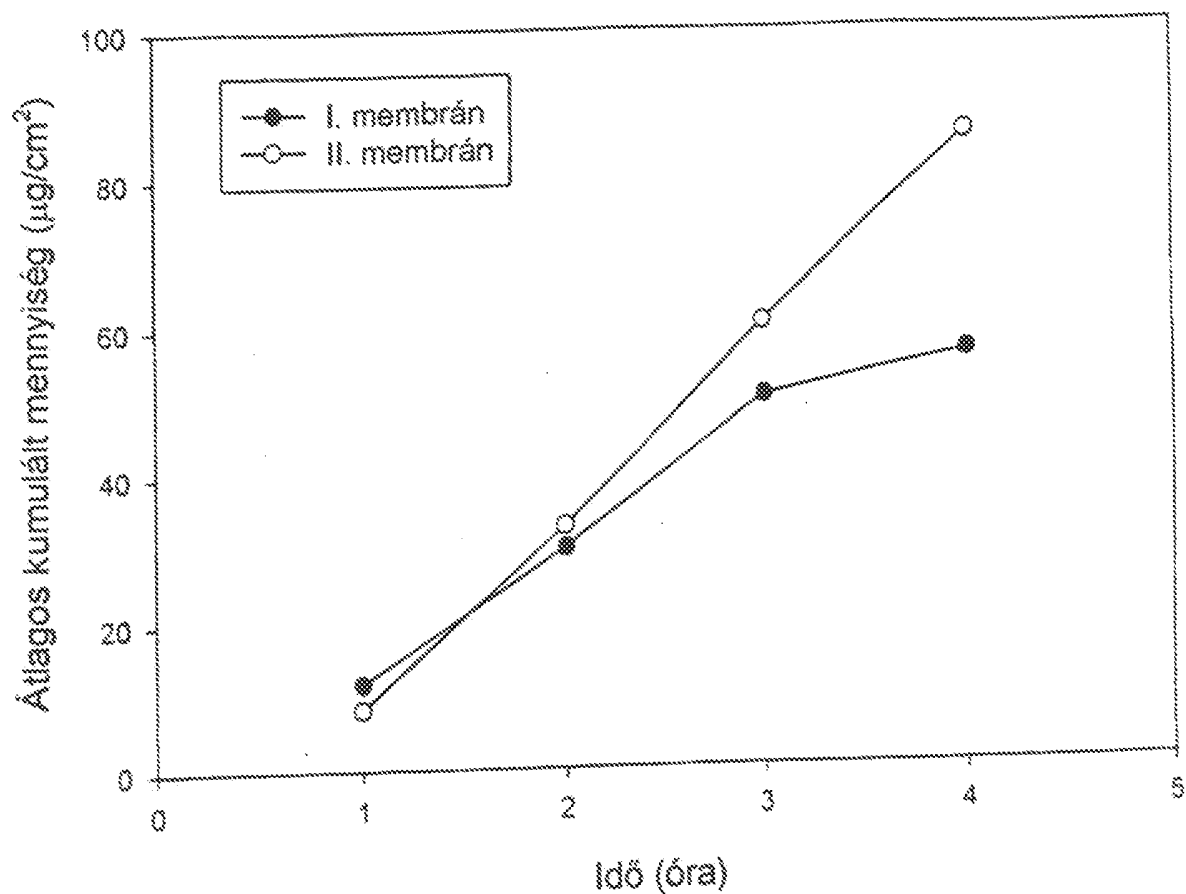
1. ábra



2. ábra

P0200067

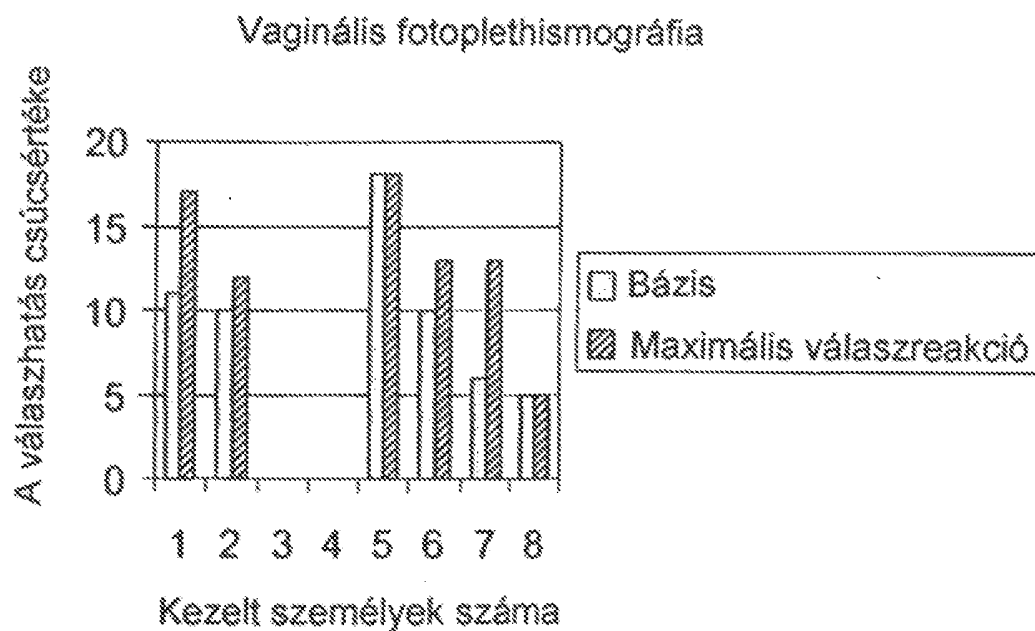
NYOMDAPÉLDÁNY



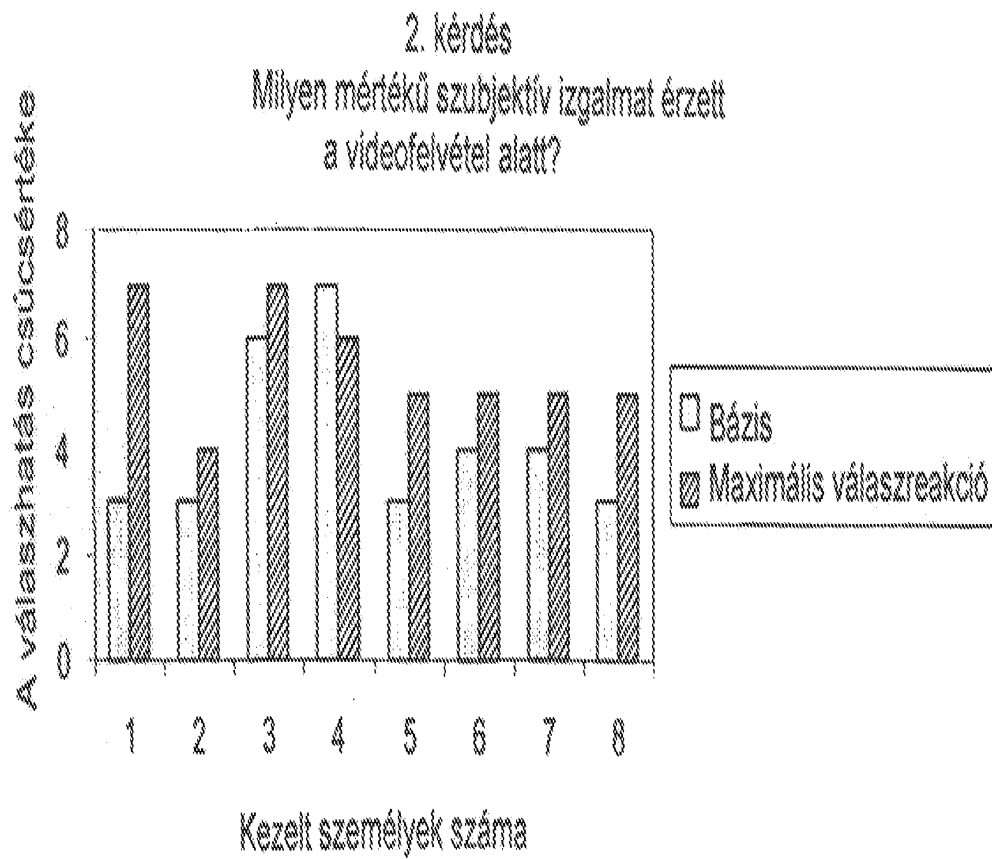
3. ábra

P0200067

NYOMDAPÉLDÁNY

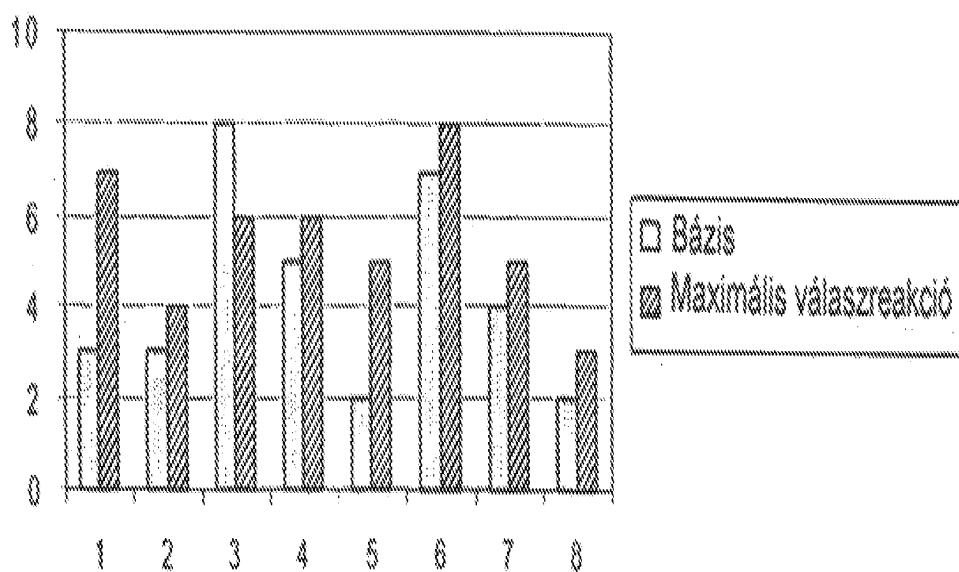


4. ábra



5. ábra

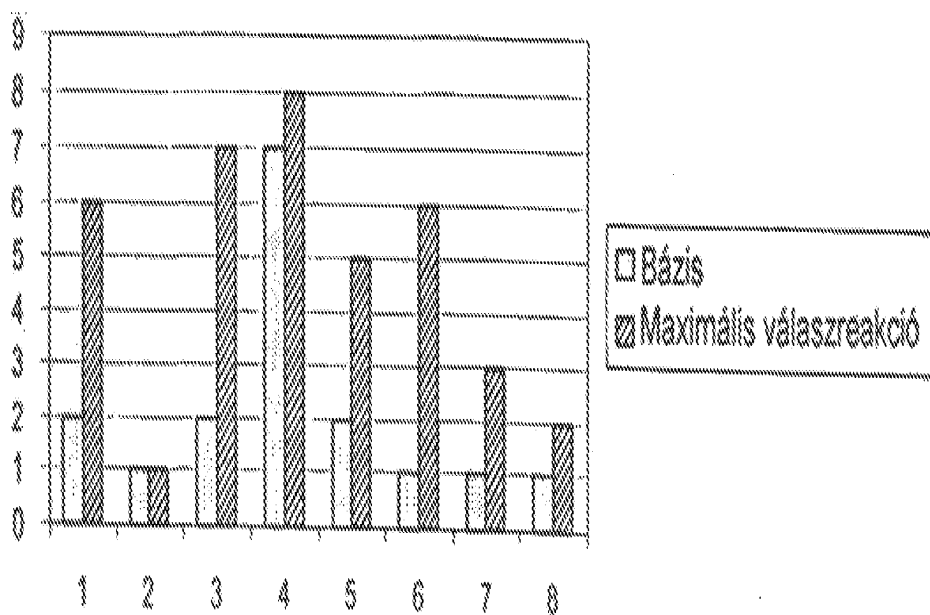
3. kérdés
Milyen mértékű nedvesedést tapasztalt
a videofelvétel alatt?



6. ábra

4020061

4. kérdés
Milyen mértékű vérbőséget érzett
a videofelvétel alatt?

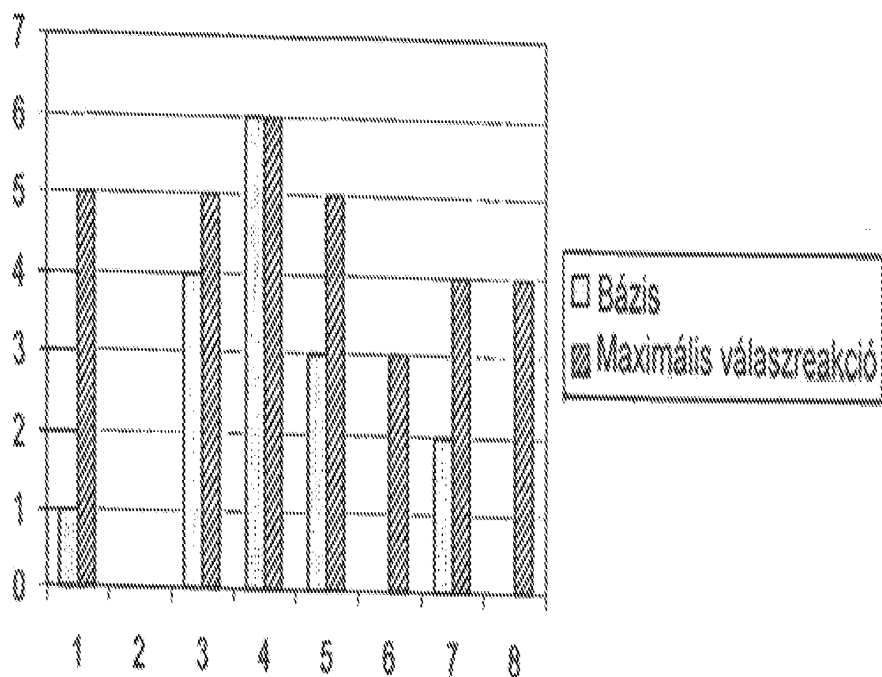


7. ábra

NYOMDAPÉLDÁNY

NYOMDAPÉLDÁNY

5. kérdés
Milyen mértékű vaginális bizsergést érzett
a videofelvétel alatt?



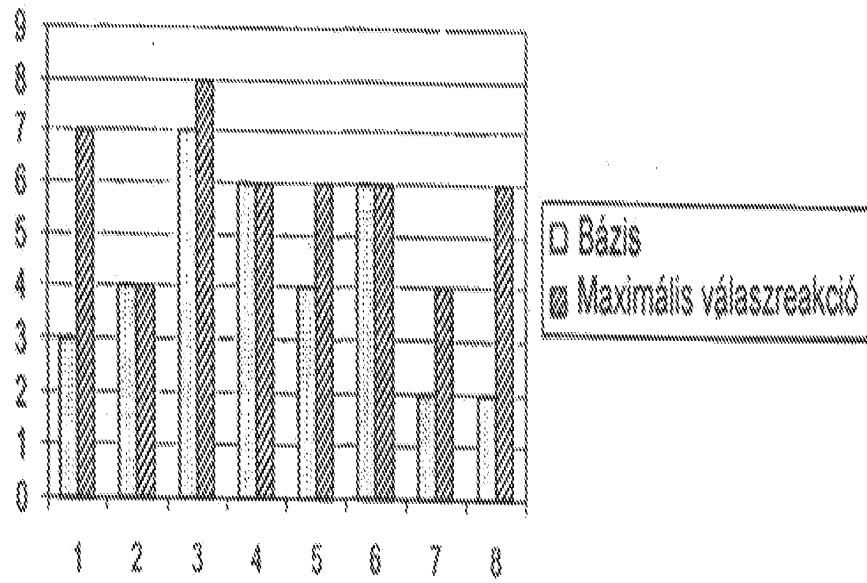
8. ábra

2020061

NYOMDAELJÁNY

2020061

6. kérdés
Mennyire találta élvezetesnek a video-
felvétellel bemutatottakat?



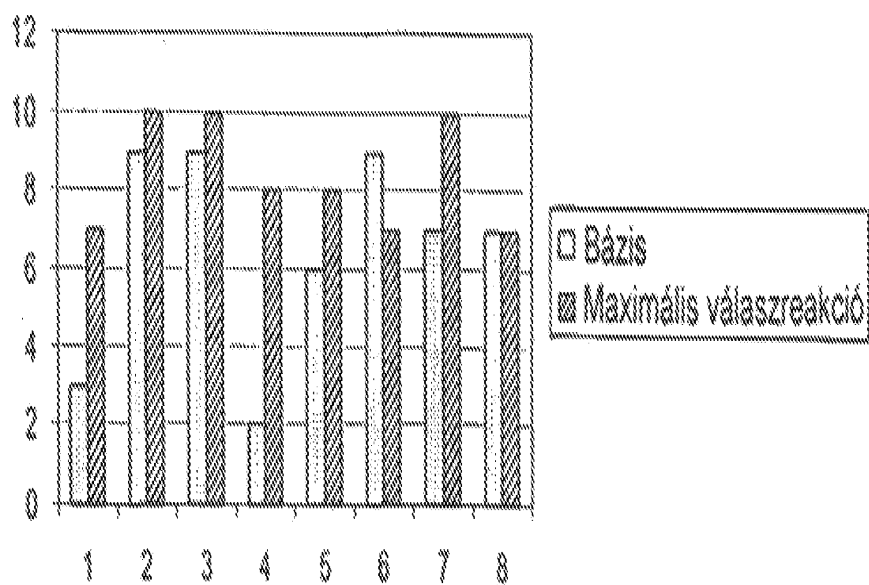
9. ábra

20200611

NYOMDAELJÁRÁS

20200611

9. kérdés
Mennyire találta pihentetőnek a video-
felvételen bemutatottakat?



10. ábra

0200067

0200067

0200067