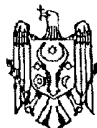




MD 1663 C2

REPUBLICA MOLDOVA



**(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale**

(11) 1663⁽¹³⁾ C2

(51) Int. Cl.⁷: A 61 K 31/135, 31/137, 31/22,
31/34, 31/415, 31/44,
31/47, 31/55;
A 61 P 15/10

(12)

BREVET DE INVENȚIE

(21) Nr. depozit: 98-0007 (22) Data depozit: 1996.04.26 (31) Nr.: 08/431145 (32) Data: 1995.04.28 (33) Țara: US (41) Data publicării cererii: 1999.07.31, BOPI 7/1999	(44) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului cu examinarea in fond: 2001.05.31, BOPI nr. 5/2001 (85) 1997.10.28 (86) PCT/US96/05816, 1996.04.26 (87) WO 96/33705; 1996.10.31
(71) Solicitant: ZONAGEN, INC., US (72) Inventator: LOWREY, Fred, US (73) Titular: ZONAGEN, INC., US (74) Reprezentant: GLAZUNOV Nicolai, MD	

**(54) Compoziție și metode pentru modularea reacției sexuale umane și
tratamentul impotenței**

(57) Rezumat:

1
Invenția se referă la medicină.
Esența invenției constă în aceea că *per os* se 5
administrează compoziție, conținând un vasodilatator,

2
în formă de tablete, prafuri și pastile cu o perioadă de
dezintegrare de până la 20 min.
Revendicări: 45

MD 1663 C2

MD 1663 C2

3

Descriere:

Invenția se referă la medicină, și anume la farmacologie.

Scopul invenției constă în crearea unor compoziții pentru administrarea agenților vasodilatatori în sistemul circulator sangvin uman pentru modularea reacției sexuale după necesitate.

5 Reacția sexuală atât la bărbați, cât și la femei este rezultatul unei interacțiuni complexe a unor factori psihologici, hormonal și a altor factori fiziologici. Un aspect important al reacției sexuale, comun pentru bărbați și femei, este reacția erectilă, care apare ca atare în urma interacțiunii sistemului nervos vegetativ, sistemului endocrin și sistemului circulator.

10 Absența reacției erectile este mult mai caracteristică pentru bărbați și se definește ca impotență. Impotența reprezintă incapacitatea bărbatului de a atinge sau a susține erecția penisului, suficientă pentru penetrarea vaginală și actul sexual. În tentativele de vindecare a impotenței s-au încercat numeroase modalități. Aceste modalități includ utilizarea protezelor implantate externe sau interne ale penisului [1]. În tratamentul impotenței au fost administrate variate compoziții medicamentoase și utilizate diverse metode de administrare a lor. De exemplu, se examinează tratamentul impotenței la bărbați prin administrare bucală sau *per os* a unor doze zilnice de 300-1500 unități internaționale (U.I.) de oxitocină sau zilnic în câteva prize a 150-250 U.I. de dezamino-oxitocină [2]. Administrarea bucală a 100 U.I. de trei ori pe zi pe o perioadă de 14 zile rezultă cu ameliorarea *impotentia erectionis* la 12 din 16 pacienți tratați.

15 Se mai sugerează posibilitatea administrării analogilor de nonapeptide și decapeptide ai hormonilor luteinizanți, care asigură secreția agoniștilor hormonal, ceea ce poate fi util pentru excitație sau ameliorarea reacției sexuale sau în terapia impotenței sau frigidității [3]. Se propun diverse căi de administrare a analogilor, inclusiv bucală, sublinguală, orală, parenterală (inclusiv administrarea subcutanată, intramusculară și intravenoasă), rectală, vaginală etc.

20 Se examinează, de asemenea, calea bucală și alte modalități de administrare a 19-androst-5-enelor-oxigenate pentru mediere endocrină a amplificării libido la ființele umane [4].

25 Sunt cunoscute, de asemenea, unele metode pentru tratamentul disfuncțiilor sexuale la mamifere utilizând derivatul biooxidabil de estrogen, care penetrează bariera sânge-creier [5]. Unul din scopurile preconizate ale invenției îl constituie tratamentul "impotenței psihologice" la bărbați. Rezultatele testării au relevat că compozițiile medicamentoase, utilizate în acest studiu, stimulau faza de excitație, intromisia și starea latentă a actului sexual la șobolani castrați.

30 Administrarea de preparate hormonale induce atât la femei, cât și la bărbați un șir de reacții adverse: dereglări ale ciclului menstrual, creșterea greutatei corporale, hipertricoză etc.

35 Într-un șir de publicații se propune utilizarea diferitelor vasodilatatoare pentru tratamentul impotenței la bărbați. Încercările de utilizare a vasodilatatoarelor pentru tratamentul impotenței au fost sugerate de faptul că un procent semnificativ de cazuri de impotență au un caracter vascular, adică sunt rezultatul insuficienței vasculare.

40 Se propune utilizarea unui unguent cu conținut de vasodilatator și agent-purtător pentru aplicare topică pe penisul bărbaților impotenți [6]. De asemenea, se descrie aplicarea acestui unguent în uretră utilizând o sondă, precum și schema în multiple etape de aplicare a vasodilatatorului pe pielea penisului. În plus, se propune extirparea chirurgicală a unei părți de membrană fibroasă, ce înconjoară corpul cavernos, prin care se facilitează penetrarea unguentului cu conținut de vasodilatator în corpul cavernos. Vasodilatatoarele propuse pentru utilizare includ papaverină, hidralazină, nitropusid de sodiu, fenoxibenzamină și fentolamină. Brevetul, însă, nu prezintă informație despre eficacitatea actuală a tratamentului propus sau caracterul răspunsului la acest tratament.

45 Se descrie, de asemenea, tratamentul impotenței masculine prin injectare directă a medicamentelor vasodilatatoare în corpul cavernos și în corpul spongios al penisului, utilizând o seringă și unul sau câteva ace hipodermice [7]. În particular, se propune injectarea intracavernoasă sau intraspongioasă a aminelor simpatomimetice, de exemplu, a hidroclorurii de nilidrină, a agenților adrenoblocatori, cum este hidroclorura de tolazolină, și a vasodilatatoarelor cu acțiune directă, cum este hidroclorura de izoxsuprină și alcoolul nicotinic.

50 S-a constatat că injectarea directă în corpul cavernos, utilizând un ac hipodermic, a unor remedii care relaxează musculatura netedă, cum este fenoxibenzamina, fentolamina, timoxamina, imipramina, verapamilul, papaverina și naftidofurilul, cauzează erecția [8]. În studiu se indică aceea că injectarea "dozei potrivite de fenoxibenzamină sau papaverină este urmată de erecție continuă timp de câteva ore". Injectarea altor remedii studiate inducea o erecție continuă de la circa 11 minute până la circa 6.5 ore.

55 Se atestă, de asemenea, că injectarea intracavernoasă a combinației de papaverină și fentolamină rezultă cu o erecție la bărbații suferinzi de impotență sexuală [9]. În mod similar, se relatează că injectarea intracavernoasă a hidroclorurii de papaverină și a mesilatului de fentolamină rezultă cu amplificarea abilității erectile la circa 84% pacienți, cărora li s-au injectat aceste remedii [10]. Însă, în acest studiu frecvența actelor sexuale nerealizate a

MD 1663 C2

4

constituit 57%, noduri fibroase se dezvoltau la 26% pacienți, la 30% pacienți s-au înregistrat valori anormale ale funcției ficatului și hematoame s-au constatat la 19% pacienți.

Se mai descrie, de asemenea, injectarea intracavernoasă a medicamentelor, utilizând ace hipodermice, pentru tratamentul impotenței sexuale [11].

5 Injectarea intracavernoasă poate fi utilă pentru inducerea erecției la bărbați impotenți, însă tehnica acestui tratament prezintă multiple dezavantaje. Deficiențele evidente includ dureri, riscul infecției, inconveniențe și interferențe cu spontaneitatea în timpul actului sexual. Priapismul (o erecție prelungită și dureroasă) poate deveni o problemă la utilizarea acestor metode de injectare [8]. O altă problemă, apărută în unele cazuri de injectare intracavernoasă, include formarea deteriorărilor fibroase ale penisului [12].

10 Fentolamina cu abilități potențiale de inducere a erecției la injectare intracavernoasă a fost de asemenea luată în calitate de obiect de studiu pentru administrare orală, pentru testarea efectelor ei la bărbații cu insuficiență erectilă nespecifică [13]. În acest studiu 16 pacienți ingestau sau placebo sau 50 mg de doză administrată oral de fentolamină. La 11 din 16 pacienți (inclusiv trei pacienți, tratați cu placebo) se constata tumescența penisului, ei deveneau mai sensibili la stimularea sexuală și erau în stare să asigure erecția, suficientă pentru penetrarea vaginală după o așteptare de circa 1.5 ore până la efectuarea actului sexual.

15 Se mai comunică că ingestarea iohimbinei rezultă cu ameliorarea subiectivă a abilității erectile la 38% bărbați impotenți tratați, însă numai 5% pacienți tratați au relatat despre satisfacție completă [14].

Se descrie, de asemenea, administrarea transmucoasă a diverselor vasodilatatoare, inclusiv a mesilatului de fentolamină, pentru modularea reacției sexuale umane [15].

20 Prezintă interes și metodele de administrare a medicamentelor cu activitate cardiovasculară sau renală sub formă de candelă (dropsuri), care facilitează semnificativ absorbția medicamentului prin țesuturile mucoase ale cavității bucale, faringelui și esofagului [16]. Acest brevet presupune că un număr vast de medicamente, administrate sub formă de candelă, pot ameliora funcția sistemului cardiovascular, incluzând medicamentele cu efect vasodilatator direct, conținând blocatori ai canalului de calciu, agenți b-adrenoblocatori, agenți ce blochează receptorii serotoninei, agenți ce blochează angorul pectoral, alte remedii antihipertensive, agenți cardiostimulatori și agenți care ameliorează funcția vasculară renală.

Se cunoaște, de asemenea, administrarea topică pe penis a izoxsuprinei și cofeinei, precum și a nitroglicerinei și cofeinei în îmbinare cu compoziții potrivite de purtător pentru tratamentul impotenței sexuale [17].

30 Cu toate că medicamentele examinate anterior, utile pentru tratamentul impotenței sexuale, au anumite avantaje, ele nu sunt lipsite de anumite dezavantaje, de exemplu: dureri, riscul infecției, inconveniențe și interferențe cu spontaneitatea actului sexual, priapism (erecție prelungită și dureroasă), diverse deteriorări, necesitatea unor doze multiple etc.

În acest domeniu persistă necesitatea unor remedii eficiente pentru modularea reacției sexuale umane și, în special, pentru amplificarea abilității erectile la persoanele de sex masculin, suferinde de impotență.

35 Problema pe care o rezolvă prezenta invenție este modificarea aspectelor circulatorii ale reacției erectile, după necesitate, cu utilizarea unor agenți vasoactivi, administrați în sistemul circulator în compoziții orale cu dizolvare rapidă.

În ideal, așa remedii trebuie să fie comode și simple în utilizare, nu trebuie să necesite o schemă constantă a regimului de dozare sau chiar doze multiple pentru obținerea unor rezultate dezirabile, trebuie să fie neinvazive și să asigure o capacitate predictabilă pentru lansarea funcției erectile după necesitate și ca răspuns la o stimulare sexuală normală.

40 Compozițiile perfecționate conform invenției pentru modularea reacției sexuale umane înlătură dezavantajele menționate mai sus prin aceea că se administrează un agent vasodilatator în sistemul circulator în cantitate eficientă pentru sporirea fluxului de sânge spre genitalii. Conform invenției, modularea reacției sexuale la bărbați și femei se asigură după necesitate prin administrarea orală a unei cantități eficiente de agent vasodilatator. Agenții vasodilatatori utilizați conform invenției includ grupa constituită din mesilat de fentolamină, hidroclorură de fentolamină, fenoxibenzamină, iohimbină, nitrați organici (de exemplu, nitroglicerină), timoxamină, imipramină, verapamil, izoxsuprină, naftildrofuril, tolazolină și papaverină, însă nu se limitează cu acestea. Agentul vasodilatator potrivit în acest caz este mesilatul de fentolamină. Formularea orală preferată în invenție

50 conține un agent vasodilatator în compoziția unei tablete cu dizolvare rapidă. Tabletele cu dizolvare rapidă potrivite au timpul de dezintegrare de la un minut până la circa 10 minute. Mai preferabile sunt tabletele ce se dizolvă rapid cu perioade de dezintegrare mai mici de un minut. Dozele orale potrivite de mesilat de fentolamină în compozițiile conform invenției constituie de la circa 5 mg până la circa 80 mg.

55 Invenția, de asemenea, este orientată spre crearea unei compoziții vasodilatatoare, ce conține în combinație un vasodilatator și o tabletă de mestecat.

MD 1663 C2

5

Invenția, în special, se referă la unele metode ameliorate de tratament al impotenței sexuale masculine prin administrarea unui agent vasodilatator în cantitate eficientă pentru sporirea fluxului de sânge spre penis, a cărui abilitate erectilă, după necesitate, se asigură prin administrarea orală a unui vasodilatator.

5 De preferință, cantitatea de agent vasodilatator conform invenției utilizat în practică pentru tratamentul impotenței masculine amplifică eficient abilitatea erectilă pe o perioadă de la circa un minut până la circa 60 minute, care urmează după administrarea agentului.

Invenția, de asemenea, este orientată, în special, spre crearea unor metode de modulare a fazei de excitație și a fazei-platou a răspunsului sexual feminin, după necesitate, prin administrarea orală a unei cantități eficiente de agent vasodilatator.

10 Metodele conform invenției sunt, de asemenea, utile în pregătirea pentru actul sexual prin abilitatea de a modula reacția sexuală atât la bărbați, cât și la femei.

15 Invenția, de asemenea, se referă la utilizarea remedii cu activitate vasodilatatoare pentru prepararea medicamentului pentru administrare orală în scopul modificării, după necesitate, a reacției sexuale umane și, în particular, a abilității erectile ca răspuns la stimularea sexuală. Remediile vasodilatatoare utile pentru prepararea medicamentului includ, însă nu se limitează cu acestea, mesilat de fentolamină, hidrocilorură de fentolamină, fenoxibenzamină, iohimbina, nitrați organici, timoxamină, imipramină, verapamil, izoxsuprină, naftildrofuril, tolazolină și papaverină.

Alte multiple avantaje ale invenției vor fi evidente din descrierea detaliată a invenției ce urmează, inclusiv din exemplele anexate și revendicări.

20 Reacția sexuală atât la bărbați, cât și la femei include o interacțiune complexă între constituențele endocrine, neurologice și psihologice, care au ca rezultat formarea unor anumite reacții psihologice și anatomice atât la bărbați, cât și la femei.

În prezența unor deosebiri evidente în reacția sexuală între bărbați și femei, există și un aspect comun al reacției sexuale - aceasta este reacția erectilă. Reacția erectilă atât la bărbați, cât și la femei este rezultatul hiperimiei sangvine a țesuturilor erectile ale organelor genitale ca răspuns la stimularea sexuală (fizică, psihologică sau ambele).

25 Rețeaua vasculară a țesutului erectil atât la bărbați, cât și la femei este similară. În particular, atât la bărbați, cât și la femei, circulația arterială spre țesuturile erectile ale organelor genitale derivă de la artera iliacă comună, care se ramifică de la aorta abdominală. Artera iliacă comună se ramifică în arterele iliace internă și externă. Artera pudică internă își are originea de la ramificația mai mică din cele două ramificații terminale ale trunchiului anterior al arterei iliace interne. La femei, artera pudică internă se ramifică în artera perineală superficială, care vascularizează *labia pudenda*. Artera pudică internă, de asemenea, se ramifică în artera bulbului, care vascularizează bulbul vestibulului și țesutul erectil al vaginului. Artera corpului cavernos, altă ramificație a arterei pudice interne, vascularizează corpul cavernos al clitorului. Încă o ramificație a arterei pudice interne - artera dorsală a clitorului, vascularizează suprafața dorsală a clitorului și se termină cu glandele și plăcile membranoase din jurul clitorului, ceea ce la bărbați corespunde prepuțului.

30 La bărbați artera pudică se ramifică în artera dorsală a penisului (care ca atare se ramifică în ramificația dreaptă și stângă) și artera corpului cavernos, toate aceste artere asigură vascularizarea corpului cavernos. Artera dorsală a penisului este similară arterei dorsale a clitorului la femei, iar artera corpului cavernos la bărbați este similară arterei cu aceeași denumire la femei.

35 Reacția erectilă masculină se reglează de către sistemul nervos vegetativ, care controlează fluxul de sânge spre penis prin interacțiunea nervilor periferici, asociați cu vasele arteriale din interiorul și din jurul corpului cavernos. În stare neexcitată sau neerectilă, arterele care vascularizează corpul cavernos sunt menținute într-o stare de constricție relativă, care limitează fluxul sângelui spre corpul cavernos. Însă, în stare de excitație, musculatura netedă asociată cu arterele se relaxează sub influența catecolaminelor și fluxul de sânge spre corpul cavernos se amplifică semnificativ, cauzând expansia și rigiditatea penisului. Este cunoscută ipoteza că contracția mușchiului neted deschide valvele prin care sângele poate curge din corpul cavernos în venele extracavernose [8]. În conformitate cu aceasta, la relaxarea musculaturii netede respective valvele se închid, diminuând fluxul venos din corpul cavernos. În cazul în care aceasta se însoțește de un flux arterial intensificat spre corpul cavernos, ultimul se umple cu sânge și se produce erecția.

40 Reacția sexuală preorgasmică la femei poate fi separată în faze distincte. Atât faza de excitație sexuală, cât și faza-platou, presupun dilatarea vaselor și congestia organelor genitale cu sânge arterial (vasocongestia) în mod similar cu reacția erectilă la bărbați.

45 Faza de excitație, a reacției sexuale la femei, se caracterizează prin vasocongestia pereților vaginului, ce duce la transsudarea secreției vaginale și a lubrifiantului vaginal. În continuare, treimea internă a cavității vaginale se dilată, iar colul și corpul uterin se ridică. Aceasta se însoțește de aplatizarea și ridicarea labelor mari

MD 1663 C2

6

și mărirea dimensiunii clitorului (Kolodny et al. Textbook of Sexual Medicine, Little and Brown, Boston, MA, 1979).

5 În reacția sexuală feminină faza de excitare este urmată de faza-platou, care se caracterizează printr-o vasocongestie proeminentă a treimii distale a vaginului, cauzând îngustarea orificiului vaginal și retracția corpului și glandelor clitorului contra simfizei pubice. Aceste reacții, de asemenea, sunt însoțite de o vasocongestie marcantă a labiei (Kolodny et al. Textbook of Sexual Medicine, Little and Brown, Boston, MA, 1979).

10 Aspectele vasocongestiei, specifice pentru reacția sexuală la femei, nu se limitează numai cu genitaliile. În spațiul areolar, de asemenea, are loc o congestie vasculară, uneori într-un așa grad încât aceasta maschează erecția anterioară a mamelonului, care de obicei însoțește faza de excitație.

15 Absența reacției erectile la bărbați în așa grad încât devine imposibilă penetrarea vaginală și actul sexual, se definește ca impotență sexuală. Impotența poate să apară din numeroase cauze, care pot fi clasificate în modul următor. Impotența determinată de unele procese în sistemul endocrin poate fi rezultatul unei insuficiențe primare a gonadelor, al unor dereglări progresive în diabetul zaharat, al hipotiroidismului, ca una din consecințele secundare ale adenomului hipofiziei, hipoandrogenismului idiopatic sau dobândit, hiperprolactinemiei și altor dereglări endocrine.

20 Afecțiunile cronice, cum este ciroza, insuficiența renală cronică, tumorile maligne și alte boli sistemice, de asemenea, pot fi cauza impotenței. Impotența neurogenă ce apare în sistemul nervos central poate fi cauzată de alterări în lobul temporal, determinate de traumă, epilepsie, neoplasme și lovituri, leziuni intramedulare spinale, paraplegie și alterări demielinizante. Cauzele neurogene ale impotenței apărute în sistemul nervos periferic includ neuropatiile somatice și vegetative, neoplasmele pelvine, granuloamele, traumele etc. Cauzele urologice ale impotenței includ prostatectomia totală, traume locale, neoplasme, boala Peyronie etc. În plus, așa cum s-a examinat anterior, un procent semnificativ de cazuri de impotență sexuală sunt de origine vasculogenă.

25 Cel puțin o jumătate din cazurile de impotență masculină pot avea un caracter psihogen, deoarece lipsește cauza organică evidentă pentru dereglare. Chiar și în cazul depistării unei cauze organice a impotenței factorii psihologici au un anumit rol în evoluția dereglărilor.

30 În practica invenției se poate utiliza un număr mare de agenți vasoactivi, care au demonstrat eficiență sistemică ca vasodilatatori. Remediile vasodilatatoare potrivite se clasifică în general ca antagoniști α -adrenergici, amine simpatomimetice și acei agenți, care asigură relaxarea directă a mușchiului neted vascular. Exemplele de antagoniști α -adrenergici includ hidroclorura de fentolamină, mesilatul de fentolamină, fenoxibenzamina, tolazolina, dibenamina, iohimbina etc. Mesilatul de fentolamină este agentul α -adrenergic vasodilatator preferat pentru utilizare în practica invenției. Un exemplu de amină simpatomimetică potrivită pentru utilizare în invenție este nilidrina, însă se asigură, de asemenea, și utilizarea altor amine simpatomimetice cu activitate vasodilatatoare.

35 Acidul nicotinic (sau alcoolul nicotinic) are o activitate vasodilatatoare directă, potrivită pentru utilizare în practica invenției. De asemenea, se examinează utilizarea papaverinei, relaxant nespecific al musculaturii netede, care posedă activitate vasodilatatoare și care poate fi utilizată în tratamentul impotenței prin injectări directe în corpul cavernos sau în stare pură sau în combinație cu alte medicamente, cum este fentolamina. Nitrații organici, cum este nitroglicerina și amilnitratul, posedă o activitate vasodilatatoare pronunțată prin abilitatea de a asigura relaxarea mușchiului neted vascular și, astfel, se examinează pentru utilizare conform invenției. Alte remedii vasoactive, utile în practica invenției, includ (dar nu se limitează cu acestea) timoxamina, imipramina, verapamilul, naftidofurilul și izoxsuprina.

40 Formulările, de asemenea, elimină necesitatea unei terapii de lungă durată prin utilizarea unei doze, ce asigură abilitatea erectilă crescândă rapid, după necesitate.

45 Conform invenției, agentul vasodilatator se administrează oral în compoziția tabletei cu dizolvare rapidă, în compoziția tabletei de mestecat cu dizolvare rapidă, în soluții, compoziții efervescente și alte formulări administrate oral care permit introducerea rapidă a substanței vasodilatatoare în sistemul circulator pentru a spori abilitatea erectilă într-o perioadă scurtă de timp (după necesitate) după administrarea unei singure doze de agent.

50 Rezultatul constă în aceea că compozițiile conform prezentei invenții sunt mai convenabile și ajută să se minimizeze orice efecte secundare, care se pot declanșa ca rezultat al administrării continue și zilnice a medicamentelor și acordă o mai mare spontaneitate în activitatea sexuală.

Exemplele ce urmează sunt prezentate pentru ilustrarea invenției, însă nu pentru restricția esenței invenției, care va fi expusă în revendicările anexate.

55 În exemplul 1 sunt descrise compoziții de agenți vasodilatatori pentru administrare orală. În exemplul 2 se descrie biosimilabilitatea mesilatului de fentolamină la administrare utilizând o compoziție orală ce se dizolvă rapid. În exemplul 3 se examinează efectul administrării compoziției cu mesilat de fentolamină ce se dizolvă

MD 1663 C2

7

rapid asupra abilității erectile masculine. În exemplul 4 sunt descriși alți agenți vasoactivi, potriviți pentru modularea reacției sexuale umane. În exemplul 5 se examinează modularea reacției erectile la femei.

Exemplul 1

- 5 Compoziții cu dizolvare rapidă pentru administrarea orală a agenților vasodilatatori

Invenția este orientată la crearea unor compoziții cu dizolvare rapidă pentru administrare orală pentru livrarea rapidă a agenților vasodilatatori în circulația sistemică, asigurând astfel declanșarea rapidă (după necesitate) a unei abilități erectile îmbunătățite ca răspuns la stimularea sexuală. Invenția asigură, de asemenea, crearea unor alte compoziții pentru amplificarea “după necesitate” a abilității erectile ca răspuns la stimularea sexuală, conținând tablete de mestecat, compoziții efervescente, soluții, pastile, comprimate, prafuri, soluții, suspensii, emulsii sau prafuri încapsulate în capsule de gelatină sau de alte tipuri.

Compoziția exemplară a tabletei cu dizolvare rapidă, care include mesilat de fentolamină, este prezentată în tabelul 1.

15

20

Tabelul 1

Ingredientele	mg/tabletă
Mesilat de fentolamină, USP	40
Dioxid de siliciu, NF	8
Acid stearic, NF	4
Lactoză, NF	212
Celuloză microcristalină, NF	120
Sodiu croscarmelos, NF	16
Masa totală a tabletei	400

Notă: USP - agent farmaceutic pur, conform Farmacopeii S.U.A.

NF - formă normală.

25 Ingredientele indicate în tabelul 1 (și compozițiile tabletelor prezentate în continuare) au fost măsurate exact, triturate fin și fuzionate minuțios până la formularea lor sub presiune în tablete cu masa totală de circa 400 mg. Alte metode de fuzionare și compoziții de tablete sunt cunoscute și evidente pentru persoanele cu experiență în acest domeniu. Caracteristicile fizice ale tabletei, preparate prin acest procedeu, includ duritatea medie de 10.7 Kp (duritatea după Knupp), grosimea medie de circa 0.20 Țoli și timpul mediu de dezintegrare de circa 0.71 minute.

30 Din tabelul 1 se relevă că dezintegratorul, sodiul croscarmelos, NF (furnizat de Ac-Di-Sol® de la FMC Corporation) s-a utilizat pentru accelerarea dizolvării tabletei, cu toate că pentru obținerea aceluiași efect se pot utiliza și alte dezintegratoare, de genul celor descrise în continuare.

35 Tabletele potrivite pentru utilizare conform invenției pot conține și alți excipienți farmaceutici, săruri farmaceutic acceptabile, purtători și alte substanțe bine cunoscute în acest domeniu. Se pot utiliza, de asemenea, agenți-tampon, agenți de aromatizare și umplutură inertă, de exemplu, lactoză, zaharoză, amidon de porumb; substanțe aglutinante, cum este guma arabică, amidonul de porumb sau gelatina. Ca agenți de dezintegrare se pot utiliza amidonul de cartof și acidul analgetic, precum și alte dezintegratoare comercializate, inclusiv sodiu amidonul glicolat Explotab®, Polypladone XL® crospovidone NF, amidon pregelatinizat NF Starch 1500®. De asemenea, se descriu și alte dezintegratoare și metode de măsurare a timpului de dezintegrare a tabletelor (Gissinger et al. A Comparative Evaluation of the Properties of Some Tablet Disintegrants. Drug Development and Industrial Pharmacy 6 (5), 1980, p. 511-536). Metoda de măsurare a perioadelor de dezintegrare a tabletelor se examinează, de asemenea, în European Pharmacopeia, 1980, care de asemenea este încorporată aici prin referință. Pentru utilizarea practică a invenției sunt potrivite perioadele de dezintegrare ce constituie mai puțin de 20 minute. Mai preferate sunt perioadele de dezintegrare de două minute sau mai puțin. Cel mai potrivit este timpul de dizolvare ce constituie valori sub un minut. Perioadele potrivite de dizolvare pot varia în funcție de proprietățile farmacocinetice ale agentului vasodilatator propriu-zis.

45 Compozițiile utilizate conform invenției pot varia până când compoziția își menține proprietatea de dizolvare rapidă și o bioasimilabilitate sporită a ingredientului sau ingredientelor active.

50 Se cunoaște și un alt exemplu de compoziție a tabletei ce se dezintegrează rapid (US 5298261). Se descrie o tabletă ce se dizolvă rapid cu conținut de substanță medicamentoasă și rețea matrice, care se usucă sub vid la o temperatură mai joasă decât cea a congelării complete a matricei, însă mai ridicată decât temperatura ei de

MD 1663 C2

8

descompunere. Rețeaua matrice descrisă conține, preponderent, gumă, hidrocarbură și substanță medicamentoasă. Exemplele de gume potrivite includ gumă arabică, guar, caraginan sau tragacant. Hidrocarburile preferate includ manitol, dextroză, zaharoză, lactoză, maltoză, maltodextrină sau sirop solid de porumb.

5 Se cunoaște, de asemenea, o altă compoziție cu dizolvare rapidă. Se descrie un purtător cu dizolvare rapidă, care conține un remediu, o structură scheletală internă hidrosolubilă de gel hidratabil sau un material spumant, de preferință de origine proteică (US 5079018).

10 Compozițiile menționate anterior sunt prezentate în calitate de exemplu, însă pentru specialiștii în domeniu sunt evidente și alte compoziții ce se dizolvă rapid.

Exemplul 2

Bioasimilabilitatea mesilatului de fentolamină ca compoziție cu dizolvare rapidă pentru administrare orală

15 S-au efectuat cercetări preliminare pentru compararea bioasimilabilității unei doze de 40 mg mesilat de fentolamină, administrate oral, sub formă de tabletă ce se dizolvă rapid, cu bioasimilabilitatea mesilatului de fentolamină, administrat oral, sub formă de tabletă solidă cu eliberare standard.

Tabletele cu dizolvare rapidă cu conținut de 40 mg mesilat de fentolamină au fost preparate conform descrierii tabelului 1. Tabletele solide cu eliberare standard cu conținut de 40 mg de mesilat de fentolamină au fost preparate în modul ce urmează:

20

25

Tabelul 2

Tabletă solidă cu eliberare standard

Ingrediente	mg/tabletă
Mesilat de fentolamină, USP	40
Dioxid de siliciu, NF	8
Acid stearic, NF	4
Fosfat dicalciu dibazic, USP	228
Celuloză microcristalină, NF	120
Masa totală a tabletei	400

30

Tabletele s-au formulat prin compresie directă. Caracteristicile fizice ale tabletelor, preparate conform tabelului 2, includ duritatea medie de 11.5 Kp, grosimea medie de 0.16 Țoli și timpul mediu de dezintegrare de circa 26.33 minute.

35 În cercetările preliminare o doză de 40 mg de fentolamină sau sub formă de tabletă cu dizolvare rapidă sau sub formă de tabletă solidă cu eliberare standard s-a administrat unui grup de voluntari.

De la fiecare din participanții la acest experiment s-au colectat cate 5 ml de sange pentru analiza individuală până la administrarea dozei și peste 0.25, 0.50, 0.75, 1.00, 1.5 și 2 ore după administrarea compoziției și nivelul de fentolamină în plasmă s-a determinat utilizând cromatografia gazoasă cu captor de electroni pentru detectare după cum urmează.

40

Fentolamina (CIBA GEIGY AG) și standardul intern BA 11038 (CIBA GEIGY AG) se extrag din plasma heparinizată umană alcalinizată cu 5% alcool izopropilic în toluen. Compușii care prezintă interes se extrag din stratul organic cu o soluție acidă (de exemplu, 0.05 M acid sulfonic), se alcalinizează din nou și se extrag cu 5% alcool izopropilic în toluen. Solventul organic se evaporă și extractele uscate se reconstituie cu hexan și se derivatizează cu heptafluorbutirilimidazol. Apoi extractele se spală și se reconstituie cu hexan. Extractele se analizează prin injectare în cromatograful gazos, echipat cu coloana capilară DB-5 cu un canal larg și captor electronic pentru detecție. Diapazonul liniar al concentrației de fentolamină, conform acestei metode, constituie 5-400 ng/ml, iar limita inferioară a cantității exacte constituie 5 ng/ml. Nivelurile de fentolamină se determină prin compararea cu curba standard, obținută la utilizarea concentrației cunoscute de fentolamină în soluția tratată, utilizand procedeul descris anterior.

45

MD 1663 C2

9

În tabelul 3 sunt prezentate concentrațiile de fentolamină în plasma voluntarilor cărora li s-a administrat doza de 40 mg mesilat de fentolamină în tabletă solidă cu eliberare standard, compoziția căreia este prezentată în tabelul 2, în diverse perioade după administrare.

Tabelul 3

5 Valori individuale și medii ale concentrațiilor de fentolamină în plasmă (ng/ml) după administrarea a 40 mg mesilat de fentolamină sub formă de tabletă solidă cu eliberare standard

Voluntari	0.25 ore	0.50 ore	0.75 ore	1.0 ore	1.50 ore	2.0 ore
1	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0
2	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	8.3
3	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0
Media	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.8
Deviația standard	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.8
Coefficientul de variație (%)	0	0	0	0	0	171
S.E.M.	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.8
Numărul celor examinați	3	3	3	3	3	3
Min.	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0
Max.	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	8.3

Din tabelul 3 se constată că nivelurile ce pot fi numărate de fentolamină se detectează numai la unul din trei voluntari testați și se detectează peste 2 ore după administrarea tabletei.

10 Însă din tabelul 4, care urmează în continuare, se relevă că atunci când aceleși voluntari li se administrau 40 mg mesilat de fentolamină sub formă de compoziție în tabletă cu dizolvare rapidă, prezentată în tabelul 1, în plasmă deja peste 0.25 ore după administrare se detectau niveluri ce pot fi numărate de fentolamină cu niveluri maxime de plasmă în intervalul dintre 0.5 ore și 0.75 ore după administrarea preparatului, în timp ce reducerea nivelurilor menționate anterior se constată în intervalul dintre 1.5 ore și 2.0 ore după administrare.

15

Tabelul 4

20 Valori individuale și medii ale concentrațiilor de fentolamină în plasmă (ng/ml) după administrarea a 40 mg mesilat de fentolamină sub formă de tabletă solidă cu dizolvare rapidă

Voluntari	0.25 ore	0.50 ore	0.75 ore	1.00 ore	1.50 ore	2.00 ore
1	14.0	22.6	17.9	13.7	6.2	<5.0
2	11.2	15.9	14.7	12.6	6.6	<5.0
3	13.7	13.2	10.3	9.9	7.2	<5.0
Media	13.0	17.2	14.3	12.1	6.7	0.0
Deviația standard	1.5	4.8	3.8	2.0	0.5	0.0
Coefficientul de variație (%)	11.5	27.9	26.6	16.5	7.8	0
S.E.M.	0.0	2.8	2.2	1.2	0.3	0.0
Numărul celor examinați	3	3	3	3	3	3
Min	11.2	13.2	10.3	9.9	6.2	<5.0
Max	14.0	22.6	17.9	13.7	7.2	<5.0

25 Având în vedere datele menționate anterior, care atestă că compoziția cu dizolvare rapidă de mesilat de fentolamină pentru administrare orală asigură o absorbire mai rapidă a mesilatului de fentolamină în fluxul sangvin, comparativ cu compozițiile orale cu eliberare standard, s-a efectuat un studiu extensiv al bioasimilabilității câtorva niveluri de doze de mesilat de fentolamină, administrate oral sub formă de compoziție ce se dizolvă rapid, descrisă anterior (40 mg mesilat de fentolamină). Compozițiile se preparau în modul următor:

30

Tabelul 5

Ingrediente	mg/tabletă
Mesilat de fentolamină, USP	20
Dioxid de silicon, NF	8
Acid stearic, NF	4
Lactoză, NF	232

MD 1663 C2

10

Celuloză microcristalină, NF	120
Sodiu croscarmelos, NF	16
Masa totală a tabletei	400

Tabelul 6

Ingrediente	mg/tabletă
Mesilat de fentolamină, USP	60
Dioxid de silicon, NF	8
Acid stearic, NF	4
Lactoză, NF	192
Celuloză microcristalină, NF	120
Sodiu croscarmelos, NF	16
Masa totală a tabletei	400

5 După fuzionarea tuturor ingredientelor tabletele se formulau prin metoda de presare directă. Caracteristicile fizice ale tabletelor preparate conform tabelelor 5 și 6 erau similare într-o măsură mare cu caracteristicile fizice ale tabletelor, preparate conform tabelului 1.

În acest studiu au fost selectate câteva persoane de sex masculin în baza fișei medicale și examenului obiectiv. Toți pacienții sufereau de impotență de etiologie organică cu durată de cel puțin 3-4 ani.

10 În acest studiu subiecții de sex masculin primeau una din compozițiile indicate anterior de mesilat de fentolamină în dozele menționate. De la fiecare pacient au fost colectați 5 ml de sânge până la administrarea dozei și peste 0.083, 0.125, 0.167, 0.250, 0.50, 0.750, 1.0, 1.5, 2.0, 4.0, 6.0 și 8 ore după administrarea dozei, iar nivelul de fentolamină în plasmă se măsura cum s-a descris anterior.

În tabelele 7, 8 și 9 sunt prezentate rezultatele acestui studiu.

15 În tabelul 7 sunt prezentate nivelurile de mesilat de fentolamină în plasmă după administrarea dozei de 20 mg de medicament în tabletă orală ce se dizolvă rapid, cu compoziția prezentată în tabelul 5.

Tabelul 7

Concentrațiile individuale și medii în plasmă (ng/ml) pentru tableta de mesilat de fentolamină (20 mg) cu dizolvare rapidă

Voluntari	0.000 ore	0.083 ore	0.125 ore	0.167 ore	0.250 ore	0.500 ore	0.750 ore	1.000 ore	1.500 ore	2.000 ore	4.000 ore	6.000 ore	8.000 ore
1	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	6.7	9.6	11.4	7.8	6.2	<5.0	<5.0	<5.0
2	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	8.1	6.0	<5.0	5.9	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0
3	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	9.0	9.1	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0
4	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	7.7	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0
5	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	8.2	6.6	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0
6	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	7.1	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0
7	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	10.3	16.7	10.9	7.2	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0
Medie	0.0	0.0	0.0	0.0	2.6	5.4	5.1	4.0	4.1	0.9	0.0	0.0	0.0
Deviația standard	0.0	0.0	0.0	0.0	4.6	6.1	5.0	5.1	3.9	2.3	0.0	0.0	0.0
Coefficientul de variație (%)	0	0	0	0	177	113	98.0	128	95.1	256	0	0	0
S.E.M.	0.0	0.0	0.0	0.0	1.7	2.3	1.9	1.9	1.5	0.9	0.0	0.0	0.0
Numărul celor examinați	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Min	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0
Max	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	10.3	16.7	10.9	11.4	7.8	6.2	<5.0	<5.0	<5.0

Din tabelul 7 se constată că vârful mediu al nivelurilor de fentolamină în plasmă se înregistrează la 5.4 ng/ml cu semnificația maximă în intervalul dintre 0.25 și 0.50 ore, cu reducerea ulterioară a nivelului de fentolamină inițiată în intervalul între 0.50 și 0.75 ore.

În tabelul 8 sunt prezentate nivelurile medii de fentolamină în plasmă după administrarea dozei de 40 mg de compoziție orală cu dizolvare rapidă prezentată în tabelul 1.

MD 1663 C2

11

Tabelul 8
Concentrațiile individuale și medii de fentolamină în plasmă (ng/ml) pentru tabletele de mesilat de fentolamină (40 mg)

Voluntari	0.000 ore	0.083 ore	0.125 ore	0.167 ore	0.250 ore	0.500 ore	0.750 ore	1.000 ore	1.500 ore	2.000 ore	4.000 ore	6.000 ore	8.000 ore
1	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	8.2	38.2	25.9	16.3	11.6	8.7	6.3	<5.0	<5.0
2	<5.0	<5.0	<5.0	6.1	13.0	20.1	13.5	10.5	10.0	7.7	<5.0	<5.0	<5.0
3	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	8.0	20.6	15.9	14.3	13.7	9.6	<5.0	<5.0	<5.0
4	<5.0	<5.0	5.6	5.4	8.2	11.8	17.9	15.3	10.6	9.2	5.3	<5.0	<5.0
5	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	9.7	9.3	<5.0	<5.0	<5.0
6	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	11.0	15.1	17.0	11.4	<5.0	<5.0	<5.0
7	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	6.8	26.2	NS	20.0	14.4	10.8	<5.0	<5.0	<5.0
Medie	0.0	0.0	0.8	1.6	6.3	16.7	14.0	13.1	12.4	9.5	1.7	0.0	0.0
Deviația standard	0.0	0.0	2.1	2.8	4.7	13.9	8.6	6.4	2.7	1.2	2.8	0.0	0.0
Coeeficientul de variație (%)	0	0	263	175	74.6	83.2	61.4	48.9	21.8	12.6	165	0	0
S.E.M.	0.0	0.0	0.0	1.1	1.8	5.3	3.5	2.4	1.0	0.5	1.1	0.0	0.0
Numărul celor examinați	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Min	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	9.7	7.7	<5.0	<5.0	<5.0
Max	<5.0	<5.0	5.6	6.1	13.0	38.2	25.9	20.0	17.0	11.4	6.3	<5.0	<5.0

Aceste date atestă că maximul nivelurilor medii de fentolamină în plasmă de 16.7 ng/ml se înregistrează peste circa 0.5 ore după administrare, în timp ce nivelurile ce pot fi numărate de substanță medicamentoasă se mențin pentru circa 2 ore după administrare, doi pacienți manifestând așa niveluri și peste 4 ore după administrare.

În tabelul 9 sunt prezentate concentrațiile individuale și medii de fentolamină în plasmă după administrarea dozei de 60 mg mesilat de fentolamină în compoziție orală ce se dizolvă rapid, prezentată în tabelul 6.

MD 1663 C2

12

Tabelul 9

Concentrațiile individuale și medii de fentolamină în plasmă (ng/ml) pentru tableta de mesilat de fentolamină (60 mg)

Voluntari	0.000 ore	0.083 ore	0.125 ore	0.167 ore	0.250 ore	0.500 ore	0.750 ore	1.000 ore	1.500 ore	2.000 ore	4.000 ore	6.000 ore	8.000 ore
1	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	8.1	20.1	15.5	13.4	16.3	18.6	12.4	5.3	<5.0
2	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	42.2	41.0	25.1	17.2	13.7	8.1	<5.0	<5.0
3	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	15.4	38.2	43.8	27.7	16.3	7.1	<5.0	<5.0
4	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	13.7	32.1	23.5	14.6	8.0	<5.0	<5.0
5	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	20.1	18.4	12.2	10.3	6.7	<5.0	<5.0	<5.0
6	<5.0	<5.0	<5.0	5.7	11.8	12.8	21.2	17.4	25.2	13.5	5.8	<5.0	<5.0
7	<5.0	<5.0	<5.0	5.3	24.6	49.7	46.1	37.7	25.3	16.7	8.3	<5.0	<5.0
Medie	0.0	0.0	0.0	1.6	6.4	22.9	27.7	26.0	20.8	14.3	7.1	0.8	0.0
Deviația standard	0.0	0.0	0.0	2.7	9.4	17.3	13.5	12.3	6.3	3.8	3.7	2.0	0.0
Coeeficientul de variație (%)	0	0	0	169	147	75.5	48.7	47.3	30.3	26.6	52.1	250	0
S.E.M.	0.0	0.0	0.0	1.0	3.6	6.5	5.1	4.6	2.4	1.4	1.4	0.8	0.0
Numărul celor examinați	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Min	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	13.7	12.2	10.3	6.7	<5.0	<5.0	<5.0
Max	<5.0	<5.0	<5.0	5.7	24.6	49.7	46.1	43.8	27.7	18.6	12.4	5.3	<5.0

Rezultatele tabelului 9 atestă că modificarea nivelurilor în plasma pacienților, medicați cu 60 mg fentolamină în compoziție orală cu dizolvare rapidă se înregistrează la circa 2.27 ng/ml cu maximum peste circa 0.75 ore după administrare, iar niveluri ce pot fi numărate de medicament se mențineau în plasmă pentru cel puțin 4 ore după administrare.

Cu toate că investigațiile descrise anterior s-au realizat utilizând compoziții ce se dizolvă rapid, invenția include și alte compoziții ce se dizolvă rapid, care asigură absorbția rapidă a agentului vasodilatator și amplificarea respectivă a abilității erectile. De exemplu, invenția include, de asemenea, compoziția unei tablete de mestecat, prezentate în tabelul 10.

Tabelul 10

	mg/tabletă
Mesilat de fentolamină, USP	40
Dioxid de silicon, NF	12
Acid stearic, NF	12
Lactoză, NF	100
Sweetrex	348
Aspartam	40
ProSweet	8
Aromă de mentă #860-172	40
Masa totală a tabletei	600

Exemplul 3

Efectul administrării compoziției orale cu dizolvare rapidă de mesilat de fentolamină asupra abilității erectile la bărbați

Pentru verificarea efectului compoziției orale cu dizolvare rapidă de mesilat de fentolamină asupra abilității erectile s-a efectuat un singur test orb de control.

Toți pacienții aveau impotență de etiologie organică. Pacienții selectați în lotul de studii în baza fișei medicale și examenului obiectiv sufereau de impotență timp de cel puțin 3-4 ani. Fiecare pacient primea două tablete: o tabletă ce se dizolvă rapid cu conținut de 40 mg mesilat de fentolamină (vezi tabelul 1) și o tabletă-placebo fără mesilat de fentolamină.

Pacienților li s-a solicitat primirea unei tablete cu 20-30 minute până la încercarea de efectuare a actului sexual. Peste una sau mai multe zile după administrarea primei tablete pacienții repetau procesul cu tableta a doua.

Pacienților li se recomanda să nu consume alcool până la primirea tabletelor și să nu aștepte erecție fără stimulare sexuală. Ei au fost atenționați că orice tabletă poate asigura efectul dorit, și li s-a solicitat înregistrarea rezultatelor în termenii erecției și penetrației vaginale sau imposibilității erecției suficiente pentru penetrarea vaginală. Pacienților li s-a solicitat și înregistrarea efectelor secundare. Rezultatele acestui studiu sunt prezentate în tabelul 11.

MD 1663 C2

13

Tabelul 11

Lotul	Tableta A (medicamentul)		Tableta B (placebo)	
	S	U	S	U
A	2	2	0	4
B	1	3	0	4
In total	3	5	0	8

S reprezintă erecția suficientă pentru penetrația vaginală.

U reprezintă erecția insuficientă pentru penetrația vaginală.

Din tabelul 11 rezultă că 50% pacienți din lotul A, care administrau compoziția orală cu dizolvare rapidă, au fost capabili să atingă erecția suficientă pentru penetrație vaginală timp de 30 minute după administrarea medicamentului, în lotul B aceasta se înregistra numai la 33% pacienți. De asemenea, din tabelul 10 rezultă că nu au fost pacienți care au răspuns la placebo.

Cu toate că au fost realizate succese anume la administrarea dozei de 40 mg mesilat de fentolamină, se presupune că în practica invenției se vor utiliza doze de la 5 până la circa 100 mg.

Exemplul 4

Agenții vasoactivi, utili pentru modularea reacției sexuale unane

Un șir de agenți vasoactivi pot fi utilizați în practica invenției în baza eficienței lor, manifestate ca vasodilatatoare. Vasodilatatoarele utilizate conform clasificării generale se divizează în antagoniști α -adrenergici și acei agenți care direct influențează mușchii netezi. Antagoniștii α -adrenergici exemplari includ hidroclorură de fentolamină, mesilat de fentolamină, fenoxibenzamină, tolazolină, dionamină, iohimbina etc. În practica invenției este potrivit mesilatul de fentolamină. O amină simpatomimetică exemplară, examinată pentru utilizare conform invenției, este nilidrina, dar invenția presupune, de asemenea, și utilizarea altor amine simpatomimetice cu efect vasodilatator potrivit.

Acidul nicotinic (sau alcoolul nicotilic) posedă activitate vasodilatatoare directă care este utilă în practica invenției. Papaverina, de asemenea, este un remediu nespecific de relaxare a musculaturii netede cu activitate vasodilatatoare și ea a fost utilizată pentru tratamentul impotenței masculine prin injecție directă în corpul cavernos a papaverinei propriu-zise sau în combinație cu alte substanțe medicamentoase, cum este fentolamina.

Nitrații organici, cum sunt nitroglicerina și amilnitratul, de asemenea, posedă activitate vasodilatatoare suficientă prin abilitatea acestora de a relaxa musculatura netedă. Alte medicamente vasoactive pentru utilizare în practica invenției includ, însă nu se limitează cu acestea, timoxamina, imipramina, verapamilul, naftidofurilul, izoxsuprina etc.

În practica invenției acești agenți vasoactivi se administrează în compoziție orală cu dizolvare rapidă sau în alte formulări, de exemplu, pastile, comprimate, tablete de mestecat, soluții și alte compoziții, care asigură o livrare rapidă a agentului vasodilatator în aparatul circulator și realizează, după necesitate, avantajele invenției.

Dozele potrivite de fiecare agent vasoactiv pentru fiecare schemă de administrare sunt ușor determinate de specialiștii cu dexterități în acest domeniu. Pentru ilustrare, în scopul determinării dozei respective de fiecare agent vasodilatator conform invenției, cei care au dexterități în acest domeniu pot utiliza ca punct de reper doza, de obicei, publicată de vasodilatator. Dozele orale uzuale pentru vasodilatatoarele disponibile comercializate pot fi găsite în Physician's Desk Reference, publicată anual în Medical Economic Data, Montreale New Jersey, și în literatura medicală accesibilă.

În calitate de exemplu, Pavabid[®], hidroclorura de papaverină pentru administrare orală, este furnizată de Marion Merrell Dow și de obicei se administrează câte 150 mg fiecare 12 ore pentru asigurarea efectelor ei vasodilatatoare.

Doza orală de Calon[®] (hidroclorură de verapamil), disponibilă de la Searle, se determină prin titrarea individuală a pacientului cu 120 mg la circa 240 mg de remediu fiecare 12 ore și doza specifică depinde de răspunsul individual al pacientului la substanța medicamentoasă.

MD 1663 C2

14

Hidroclorura de iohimbina, furnizată ca Daytohimbin® (Dayton Pharmaceuticals), Yocon® (Palisades Pharmaceuticals) și Yohimex® (Kramer) se administrează oral câte 5.4 mg de trei ori pe zi.

Hidroclorura de imipramină, furnizată ca Tofranil® (Geigy), se administrează oral de 4 ori pe zi, doza totală constituind 50 mg la circa 150 mg zilnic.

Pamoatul de imipramină, de asemenea, comercializat de Geigy, se administrează oral în doze de 150 mg/zi.

Utilizând dozele stabilite pentru administrare orală ca puncte de reper, se poate determina doza optimă pentru schema specială de administrare prin măsurarea fluxului sangvin în artera principală a sistemului circulator al organelor genitale ale pacientului până la administrarea remediei utilizând un velocimetru ultrasonor doppler, așa cum este descris de Zorngiotti et al. (PCT/US94/09048). Pentru măsurarea fluxului sangvin în organele genitale se pot utiliza și alte metode, de exemplu, termografia, pletismografia, metodele radiometrice sau scintigrafice și alte metode bine cunoscute în acest domeniu. După măsurarea fluxului sangvin în artera principală pot fi administrate doze variate, utilizând compozițiile conform invenției, și se poate măsura efectul lor asupra fluxului sangvin. Magnitudinea intensificării fluxului sangvin, necesară pentru modularea sau ameliorarea reacției sexuale umane, poate varia individual, dar ea se determină ușor prin metoda descrisă de Zorngiotti et al., PCT/US 94/09048. În plus, pacienții individuali pot fi titrați cu doze variate de vasodilatatoare respective, până nu se va determina doza optimă.

Investigațiile fluxului vascular pot fi, de asemenea, asociate cu evaluările sensibilității sexuale, determinate prin sporirea abilității sexuale ca răspuns la stimularea sexuală.

Exemplul 5

Modularea reacției sexuale la femei

Din discuțiile anterioare se relevă că anatomia vaselor genitale masculine și feminine, precum și reacția erectilă facilitată de această rețea vasculară, sunt surprinzător de asemănătoare. Atât la bărbați, cât și la femei reacția erectilă se declanșează atunci când sub influența stimulării fizice și psihologice se intensifică fluxul sangvin spre organele genitale datorită relaxării mușchilor netezi în arterele ce vascularizează organele genitale.

Metodele și compozițiile conform invenției se pot utiliza pentru ameliorarea sau intensificarea reacției erectile la femei cu reacție sexuală deficientă, manifestată prin capacitate diminuată de formare a unei cantități suficiente de lubrifiant vaginal pentru facilitarea confortabilă a penetrației penisului și prin alte simptome de răspuns sexual deficient, care pot corela cu reacția erectilă.

Similar cazului cu reacția sexuală la bărbați, în lipsa oricărei disfuncții diagnosticate clinic, în reacția erectilă a femeii, metodele conform invenției se pot utiliza pentru amplificarea reacției sexuale normale la femei. Aspectul invenției "după necesitate" asigură o reacție mai rapidă la stimularea sexuală deopotrivă cu senzație sporită asociată cu fazele de excitare și platou ale reacției sexuale feminine prin fluxul intens sangvin spre țesuturi.

În practică amplificarea reacției sexuale feminine utilizând metodele conform invenției se realizează în modalitate similară celei descrise anterior pentru persoanele de sex masculin.

Femeii i se administrează o doză eficientă de agent vasodilatator respectiv în compozițiile conform invenției. Dozele necesare de agent vasodilatator potrivit se pot ușor determina prin metodele descrise în exemplul 4. Măsurările reacției sexuale feminine se pot realiza utilizând metodele descrise în Masters W.H. și Johnson V.E., Human Sexual Response, Little, Brown and Co., Boston (1966), încorporată în descriere prin referință. Deopotrivă cu alte metode, bine cunoscute în acest domeniu, pentru măsurarea fluxului sangvin se pot utiliza: velocimetria ultrasonoră doppler, termografia utilizând, de exemplu, transductorul izotermal al fluxului sangvin, metode radioscintigrafice, fotopletismografia. În plus, măsurarea contracției 1/3 distale a vaginului, caracteristice pentru faza platou a reacției sexuale feminine, se poate efectua utilizând metodele și utilajul bine cunoscute în acest domeniu, inclusiv, dar nelimitându-se cu aceștia, detectorii tensiunii și alte mijloace pentru măsurarea contracției musculare sau tensiunii musculare.

În plus, reacția sexuală sporită se poate măsura și printr-un procedeu mai subiectiv, prin chestionarea obișnuită a subiecților de sex feminin pentru descrierea oricăror senzații, ce apar după administrarea vasodilatatorului conform invenției. Este necesar de realizat, de asemenea, controlul

MD 1663 C2

15

placebo respectiv pentru a determina posibilitățile referirii directe a rezultatului obținut la administrarea agentului vasodilatator.

Variantele potrivite ale invenției includ administrarea de la circa 5 mg până la 80 mg mesilat de fentolamină în compoziție orală dizolvată rapid conform invenției în perioade de la un minut până la o oră înainte de și în timpul pregătirii pentru actul sexual. Însă poate fi administrat orice agent vasodilatator în limitele întinderii invenției.

Cu toate că invenția este descrisă prin exemplele aspectelor preferate, exemplele prezentate nu sunt predestinate restricției întinderii invenției, care presupune utilizarea oricărui agent vasodilatator, capabil să fie absorbit în aparatul circulator la administrarea compoziției orale, capabile să amplifice abilitatea erectilă după necesitate.

(57) Revendicări:

1. Compoziție, conținând un agent vasodilatator și un purtător farmaceutic acceptabil în formă de praf cu dizolvare rapidă, tabletă, tabletă de mestecat, tabletă efervescentă, praf efervescent, praf încapsulat, pastilă, candel, suspensie și/sau soluție pentru administrare *per os*, având o perioadă de dezintegrare de până la 20 min.

2. Compoziție, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** ea are o perioadă de dezintegrare de 1...10 min.

3. Compoziție, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** ea are o perioadă de dezintegrare mai mică de un minut.

4. Compoziție, conform oricărei din revendicările 1-3, **caracterizată prin aceea că** agentul vasodilatator reprezintă fentolamină, mesilat de fentolamină, hidroclorură de fentolamină, fenoxibenzamină, nitroglicerină, timoxamină, alcool nicotinic, imipramină, verapamil, izoxuprină, naftidrofuril, tolazolină sau papaverină sau un derivat al acestora.

5. Compoziție, conform oricărei din revendicările 1-4, **caracterizată prin aceea că** agentul vasodilatator reprezintă mesilat de fentolamină.

6. Compoziție, conform revendicării 5, **caracterizată prin aceea că** ea conține 5... 80 mg mesilat de fentolamină.

7. Compoziție, conform revendicării 5, **caracterizată prin aceea că** ea conține 40 mg mesilat de fentolamină.

8. Compoziție, conform revendicării 5, **caracterizată prin aceea că** ea conține 80 mg mesilat de fentolamină.

9. Compoziție, conform oricărei din revendicările 1-4, **caracterizată prin aceea că** agentul vasodilatator reprezintă hidroclorură de fentolamină.

10. Compoziție, conform revendicării 9, **caracterizată prin aceea că** ea conține 5...80 mg hidroclorură de fentolamină.

11. Compoziție, conform revendicării 9, **caracterizată prin aceea că** ea conține 40 mg hidroclorură de fentolamină.

12. Compoziție, conform revendicării 9, **caracterizată prin aceea că** ea conține 80 mg hidroclorură de fentolamină.

13. Compoziție, conform oricărei din revendicările 1-12, **caracterizată prin aceea că** ea este abilă să livreze în sistemul circulator sangvin cantitatea de agent vasodilatator eficientă pentru amplificarea fluxului de sange către genitalii timp de o oră după administrare.

14. Compoziție, conform oricărei din revendicările 1-12, **caracterizată prin aceea că** ea este abilă se livreze în sistemul circulator sangvin cantitatea de agent vasodilatator eficientă pentru amplificarea fluxului de sange către genitalii timp de 10 minute până la o oră după administrare.

15. Metodă pentru modularea și/sau pentru ameliorarea reacției sexuale după necesitate ce include administrarea *per os* a medicamentului conținând un agent vasodilatator și un excipient farmaceutic acceptabil, **caracterizată prin aceea că** compoziția este executată în formă de praf cu dizolvare rapidă, tabletă, tabletă de mestecat, tabletă efervescentă, praf efervescent, praf încapsulat, pastilă, candel, suspensie și/sau soluție pentru administrare orală, având o perioadă de dezintegrare de până la 20 minute.

16. Metodă, conform revendicării 15, **caracterizată prin aceea că** agentul vasodilatator se selectează din grupa constituită din fentolamină, mesilat de fentolamină, hidroclorură de fentolamină,

MD 1663 C2

16

fenoxibenzamină, nitroglicerină, timoxamină, alcool nicotinic, imipramină, verapamil, izoxuprină, naftidrofuril, tolazolină și papaverină sau un derivat al acestora.

17. Metodă, conform revendicării 15 sau 16, **caracterizată prin aceea că** medicamentul constituie o compoziție cu dizolvare rapidă administrabilă *per os* cu perioada de dezintegrare de până la 20 minute.

18. Metodă, conform revendicării 17, **caracterizată prin aceea că** medicamentul are o perioadă de dezintegrare de 1...10 minute.

19. Metodă, conform revendicării 17, **caracterizată prin aceea că** medicamentul are o perioadă de dezintegrare mai mică de un minut.

20. Metodă, conform oricărei din revendicările 15-19, **caracterizată prin aceea că** agentul vasodilatator reprezintă mesilat de fentolamină.

21. Metodă, conform revendicării 20, **caracterizată prin aceea că** medicamentul conține 5...80 mg mesilat de fentolamină.

22. Metodă, conform revendicării 20, **caracterizată prin aceea că** medicamentul conține 40 mg mesilat de fentolamină.

23. Metodă, conform revendicării 20, **caracterizată prin aceea că** medicamentul conține 80 mg mesilat de fentolamină.

24. Metodă, conform oricărei din revendicările 15-19, **caracterizată prin aceea că** agentul vasodilatator reprezintă hidroclorură de fentolamină.

25. Metodă, conform revendicării 24, **caracterizată prin aceea că** medicamentul conține 5...80 mg hidroclorură de fentolamină.

26. Metodă, conform revendicării 24, **caracterizată prin aceea că** medicamentul conține 40 mg hidroclorură de fentolamină.

27. Metodă, conform revendicării 24, **caracterizată prin aceea că** medicamentul conține 80 mg de hidroclorură de fentolamină.

28. Metodă, conform oricărei din revendicările 15-27, **caracterizată prin aceea că** medicamentul este abil să livreze în sistemul circulator sangvin cantitatea de agent vasodilatator, eficientă pentru amplificarea fluxului sangvin către genitalii timp de o oră după administrare.

29. Metodă, conform revendicării 28, **caracterizată prin aceea că** medicamentul este abil să livreze în sistemul circulator sangvin cantitatea de agent vasodilatator, eficientă pentru amplificarea fluxului sangvin către genitalii timp de 10 minute până la o oră după administrare.

30. Metodă pentru tratamentul impotenței ce include administrarea *per os* a medicamentului conținând un agent vasodilatator și un excipient farmaceutic acceptabil, **caracterizată prin aceea că** medicamentul este executat în formă de praf cu dizolvare rapidă, tabletă, tabletă de mestecat, tabletă efervescentă, praf efervescent, praf încapsulat, pastilă, candel, suspensie și/sau soluție pentru administrare orală, având o perioadă de dezintegrare de până la 20 minute.

31. Metodă, conform revendicării 30, **caracterizată prin aceea că** agentul vasodilatator se selectează din grupa constituită din fentolamină, mesilat de fentolamină, hidroclorură de fentolamină, fenoxibenzamină, nitroglicerină, timoxamină, alcool nicotinic, imipramină, verapamil, izoxuprină, naftidrofuril, tolazolină și papaverină sau un derivat al acestora.

32. Metodă, conform revendicării 30, **caracterizată prin aceea că** medicamentul are o perioadă de dezintegrare de 1...10 minute.

33. Metodă, conform revendicării 30, **caracterizată prin aceea că** medicamentul are o perioadă de dezintegrare mai mică de un minut.

34. Metodă, conform oricărei din revendicările 30-33, **caracterizată prin aceea că** agentul vasodilatator reprezintă mesilat de fentolamină.

35. Metodă, conform revendicării 34, **caracterizată prin aceea că** medicamentul conține 5...80 mg mesilat de fentolamină.

36. Metodă, conform revendicării 34, **caracterizată prin aceea că** medicamentul conține 40 mg mesilat de fentolamină.

37. Metodă, conform revendicării 34, **caracterizată prin aceea că** medicamentul conține 80 mg mesilat de fentolamină.

38. Metodă, conform oricărei din revendicările 30-33, **caracterizată prin aceea că** agentul vasodilatator reprezintă hidroclorură de fentolamină.

39. Metodă, conform revendicării 38, **caracterizată prin aceea că** medicamentul conține 5...80 mg hidroclorură de fentolamină.

MD 1663 C2

17

40. Metodă, conform revendicării 38, **caracterizată prin aceea că** medicamentul conține 40 mg hidroclozură de fentolamină.

41. Metodă, conform revendicării 38, **caracterizată prin aceea că** medicamentul conține 80 mg hidroclozură de fentolamină.

42. Metodă, conform oricărei din revendicările 30-41, **caracterizată prin aceea că** medicamentul este abil să livreze în sistemul circulator sangvin cantitatea de agent vasodilatator, eficientă pentru amplificarea fluxului sangvin către genitalii timp de o oră după administrare.

43. Metodă, conform revendicării 42, **caracterizată prin aceea că** medicamentul este abil să livreze în sistemul circulator sangvin cantitatea de agent vasodilatator, eficientă pentru amplificarea fluxului sangvin către genitalii timp de 10 minute până la o oră după administrare.

44. Aplicare a unui agent vasodilatator pentru prepararea compoziției fiind abilă să livreze în sistemul circulator sangvin o cantitate de agent vasodilatator eficientă pentru modularea și/sau pentru ameliorarea reacției sexuale după necesitate, și/sau pentru tratamentul impotenței.

45. Aplicare a unui agent vasodilatator pentru prepararea medicamentului ce conține o compoziție cu acțiune rapidă fiind abilă să livreze în sistemul circulator sangvin o cantitate de agent vasodilatator eficientă pentru modularea reacției sexuale umane și/sau pentru tratamentul impotenței, și/sau pentru ameliorarea reacției sexuale după necesitate.

(56) Referințe bibliografice:

1. US 5065744 A
2. US 3943246 A
3. US 4530920 A
4. US 4139617 A
5. US 4863911 A
6. US 4801587 A
7. US 4127118 A
8. Brindley, G. S. Pilot experiments on the actions of drugs injected into the human corpus cavernosum penis. Br. J. Pharmac., vol. 87, 1986, p. 495-500
9. Zorogniotti, A. W. et al. Auto-Injection of the Corpus Cavernosum with a Vasoactive Drug Combination for Vasculogenic Impotence. J. Urol., vol.133, 1985, p. 39-41
10. Althof, S. E. et al. Sexual, psychological, and marital impact of self-injection of papaverine and phentolamine; a long-term prospective study. J. Sex & Marital Ther., vol.17(2), 1991, p. 101-112
11. Brindley, G. S., Cavernosal Alpha-Blockade. A New Technique for Investigating and treating Erectile Impotence. Brit. J. Psychiat., vol.143, 1983, p. 332-337
12. Corriere, Jr. et al. Development of Fibrotic Penile Lesions Secondary to the Intracorporeal Injection of Vasoactive Agents. J. Urol., vol. 140, 1988, p. 615-617
13. Gwinup, G. Oral Phentolamine in Nonspecific Erectile Insufficiency. Ann. Int. Med., 15 Jul. 1988, p.162-163
14. Sonda, L. P. et al. The Role of Yohimbine for the Treatment of Erectile Impotence. J. Sex & Marital Ther., vol. 16(1), 1990, p.15-21
15. PCT/US94/09048
16. US 4851731 A
17. US 5059603 A

Sef Secție:

EGOROVA Tamara

Examinator:

TIMONIN Alexandr

Redactor:

CANȚER Svetlana

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: 98-0007		(85) Data fazei naționale PCT: 1997.10.28
(22) Data depozit: 26.04.96		(86) Cerere internațională PCT: PCT/US96/05816, 1996.04. 26
Prioritatea invocată : (31) nr.: 08/431,145 32) data :1995.04. 28 33) țara :US (51) Int. Cl. (7) : A 61 K 31/135, 31/137, 31/22, 31/34, 31/415, 31/44, 31/47, 31/55 Alți indici de clasificare: A 61P 15/10 (54) Titlul: Compoziție și metode pentru modularea reacției sexuale umane și tratamentul impotenței (71) Solicitantul : ZONAGEN, INC., US Termeni caracteristici: agent vasodilatator, impotența, reacția sexuală		
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indici de clasificare Int. Cl. - 7)		
Int. Cl. (7) : A 61 K 31/135, 31/137, 31/22, 31/34, 31/415, 31/44, 31/47, 31/55; A 61P 15/10		
MD perioada: 1994-2000		
EA perioada: 1996-2000		
II. Documente considerate ca relevante		
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate și indicarea pasajelor pertinente	Numărul revendicării vizate
	Baza de date naționale: 1994-2000, Revista Euroasiatică: 1996-2000, http://www.delphion.com/ , http://ep.espacenet.com , http://strategic.ic.gc.ca	
A	WO 9505172	1-2
A	US 5079018 A	1
A	US 5565466 A	1, 9, 12, 13, 14
A	US 5981563 A	1, 20
A	US 6051594 A	1, 24, 68, 90
A	CA 2219502	1-2
☐ Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii II		☐ Informația referitoare la brevete paralele se anexează
* categoriile speciale ale documentelor consultate:		P - document publicat înainte de data depozitului național reglementat dar după data priorității invocate
A - document care definește statutul general al tehnicii		T - document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidență principiul sau teoria care conține baza invenției
E - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după aceasta data		X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate, poate contribui la data publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)		Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă		& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data efectuării de documentare: 2000.11.15		
Examinatorul		Timonin Alexandr

RAPORT DE DOCUMENTARE

Informația referitoare la brevete paralele		(21) Nr. depozit:	
Date de identificare ale documentelor citate în raport	Data publicării	Brevete paralele	Data publicării
1	2	3	4
US 431145 1995.04.28		US 5731339 A EP 0767660 B1	1998.03.24 1999.10.20