

(19) C2 (11) 62954 (13) UA

(98) вул. Пушкінська, 9, кв. 11, м. Київ-34, 01034

(85) 1999-08-17

(74) Пахаренко Антоніна Павлівна, (UA)

(45) [2004-01-15]

(43) [2000-08-15]

(24) 2004-01-15

(22) 1998-01-16

(12) null

(21) 99084671

(46) 2004-01-15

(86) 1998-01-16 PCT/GB98/00143

(30) 9700878.3 1997-01-17 GB

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РОЗЛАДУ ЧОЛОВІЧОЇ ЕРЕКТИЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ ТА СПОСІБ ЛІКУВАННЯ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ МУЖСКОЙ ЭРЕКТИЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ PHARMACEUTICAL COMPOSITION AND METHOD FOR TREATING MALE ERECTILE DYSFUNCTION

(56) US A 5135752 04.08.92 2 US A 4877774 31.10.89 2 US A 3928566 23.12.75 2 GB A 1548022 04.07.79 2

(71)

(72) GB Джонсон Едвард Стюарт GB Джонсон Едвард Стюарт GB Джонсон Едвард Стюарт GB Кларк Ентоні GB Кларк Ентоні GB Clarke, Anthony GB Грін Річард Девід GB Грін Річард Девід GB Грін Річард Девід

(73) GB Р.П. ШЕРЕР ЛІМІТЕД GB Р.П. ШЕРЕР ЛІМІТЕД GB Р.П. ШЕРЕР ЛІМІТЕД

Изобретение относится к медицине, в частности к способу лечения мужской эректильной дисфункции с помощью фармацевтической композиции, представляющей собой твердую лекарственную форму для перорального применения. В состав композиции входит носитель и активный ингредиент, в качестве которого служат агонист допамина, тестостерон или их смеси. Лекарственная форма быстро диспергируется с высвобождением активного ингредиента в ротовой полости.

Винахід відноситься до медицини і розкриває спосіб лікування чоловічої еректильної дисфункції та фармацевтичну композицію у вигляді твердої лікарської форми для перорального введення, яка містить носій і активний інгредієнт, обраний з агоніста допаміну, тестостерону або їх сумішей, що швидко диспергується і вивільняє активний інгредієнт у ротовій порожнині.

The use of a pharmaceutical composition for oral administration comprising a carrier and active ingredient selected from a dopamine agonist, testosterone and mixtures thereof, the composition being in the form of a fast-dispersing dosage form designed to release the active ingredient rapidly in the oral cavity for the manufacture of a medicament for treatment of male erectile dysfunction.

1. Фармацевтична композиція для лікування чоловічої еректильної дисфункції у вигляді лікарської форми для орального введення, яка відрізняється тим, що містить носій і активний інгредієнт, обраний з агоніста допаміну, тестостерону і їх сумішей; причому зазначена композиція знаходиться у вигляді твердої лікарської форми, що швидко диспергується, яка розпадається за період часу від 1 до 60 секунд після введення в ротову порожнину.
2. Композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що вона знаходиться у вигляді твердої лікарської форми, що швидко диспергується, яка включає сітку з активного інгредієнта і носія, водорозчинного або диспергованого у воді, що є інертним стосовно активного інгредієнта; зазначену сітку одержують шляхом сублімації розчинника з композиції в твердому стані; причому зазначена композиція включає активний інгредієнт і розчин носія в розчиннику.
3. Композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що вона містить агоніст допаміну в кількості від 0,05 до 5 мг.
4. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка відрізняється тим, що агоністом допаміну є апоморфін або його сіль.
5. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка відрізняється тим, що вона містить агоніст допаміну і додатково протиблювотний засіб.
6. Композиція за п. 5, яка відрізняється тим, що містить протиблювотний засіб у кількості від 1 до 120 мг.
7. Композиція за п. 6, яка відрізняється тим, що протиблювотним засобом є домперідон.
8. Композиція за будь-яким з пунктів 4-7, яка відрізняється тим, що додатково містить опіоїдний антагоніст.
9. Композиція за п. 8, яка відрізняється тим, що містить опіоїдний антагоніст у кількості від 0,5 до 100 мг.
10. Композиція за п. 1, яка відрізняється тим, що активний інгредієнт включає тестостерон.
11. Композиція за п. 10, яка відрізняється тим, що містить тестостерон у кількості від 10 до 100 мг.

12. Спосіб лікування чоловічої еректильної дисфункції, який включає введення в ротову порожнину пацієнта агоніста допаміну і/або тестостерону у вигляді твердої лікарської форми, що швидко диспергується, яка розпадається за період часу від 1 до 60 секунд після введення в ротову порожнину.

13. Спосіб за п. 12, який включає введення фармацевтичної композиції за будь-яким з пп. 2-10.

Даний винахід стосується лікарських форм і способу лікування розладу еректильної функції у пацієнтів-чоловіків. Більш конкретно даний винахід стосується застосування форм лікарських засобів, що швидко диспергуються, для лікування розладу еректильної функції у пацієнтів-чоловіків.

Нормальна ерекція виникає в результаті скоординованих судинних явищ у чоловічому статевому члені. Ці явища звичайно запускаються нейрогенним шляхом і являють собою розширення судин і розслаблення гладкої мускулатури статевого члена і постачаючих його артеріальних судин. Прилив артеріальної крові викликає збільшення в розмірах кавернозних тіл пеніса. Венозний відтік в зв'язку з цим збільшенням розмірів утруднюється, що створює постійний високий тиск крові в статевому члені, достатній для забезпечення його ригідності. М'язи промежини також сприяють створенню і підтримці ригідності статевого члена. Ерекцію може викликати порушення центральної нервової системи, що відбувається в результаті думок або фантазій сексуального характеру і вона звичайно підсилюється місцево в результаті дії рефлекторних механізмів.

Розлад чоловічої еректильної функції (РЧЕФ) визначають як нездатність досягати і зберігати ерекцію, достатню для здійснення статевого акту. У кожному конкретному випадку цей розлад може виникати в результаті психологічних розладів (психогенний розлад), в результаті фізіологічних розладів (органічний розлад), в результаті неврологічних розладів (нейрогенний розлад), в результаті гормональної недостатності (ендокринний розлад) або в результаті сполучення вищевказаних причин.

Вивчався вплив апоморфіну на збільшення статевого члена у пацієнтів-чоловіків. Ці дослідження показали, що в той час як апоморфін дійсно може індукувати ерекцію у пацієнтів-чоловіків, які страждають психогенним розладом ерекції, доза цього препарату, яка потрібна для досягнення значної еректильної відповіді, звичайно викликає нудоту або інші небажані побічні ефекти, такі як гіпертензія, гіперемія і пітливість. Однак, конкретні механізми за допомогою яких апоморфін викликає еректильну відповідь у людини дотепер не цілком зрозумілі.

Крім цього було показано, що апоморфін має дуже малу біодоступність при пероральному прийомі. Див, наприклад, Baidessarini et al, in Gessa et al eds, Apo-morphine and Other Dopaminomimetics, Basic Pharmacology, Vol 1 Raven Press N Y (1981) стор 219-228.

WO 95/28930 розкриває сублінгвальні лікарські форми апоморфіну, що містять звичайно приблизно від 2.5 до 10 міліграмів апоморфіну і розчиняються у воді за період часу приблизно щонайменше 2 хвилини, але менше ніж за 10 хвилин, краще приблизно від 3 хвилин до 5 хвилин, які, як було показано, є ефективними в пацієнтів-чоловіків, що страждають психогенним розладом еректильної функції, викликаючи і підтримуючи ерекцію, достатню для здійснення статевого акту (тобто, проникнення в піхву), не викликаючи при цьому нудоти або інших небажаних побічних ефектів. Апоморфін вводиться сублінгвально краще, приблизно за 15 - 20 хвилин до сексуальної активності, так щоб протягом всього періоду сексуальної активності підтримувався заздалегідь визначений рівень апоморфіну в сироватці крові і тканині середнього мозку. Вищевказані сублінгвальні лікарські форми апоморфіну зручні також для скринінга пацієнтів, що скаржаться на розлад еректильної функції, з метою виявлення пацієнтів, у яких цей розлад має психогенну природу.

PCT/GB 96/02020 розкриває фармацевтичну композицію для перорального введення, що включає носій і, в якості активного інгредієнта, агоніст допаміну, яка подана у виді лікарської форми, що швидко диспергується, швидко вивільняє активний інгредієнт в ротовій порожнині.

Було встановлено, що такі лікарські форми, які швидко диспергуються, прискорюють прегастрічне всмоктування активного інгредієнта, тобто всмоктування активного інгредієнта з частини травного тракту до шлунку. Термін "прегастрічне всмоктування" включає трансбукальне, сублінгвальне, орофарингеальне і стравохідне всмоктування. Агоністи допаміну, що всмокталися таким прегастрічним шляхом, потрапляють безпосередньо в системний кровотік, уникаючи, таким чином, метаболічних перетворень при першому проходженні через печінку. Відповідно, біодоступність агоністів допаміну, що всмокталися таким шляхом, також може бути збільшена. Це означає, що дозу зазначених агоністів допаміну можна знизити, не зменшуючи при цьому бажаних сприятливих ефектів, і це зниження дози приведе також до відповідного скорочення небажаних побічних ефектів.

Фармацевтичні композиції, що описані в PCT/GB 96/02020, були розроблені для лікування і/або оцінки хвороби Паркінсона.

US-A-5135752 розкриває матрикс для булакальної лікарської форми, що плавиться в ротовій порожнині при температурі тіла, але не деформується спонтанно при більш високих температурах, що можуть спостерігатися під час перевезення і зберігання зазначених матрикс включає від 75 до 90% низькомолекулярного поліетиленгліколю, від 0 до 4% середньо- і високомолекулярного поліетиленгліколю, від 0 до 4% довголанцюгової насиченої карбонової кислоти, від 0 до 4% оксиду поліетилену (ММ від 100000 до 5000000) і від 10 до 20% колоїдного оксиду кремнію. Приклади 2 і 3 описують булакальні таблетки, що містять метилтестостерон, які при випробуваннях на добровольцях розчинялися в булакальному просторі за період часу від 3 до 12 хвилин.

US-A-4877774 розкриває таблетки, які можна вводити за допомогою контакту зі слизуватою оболонкою, що включають кристалічні комплекси стероїдних гормонів із гама-циклодекстрином. При сублінгвальному введенні повне розчинення таблеток спостерігалось за період часу від 10 до 15 хвилин.

В даний час встановлено, що лікарські форми, які швидко диспергуються і містять агоніст допаміну, такий як апоморфін, можна застосовувати для лікування розладу чоловічої еректильної функції.

Даний винахід стосується застосування фармацевтичної композиції для перорального введення, що включає носій і активний інгредієнт, обраний з агоніста допаміну, тестостерону і їх сумішей, у виді твердої лікарської форми, що швидко диспергується, розпадається за період часу від 1 до 60 секунд при вміщенні в ротову порожнину для виробництва лікарського засобу для лікування розладу чоловічої еректильної функції.

Застосування твердої лікарської форми, що швидко диспергується, має ряд переваг у порівнянні з застосуванням звичайних сублінгвальних таблеток.

Ефективність лікарської форми, що швидко диспергується, дозволяє використовувати малі дози, що зменшує небажані побічні ефекти, особливо нудоту і блювоту.

Ці лікарські форми діють швидше сублінгвальних таблеток, що дозволяє приймати дозу, коли це потрібно, а не за значний час до сексуальної активності. Психологічно і соціально краще приймати таку таблетку заздалегідь (декілька хвилин) до сексуальної активності.

Закінчення дії також відбувається швидше, оскільки активний інгредієнт швидко всмоктується в порівнянні з всмоктуванням протягом тривалого періоду часу. Більш швидке закінчення дії дозволяє уникнути виникнення хворобливої персистоючої ерекції.

При такому більш швидкому початку і закінченні дії менше ймовірність виникнення толерантності до агоніста допаміну.

Один приклад лікарської форми, що швидко диспергується, описаний у патенті США №4855326, в якій носій, здатний витягуватися в нитки при плавленні, такий як цукор об'єднаний з активним інгредієнтом, і з отриманої суміші у виді "пряжі" виготовляється препарат у формі "солодкої вати". Цей продукт пресується у високопористу тверду лікарську форму, що швидко диспергується.

Патент США №5120549 розкриває матриксну систему, що швидко диспергується, яку виготовляють спочатку ствердженням матриксутворючої системи, диспергованої в першому розчиннику, а потім контактуванням отвердженого матрикса з другим розчинником, що змішується в значній мірі з першим розчинником при температурі нижче температури отвердження першого розчинника, матриксутворючі елементи і активний інгредієнт практично нерозчинні в другому розчиннику, в силу чого перший розчинник практично цілком видаляється з утворенням матрикса, що швидко диспергується.

Патент США №5079018 розкриває лікарську форму, що швидко диспергується, яка включає пористу скелетну структуру з водорозчинного пдратовуючого гелю або піноутворюючого матеріалу, що гідратується водою, стверджується в пдратованому стані стверджуючим агентом і дегідратується рідким органічним розчинником при температурі біля 0°C або нижче, залишаючи порожнечі на місці пдратовуючої рідини.

Опублікована міжнародна патентна заявка WO 93/12769(PCT/JP93/01631) описує лікарські форми, що швидко диспергуються, дуже низкою густиною, які утворені шляхом желювання, з агаром, водних систем, що містять матриксутворючі елементи і активний інгредієнт, а потім шляхом видалення води продувом повітрям або висушуванням у вакуумі.

Патент США №5298261 розкриває лікарські форми, що швидко диспергуються, які включають матриксну мережу, що розпалася частково, яка була висушена у вакуумі при температурі вище температури спадання матрикса. Однак, цей матрикс, краще, щонайменше частково висушений при температурі нижче рівноважної температури замерзання матрикса.

Опублікована міжнародна патентна заявка WO 91/04757(PCT/US90/05206) розкриває лікарські форми, що швидко диспергуються, які містять шипучий розпушуючий агент, виготовлений таким чином, щоб виділяти газ при контакті зі слиною, забезпечуючи швидкий розпад лікарської форми і диспергування активного інгредієнта в ротовій порожнині.

Патент США №5595761 розкриває підтримуючий матрикс, що складається з часток, для використання при виготовленні швидко розчинної таблетки, який включає

перший поліпептидний компонент, що в розчиненому стані має нижчий заряд, наприклад, недролізований желатин,

другий поліпептидний компонент, що має нижчий заряд того ж знака, що і перший поліпептидний компонент у розчиненому стані, наприклад, дролізований желатин, і

агент, що створює об'єм, і в якому перший поліпептидний компонент і другий поліпептидний компонент разом складають приблизно від 2 до 20% від ваги підтримуючого матрикса, що складається з часток, і в якому агент, що створює об'єм, складає приблизно від 60 до 96% від ваги підтримуючого матрикса, що складається з часток і

в якому другий поліпептидний компонент має розчинність у водному розчині більше розчинності

першого поліпептидного компонента, і в якому співвідношення мас першого поліпептидного компонента і другого поліпептидного компонента складає приблизно від 1:1/2 до 1:14 і

при вміщенні підтримуючого матрикса у водне середовище він розпадається за період часу менше приблизно 20 секунд

Термін "лікарська форма, що швидко диспергується" включає, таким чином всі типи лікарських форм, описаних в попередніх абзацах. Однак, найкраще, якщо лікарська форма, що швидко диспергується, представляє тип, описаний у патенті Великобританії №1548022 тобто є твердою лікарською формою, що швидко диспергується, яка включає мережу з активного інгредієнта і водорозчинного або диспергованого у воді носія, інертного стосовно активного інгредієнта, зазначену мережу одержують шляхом сублімування розчинника з композиції у твердому стані, що включає активний інгредієнт і розчин носія в розчиннику

Композиція за цим винаходом розпадається за 1 - 60 секунд, краще, за 1 - 30 секунд, особливо, за 1 - 10 секунд і, зокрема, за 2 - 8 секунд після вміщення в ротову порожнину

У випадку кращого типу лікарської форми, що швидко диспергується, описаної вище, ця композиція буде, краще, крім активного інгредієнта, містити матриксутоворючі агенти і вторинні компоненти. Матриксутоворючі агенти, зручні для застосування в даному винаході, включають матеріали, отримані з білків тваринного або рослинного походження, такі як желатини, декстрини і білки сої, пшениці і psyllium, камеді, такі як аравійська камедь, гуарова камедь, агар і ксантан,

полісахариди, альгірати, карбоксиметил-целюлози, карагени, декстрини, пектини синтетичні полімери, такі як полівінілпіролідон, і комплекси поліпептид/білок або полісахарид, такі як комплекси желатин/аравійська камедь

Інші матриксутоворючі агенти зручні для застосування в даному винаході включають цукри, такі як маніт, декстроза, лактоза, галактоза і трегалоза, циклічні цукри такі як циклодекстрин, неорганічні солі, такі як фосфат натрію, хлорид натрію натрію і алюмосилікати, і амінокислоти, що мають від 2 до 12 атомів вуглецю, такі як гліцин, L-аланін L-аспарагінова кислота, L-глутамінова кислота, L-проксипролін, L-ізолейцин, L-лейцин і L-фенілаланін

Один або більше матриксутоворючих агентів можуть включатися в розчин або суспензію перед отвердженням. Матриксутоворючий агент може бути представлений додатково до поверхнево-активної речовини або замість неї. Крім формування матрикса матриксутоворючий агент може сприяти підтримці дисперсії будь-якого активного інгредієнта в розчині або суспензії. Це особливо корисно у випадку таких активних агентів, що недостатньо розчинні у воді, і повинні бути, таким чином, скоріше суспендовані ніж розчинені

Вторинні компоненти, такі як консерванти, антиоксиданти, поверхнево-активні речовини підсилювачі в'язкості барвники віддушки pH-модифікуючі агенти підсолоджувачі або агенти, що маскують смак також можуть бути включені в композицію

Відповідні барвники включають червоний, чорний і жовтий оксиди заліза і барвники FD & C такі як FD & C блакитний №2 і FD & C червоний №40, які можна придбати в компанії Ellis & Everard. Відповідні віддушки включають м'ятну, малинову, лакричну, апельсинову, лимонну, грейпфрутову, карамельну, ванільну, вишневу і виноградну віддушки і їхні комбінації. Відповідні pH-модифікуючі агенти, включають лимонну кислоту, винну кислоту фосфорну кислоту, хлористоводневу кислоту і малеїнову кислоту. Відповідні підсолоджувачі включають аспартам, ацесульфам К і тауматин. Відповідні маскуючі смак агенти включають бікарбонат натрію, іонообмінні смоли, сполуки, що включають циклодекстрин адсорбовані речовини або мікроінкапсульовані активні речовини

Краще агоніст допаміну вибирають із 5,6,6a,7-тетрагідро-6-метил-4Н-добензо[de,g]хінолін-10,11-діолу(апоморфін), 5, 6, 6a, 7-тетрагідро-6-пропіл-4Н-добензо[de,g] хінолін-10,11-діолу(N-пропілнорапорфін), (5'α)-2-бром-12'-гідрокси-2'-(1-метилетил)-5'-(2-метилпропіл)ерготаман-3',6',18-тріону(бромкриптин), 1-[(6-алиперголін-8β-іл)карбоніл]-1-[3-(диметиламіно)пропіл]-3-етилсечовини(каберголін), N¹ - [(8α) -9 10-дидепро-6-метилерголін-8-іл]-N,N-діетилсечовини(лізурид) фенілметилового ефіру [(8β)-1 6-диметилерголін-8-іл]метил-карбамінової кислоти(метерголін), (4aR)-транс-3,4,4a,5,6,10b-гексагідро-4-пропіл-2Н-нафт[1,2-b]-1,4-оксазин-9-олу(наксаголід) 8-[(метилтіо)-метил]-6-пропілерголіну(перголід), 2-[4-(1,3-бензодіоксол-5-ілметил)-1-піперазиніл]піримідину(пірибеділ), 4-[2-(дипропіламіно)етил]індолін-2-ону(ропінірол), N,N-діетил-N'-[(8α-6-метилерголін-8-іл)сечовини(тергурид) і (±)-N,N-діетил-N'-[(3R,4aR*10aS*)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-октагі-дро-6-пдрокси-1-пропілбензо[g]хінолін-3-ілісульфаміду(хінаголід) їх солей і їх сумішей. Найкраще, агоніст допаміну є апоморфіном або його сіллю краще сіллю приєднання кислоти особливо гідрохлоридом

Краще також, щоб агоніст допаміну був присутній в композиції в кількості від 0,05 до 10мг краще від 0,05 до 5мг

Про здатність агоністів допамінових рецепторів викликати ерекцію пеніса у гризунів повідомлялося в огляді Lai [Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiat, 1988 vd 12 стор 117-164]. Було зазначено, що доза, і, головним чином, концентрація в плазмі є ключовим моментом при використанні малих доз апоморфіну

або бромкриптину, і вони більш ефективні із збільшенням дози. Було висловлене припущення, що фізіологічна відповідь опосередковується через активацію центральних D2 рецепторів, оскільки було показано, що домперідон, антагоніст периферичних допамінових рецепторів, не впливає на цю відповідь. Таким чином, припускають, що рівні апоморфіну в плазмі крові, що викликають стимуляцію допамінових рецепторів у пацієнтів із хворобою Паркінсона, будуть ефективні також при лікуванні розладу чоловічої еректильної функції. Однак, несприятливі побічні ефекти, що спостерігаються у апоморфіну, а саме нудота, гіпотензія і седація, повинні бути зведені до мінімуму шляхом використання таких малих доз, що тільки можливі.

Heaton et al, (1995) Urology, 45 200-206 повідомляє про те, що пацієнтам із РЧЕФ давали апоморфін у рідкому виді сублінгвально (دوزи 10мг і 20мг), у виді сублінгвальних таблеток (5мг) або у виді сублінгвальних таблеток, що повільно розчиняються (3мг і 4мг). Рівні в плазмі крові не визначалися, однак всі дози і лікарські форми виявилися ефективними хоча в деяких групах побічні ефекти були проблемою.

Van Laar et al, 1996, Movement Disorders, 11 634-638 повідомляють про пікові рівні в плазмі крові після прийому сублінгвальних таблеток апоморфіну (10мг). Пікові рівні в плазмі крові (нг/мл) склали $7,0 \pm 0,8$ в одному експерименті і $7,4 \pm 1,0$ - в іншому. У третьому експерименті сублінгвальні таблетки підкисляли аскорбіновою кислотою і рівень у плазмі крові злегка знизився до $4,3 \pm 1,5$.

Оскільки в статті Heaton et al ефективність спостерігалася при такій малій дозі як 3мг відповідний піковий рівень у плазмі крові (на підставі скоректованих за дозою даних із статті Van Laar) повинен скласти приблизно від 1,3 до 2,2нг/мл.

Дослідження терапевтичної широти апоморфіну в 3 групах пацієнтів із хворобою Паркінсона шляхом поетапного внутрішньовенного введення апоморфіну показало, що є можливість відокремити появу фармакологічної активності побічних ефектів. Клінічна ефективність стосовно лікування симптомів хвороби Паркінсона спостерігалася при середніх рівнях вмісту апоморфіну в сироватці крові понад 3,8 - 5,0нг/мл, у той час як побічні ефекти спостерігалися при середніх рівнях вмісту апоморфіну в сироватці крові понад 12,2 - 18,5нг/мл.

Ці повідомлення свідчать про те, що лікування РЧЕФ апоморфіном повинне прагнути до досягнення рівнів у плазмі крові щонайменше від 1 до 5нг/мл і не повинні перевищувати 10нг/мл.

Точна кількість активного інгредієнта буде залежати від обраного агоніста допаміну. Звичайні межі доз для агоністів допаміну, зазначених вище, такі.

Апоморфін	1 - 20мг, краще, 1 - 10мг
N-пропілнорапорфін	1 - 20мг, краще, 1 - 10мг
Бромкриптин	0,5 - 10мг краще, 0,5 - 5мг
Каберголін	0,05 - 2мг, краще, 0,05 - 0,5мг
Лізурид	0,05 - 2мг, краще, 0,05 - 0,4мг
Метерголін	4 - 20мг, краще, 4 - 8мг
Наксаголід	0,1 - 10мг, краще, 0,1 - 5мг
Перголід	0,05 - 1мг краще, 0,05 - 0,5мг
Пірибеділ	1 - 20мг, краще, 1 - 10мг
Ропінірол	0,25 - 20мг, краще, 0,25 - 5мг
Тергурид	1 - 10мг, краще, 1 - 5мг
Хінаголід	0,1 - 5мг, краще, 0,1 - 1мг

Агоністи допаміну можуть викликати побічні ефекти, такі як нудота і блювота. Композицію за даним винаходом можна вводити в сполученні із протиблювотними засобами. Протиблювотний засіб можна вводити в складі тієї ж композиції, що і агоніст допаміну.

Альтернативно, протиблювотний засіб можна вводити окремо від агоніста допаміну будь-яким із звичайних пероральних або парентеральних шляхів, наприклад, в виді таблеток, капсул, суспензій, супозиторіїв, інфузій, ін'єкцій і т.п. у зручний час, що може бути до після або одночасно з введенням агоніста допаміну. Найкраще, поміщати протиблювотний засіб у лікарську форму, що швидко диспергується, подібну описаній вище, оскільки можна передбачати, що така лікарська форма протиблювотного засобу, що швидко диспергується, буде мати багато переваг, пов'язаних з такими композиціями, такі як поліпшена біодоступність, зниження дози, простота введення і т.п., описані вище, хоча конкретні переваги будуть залежати від природи обраного протиблювотного засобу.

Краще протиблювотний засіб є присутнім в композиції в кількості від 1 до 60мг. Однак точна кількість протиблювотного засобу, що варто вводити пацієнту, буде залежати від природи обраного протиблювотного засобу. Відповідні протиблювотні засоби включають антипастамінні засоби, такі як триметобензамід, антагоністи периферичних допамінових рецепторів, такі як 5-хлор-1-[1-{3-(2,3-дигідро-2-

оксо-1Н-бензимидазол-1-іл)пропіл]-4-піперидиніл]-1,3-дигідро-2Н-бензимидазол-2-он(домперідон) і його солі, а також антагоністи серотонінових рецепторів(5-НТ₃), такі як ендо-і-метил-N-(9-метил-9-азабіцикло[3.3.1]нон-3-іл)-1Н-індазол-3-карбоксамід(гранісетрон), 1,2,3,9-тетрагідро-9-метил-3-[(2-метил-1Н-імідазол-1-іл)метил]-4Н-карбазол-4-он(ондасетрон) і 1 α H, 5 α H-тропан-3 α -іл індол-3-карбоксилат(тропісетрон) і їх солі 3 цих препаратів особливо кращий домперіон

Звичайні межі доз для протиблювотних засобів, зазначених вище, такі

Домперідон	20 - 120мг краще, 30 - 60мг
Гранісетрон	1 - 10мг краще, 1 - 3мг
Ондансетрон	4 - 32мг краще, 4 - 8мг
Тропісетрон	1 - 10мг краще, 1 - 5мг
N-[p2-(Диметиламіно)-етокси]бензил]-3,4,5-триметокси-бензамід	750 - 1000мг

Апоморфін є опійним алкалоїдом Таким чином як відзначалося вище коли апоморфін або інший опійний алкалоїд або синтетичне похідне вибирають у якості агоніста допаміну, можуть з'являтися і інші побічні ефекти такі як седация придушення дихання гіпотензія, брадікардія, пітливість і позіхання Однак було встановлено що всі ці побічні ефекти можна усунути шляхом введення опіоїдного антагоніста в сполученні з опіоїдним агоністом допаміну Опіоїдний антагоніст можна зручно вводити в тій же композиції що і агоніст допаміну Таким чином, така композиція може також включати протиблювотний засіб в сполученні з агоністом допаміну і опіоїдним антагоністом хоча це не є істотним, оскільки опіоїдний антагоніст також протидіє деяким блювотним ефектам агоніста допаміну Альтернативно, опіоїдний антагоніст можна вводити окремо від агоніста допаміну будь-яким із звичайних пероральних або парентеральних шляхів, у зручний час, що може бути до після або одночасно з введенням агоніста допаміну Найкраще, поміщати опіоїдний антагоніст у лікарську форму що швидко диспергується, подібну описаній вище оскільки можна передбачати, що така лікарська форма опіоїдного антагоніста що швидко диспергується буде мати багато переваг зв'язаних з такими композиціями, такі як поліпшена біодоступність, зниження дози простота введення і т.п., описані вище хоча конкретні переваги будуть залежати від природи обраного опіоїдного антагоніста

Краще опіоїдний антагоніст є присутнім в композиції в кількості від 0,5 до 100мг найкраще від 0,5 до 50мг Однак, точна кількість опіоїдного антагоніста що варто вводити пацієнту буде залежати від природи обраного опіоїдного антагоніста Відповідні опіоїдні антагоністи включають 4,5-епокси-3,14-дигідрокси-17-(2-пропеніл)морфінан-6-он(налуксон) і 17-(циклопропілметил)-4,5-епокси-3,14-дигідроксиморфінан-6-он(налтрексон) і їх солі краще солі приєднання кислот і особливо пдрохлорид Звичайний діапазон доз для налуксона складає 0,25 - 10мг а для налтрексона – 10 - 100мг

Порушення ендокринної функції представляє біля третини всіх органічних причин розладу чоловічої еректильної функції як повідомляють Aversa A et al, 1995 Mol Androl 7,3 - 4 Введення тестостерону у виді лікарської форми, що швидко диспергується, сприяє поліпшенню цього стану Діапазон доз для перорального прийому тестостерону складає від 10 до 100мг краще від 10 до 50мг Композиція може містити тільки тестостерон або тестостерон у сполученні з агоністом допаміну

Даний винахід далі ілюструється наступними прикладами

Приклад 1

Виготовлення лікарської форми апоморфіну що швидко диспергується

(а) Виготовлення 2,0% дисперсії апоморфіну пдрохлориду

Желатин(792г) і маніт(594г) диспергували в одній порції очищеної води(16кг) шляхом ретельного перемішування в чаші вакуумної мішалки Цю суміш потім нагрівали до 40°C $\pm$ 2°C і гомогенізували протягом десяти хвилин Потім суміш охолоджували до кімнатної температури(20 - 24°C) Після охолодження добавляли апоморфіну пдрохлорид(360г) Цю суміш гомогенізували для того, щоб гарантувати розчинення ліків Поступово при перемішуванні добавляли лимонну кислоту(166,32г), до одержання рН розчину 3,0 Воду що залишилася(87,68г) добавляли в мішалку і суміш гомогенізували для того, щоб гарантувати повне розчинення

Виготовлення 10мг доз апоморфіну пдрохлориду

500мг 2,0% дисперсії апоморфіну пдрохлориду, отриманої на стадії(а) вище, поміщали в кожну комірку серн напівготових блістерних упаковок, що мали діаметр комірок 16мм Ламінат для блістера включав 200мкм ПВХ, покритий ПВдХ у кількості 40г на квадратний метр Продукт негайно заморожували в камері з рідким азотом Заморожений продукт потім зберігали при температурі нижче -20°C протягом мінімум 12 годин перед сублімаційним сушінням в установці для сублімаційного сушіння при температурі +10°C і робочому тиску 0,5мбар Сублімовані одиниці потім інспектували на предмет серйозних дефектів і частину серн, що залишилася, запечатували покриваючою фольгою, що складається з ламінату

папір/фольга(20мкг алюмінію) На кожній блістерній упаковці потім проставляли номер сери і завертали в напівготовий саше шляхом вміщення блістерної упаковки в саше і повного запечатування відкритого кінця саше На кожний саше потім поміщали маркування, що містило найменування продукту, номер сери дату виготовлення і назву фірми-виробника

Кожна дозована одиниця мала наступний склад

інгредієнт	Вагові частини	% від ваги композиції
Очищена вода USP/EP*	446,880	89,4
Апоморфін HCl BP/EP	10,000	2,0
Желатин EP/USNF	22 000	4,4
Маніт EP/USP	16,500	3,3
Лимонна кислота EP/USP	4,620	0,9
Всього(pH = 3)	500,000	100,0

* видалено в процесі ліофілізації

Приклад 2

Наступна композиція була виготовлена способом, описаним у прикладі 1

Інгредієнт	Вагові частини	% від ваги композиції
Очищена вода EP/USP*	433,000	86,60
Апоморфін HCl BP/EP	10,000	2,0
Желатин EP/USNF	25,000	5,0
Маніт EP/USP	20,000	4,0
Гліцин USP	10,000	2,0
Лимонна кислота EP/USP	2,000	0,40
Всього(pH = 4)	500,000	100,00

* видалено в процесі ліофілізації

Приклад 3

Порівняльне фармакокінетичне дослідження Метою цього дослідження було порівняння біодоступності різних композицій апоморфіну гидрохлориду що швидко диспергуються, виготовлених способом приклада 1 після введення шести здоровим добровольцям Через те, що апоморфін має властивість викликати блювоту, учасникам попередньо призначали протиблювотний засіб домперідон Через два дні попереднього лікування домперідон учасників рандомізували на групи, що одержували таке лікування апоморфіном 10мг апоморфіну HCl(одна одиниця з приклада 1) 10мг апоморфіну HCl(одна одиниця з приклада 2) Зразки крові для проведення фармакокінетичного аналізу відбирали перед прийомом дози а також з інтервалами в шість годин після кожної дози апоморфіну. Результати подані на фіг 1 малюнків, що додаються Можна бачити, що апоморфін швидко всмоктується з обох композицій лікарських форм, що швидко диспергуються досягаючи максимальної концентрації в плазмі крові через приблизно 30 хвилин Наступні приклади додатково ілюструють композиції, що можуть бути виготовлені за способом, описаним у прикладі 1

Приклад 4

Інгредієнт	Вагові частини	% від ваги композиції
Очищена вода EP/USP*-	438,500	87,70
Апоморфін HCl BP/EP	10,000	2,00
Желатин EP/USNF	25,000	5,00
Маніт EP/USP	20,000	4,00
Лимонна кислота EP/USP	1,500	0,30
Аспартам EP/USNF	2,500	0,50
Отдушка м'ята перцева	2,500	0,50
Всього	500,000	100,00

* видалено в процесі ліофілізації

Приклад 5

Інгредієнт	Вагові частини	% від ваги композиції
------------	----------------	-----------------------

Очищена вода EP/USP*	215,000	86,00
Апоморфін HCl BP/EP	10,000	4,00
Желатин EP/USNF	11,500	4,60
Маніт EP/USP	10,000	4,00
Лимонна кислота EP/USP	1,500	0,60
Аспартам EP/USNF	2,000	0,80
Всього	250,000	100,00

* видалено в процесі ліофілізації
Приклад 6

Інгредієнт	Вагові частини	% від ваги композиції
Очищена вода EP/USP*-	441,500	88,20
Апоморфін HCl BP/EP	10,090	2,00
Желатин EP/USNF	25,000	5,00
Маніт EP/USP	20,000	4,00
Лимонна кислота EP/USP	1,500	0,30
Аспартам EP/USNF	2,500	0,50
Всього	500,000	100,00

* видалено в процесі ліофілізації
Приклад 7

Інгредієнт	Вагові частини	% від ваги композиції
Очищена вода EP/USP*	425,000	85,00
Апоморфін HCl BP/EP	10,000	2,00
Домперідон	20,000	4,00
Желатин EP/USNF	20,000	4,00
Маніт EP/USP	15,000	3,00
Гліцин USP	5,000	1,00
Аспартам EP/USNF	2,500	0,50
Отдушка м'ята перцева	2,500	0,50
Всього	500,000	100,00

* видалено в процесі ліофілізації
Приклад 8

Інгредієнт	Вагові частини	% від ваги композиції
Очищена вода EP/USP*	138,2500	92,1667
Лізуриду малеат	0,2000	0,1333
Желатин EP/USNF	6,0000	4,0000
Маніт EP/USP	4 5000	3,0000
Аспартам EP/USNF	0,3000	0,2000
Отдушка вишня	0,7500	0,5000
Всього	150,000	100,0000

* видалено в процесі ліофілізації
Приклад 9

Інгредієнт	Вагові частини	% від ваги композиції
Очищена вода EP/USP*	138 9500	92,6333
Перголід мезилат	0 2500	0,1667
Желатин EP/USNF	6,0000	4,0000
Маніт EP/USP	4,5000	3,0000
Аспартам EP/USNF	0,3000	0,2000
Всього	150,000	100,0000

* видалено в процесі ліофілізації
Приклад 10

Інгредієнт	Вагові частини	% від ваги композиції
Очищена вода EP/USP*	226,250	90,50
Бромкриптину мезилат	2,500	1,00
Желатин EP/USNF	10,000	4,00
Маніт EP/USP	7,500	3,00
Аспартам EP/USNF	1,250	0,50
Отдушка вишня	1,250	0,50
Отдушка м'ята перцева	1,250	0,50
Всього	250,000	100,00

* видалено в процесі ліофілізації
Приклад 11

Інгредієнт	Весовие части	% від ваги композиції
Очищена вода EP/USP*	137,750	91,8333
Ропінірол	1,000	0,6667
Желатин EP/USNF	6,000	4,0000
Маніт EP/USP	4 500	3,0000
Аспартам EP/USNF	0,750	0,5000
Всього	150,000	100,0000

* видалено в процесі ліофілізації
Приклад 12

Інгредієнт	Вагові частини	% від ваги композиції
Очищена вода EP/USP*	431,500	86,30
Апоморфін HCl BP/EP	10,000	2,00
Налоксон HCl BP/EP	10,000	2,00
Желатин EP/USNF	20,500	4,10
Маніт EP/USP	15,000	3,0
Лимонна кислота EP/USP	1,500	0,30
Аспартам EP/USNF	3,000	0,60
Отдушка грейпфрут	1,000	0,20
Гліцин USP	7,500	1,50
Всього	500,000	100,00

* видалено в процесі ліофілізації
Приклад 13

Інгредієнт	Вагові частини	% від ваги композиції
Очищена вода EP/USP*	413,000	82,60
Апоморфін HCl BP/EP	10,000	2,00
Налтрексон HCl	25,000	5,00
Желатин EP/USNF	22,500	4,50
Маніт EP/USP	15,000	3,0
Лимонна кислота EP/USP	2,500	0,50
Аспартам EP/USNF	5,000	1,00
Отдушка малина	2,000	0,40
Гліцин USP	5,000	1,00
Всього	500,000	100,00

* видалено в процесі ліофілізації

Приклад 14

інгредієнт	Вагові частини	% від ваги композиції
Очищена вода EP/USP*	397,250	79,45
Апоморфін HCl BP/EP	20,000	4,00
Налоксон HCl BP/EP	10,000	2,00
Домперідон	20,000	4,00
Желатин EP/USNF	22,500	4,50
Мани EP/USP	17,500	3,50
Лимонна кислота EP/USP	1,500	0,30
Отдушка лимон лайм	2,500	0,50
Гліцин USP	5,000	1,00
Аспартам EP/USNF	3,750	0,75
Всього	500,000	100,00

* видалено в процесі ліофілізації

Приклад 15

Інгредієнт	Вагові частини	% від ваги композиції
Очищена вода EP/USP*	219,008	87,60
Апоморфін HCl BP/EP	5,000	2,00
Гранісетрон HCl	1,117	0,45
Желатин EP/USNF	10,625	4,25
Маніт EP/USP	7,500	3 00
Лимонна кислота EP/USP	1,500	0,60
Отдушка м'ята	1,500	0,60
Гліцин USP	1,250	0,50 II
Аспартам EP/USNF	2,500	1,00 i
Всього	250,000	100,00

* видалено в процесі ліофілізації

Приклад 16

Інгредієнт	Вагові частини	% від ваги композиції
Очищена вода EP/USP*	416,0	83,2
Желатин	18,0	3,6
Маніт	13,5	2,7
Тестостерону ундеканат	50,0	10,0
Аспартам EP/USNF	2,5	0,5
Всього	500,0	100,0 i

* видалено в процесі ліофілізації

Фігура

