SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**

ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

283 301

(21) Číslo prihlášky: **972-99**

(22) Dátum podania prihlášky: **16. 1. 1998**

(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **2. 5. 2003**
Vestník ÚPV SR č.: **5/2003**

(31) Číslo prioritnej prihlášky: **9700878.3**

(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **17. 1. 1997**

(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **GB**

(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **7. 11. 2000**
Vestník ÚPV SR č.: **11/2000**

(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **22. 4. 2003**

(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:

(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/GB98/00143**

(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO98/31368**

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.[7]:

A61K 31/485
A61K 31/565
A61K 9/00

(73) Majiteľ: **R. P. SCHERER LIMITED, Swindon, Wiltshire, GB;**

(72) Pôvodca: **Johnson Edward Stewart, Ruscombe, Berkshire, GB;**
Clarke Anthony, Henley-on-Thames, Oxfordshire, GB;
Green Richard David, Marlborough, Wiltshire, GB;

(74) Zástupca: **PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Použitie farmaceutickej zmesi na ústne podanie**

(57) Anotácia:
Použitie farmaceutickej zmesi na ústne podanie na výrobu licku na liečbu mužskej erektilnej disfunkcie, ktorá obsahuje nosič a aktívnu zložku, ktorá je vybraná z dopamínového agonistu, testosterónu a ich zmesí. Zmes je vo forme rýchlo sa rozptyľujúcej dávkovej formy, ktorá je navrhnutá na rýchle uvoľnenie v ústnej dutine.

SK 283301 B6

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka dávkových foriem a spôsobov na zlepšenie erektilnej disfunkcie u mužských pacientov. Obzvlášť sa tento vynález vzťahuje na použitie rýchlo sa rozptyľujúcich foriem podávania liečiv na zlepšenie erektilnej disfunkcie u mužských pacientov.

Doterajší stav techniky

Normálna erekcia je výsledkom koordinovaných cievnych javov v penise. Obvykle je zapríčinená nervovo a pozostáva z vazodilatácie a jemnej svalovej relaxácie v penise a jeho zásobovania tepnami. Tepnový prietok spôsobuje zväčšenie obsahu corpory cavernosa. Žilný odtok je uzavretý týmto zväčšením umožňujúcim trvalý tlak krvi v penise, ktorý je dostatočný na spôsobenie tvrdosti. Svaly v perineu sa tiež podieľajú na tvorbe a udržaní tvrdosti penisu. Erekcia môže byť vyvolaná centrálne v nervovom systéme sexuálnymi myšlienkami alebo fantáziou a je obvykle posilnená reflexnými mechanizmami.

Mužská erektilná disfunkcia (MED) je definovaná ako neschopnosť dosiahnuť a udržať erekciu dostatočnú pre pohlavný styk. Vo všetkých daných prípadoch to môže byť výsledkom psychologických porúch (psychické), fyziologických abnormalít všeobecne (organické), neurologických porúch (neurogénne), nedostatkom hormónov (endokrinné) alebo kombináciou predchádzajúcich.

Bol študovaný účinok apomorfínu na zdurenie penisu u mužských pacientov. Tieto štúdie ukazujú, že aj keď apomorfín naozaj môže spôsobiť erekciu u psychického mužského pacienta, potrebná dávka apomorfínu na dosiahnutie významnej erektívnej reakcie je obvykle sprevádzaná nevoľnosťou alebo inými vážnymi nežiaducimi vedľajšími efektmi, ako je hypertenzia, nepokoj a potenie. Špecifické mechanizmy, ktorými apomorfín dosahuje erektívny účinok u ľudských pacientov, nie sú však ešte kompletne preštudované.

A navyše, bolo dokázané, že apomorfín má veľmi slabú ústnu biologickú prístupnosť. Toto možno napríklad nájsť v Baldessarini a kol., v Gessa a kol., eds., Apomorfín a iné dopaminominetiká, Basic Pharmacology, zväzok I, Raven Press, N.Y. (1981), stránky 219 - 228.

W095/28930 zverejňuje podjazykové formy dávky apomorfínu, obvykle obsahujúce 2,5 až 10 mg apomorfínu a rozpúšťajúce sa vo vode v priebehu aspoň 2 minút, ale menej ako 10 minút, najvýhodnejšie 3 až 5 minút, ktoré boli zistené ako efektívne u mužských pacientov, ktorí trpia psychickou erektilnou disfunkciou a vyvolali a udržali postačujúcu erekciu na pohlavný styk (t. j. prienik do pošvy) bez nevoľnosti alebo iných nežiaducich vedľajších účinkov. Apomorfín sa podáva pod jazyk, najlepšie v rozmedzí 15 až 20 minút pred sexuálnymi aktivitami tak, aby udržal predurčenú hladinu cirkulujúceho séra a strednú hodnotu apomorfínu v mozgovom tkanive počas sexuálnej aktivity.

Predchádzajúce podjazykové formy dávky apomorfínu sú vhodné aj na sledovanie pacientov, ktorí sa sťažujú na poruchy erektility, aby označili pacientov s psychickou etiológiou.

PCT/GB96/02020 zverejňuje farmaceutickú zmes na ústne podanie, ktorá obsahuje nosič a aktívnu zložku, ktorou je dopamínový agonista a kde zmes je vo forme rýchlo sa rozptyľujúcej dávkovej formy, ktorá je navrhnutá na rýchle uvoľnenie aktívnej zložky v ústnej dutine.

Bolo objavené, že také rýchlo sa rozptyľujúce dávkové formy podporujú pred-žalúdkovú absorpciu aktívnej zložky, t. j. absorpciu aktívnej zložky z tej časti tráviaceho traktu, ktorá predchádza žalúdku. Termín „pred-žalúdková absorpcia" teda zahŕňa ústnu, podjazykovú, hltanovú a pažerákovú absorpciu. Agonisty dopamínu absorbované predžalúdkovou absorpciou prechádzajú priamo do systémovej obehovej sústavy, čím unikajú tomu, aby najprv prešli metabolizmom v pečeni. Preto môže byť biologická dostupnosť agonistov dopamínu zvýšená aj týmto spôsobom. To znamená, že dávka takých agonistov dopamínu môže byť znížená, aj keď stále prináša požadované prospešné účinky a toto zníženie dávky sa prejaví zodpovedajúcim znížením nežiaducich vedľajších účinkov.

Farmaceutické zmesi zverejnené v PCT/GB96/02020 boli vyvinuté na liečbu a/alebo určenie Parkinsonovej choroby.

US-A-5135752 zverejňuje matricu na ústnu dávkovú formu, ktorá sa rozpustí v ústnej dutine pri teplote tela, ale sa nebude samovoľne deformovať pri vyšších teplotách kvôli zrážkam v dodávke a skladovaní, obsahujúcu 75 až 90 % nízkomolekulárneho MW polyetylénglykolu, 0 až 4 % stredne až vysokomolekulárneho MW polyetylénglykolu, 0 až 4 % karboxylovej kyseliny s nasýteným reťazcom, 0,1 až 4 % polyetylénoxidu (MW 100 000 až 5 000 000) a 10 až 20 % koloidného oxidu kremičitého. Príklad 2 a 3 uvádza ústne tablety obsahujúce metyltestosterón, ktoré sa rozpúšťajú v ústach dobrovoľníkov 3 až 12 minút.

US-A-4877774 zverejňuje tablety obsahujúce kryštalický komplex steroidných hormónov s gamacyklodextrínom, ktoré môžu byť podávané kontaktom so slinami. Pokiaľ sú podávané podjazykovo, úplné rozpustenie tabliet prebehne počas 10 až 15 minút.

Podstata vynálezu

Teraz bolo objavené, že rýchlo sa rozptyľujúce dávkové formy obsahujúce dopamínové agonisty, napr. apomorfín, môžu byť použité na liečbu mužskej erektilnej disfunkcie. Podľa predkladaného vynálezu je získané použitie farmaceutickej zmesi na ústne podávanie, ktorá obsahuje nosič a aktívnu prísadu vybranú z dopamínového agonistu, testosterónu a ich zmesi, ktorá je vo forme pevnej, rýchlo sa rozpúšťajúcej dávkovej formy, ktorá sa rozkladá za 1 až 60 sekúnd od umiestnenia do ústnej dutiny, na výrobu lieku na liečbu mužskej erektilnej disfunkcie.

Použitie pevnej, rýchlo sa rozptyľujúcej dávkovej formy má v porovnaní s použitím obvyklých podjazykových tabliet mnoho výhod.

Účinnosť rýchlo sa rozptyľujúcej dávkovej formy dovoľuje používať nízke dávky, čím sa znižujú nežiaduce vedľajšie účinky, najmä žalúdočná nevoľnosť a dávenie.

Dávkové formy účinkujú rýchlejšie ako podjazykové tablety, čo umožňuje podať dávku, keď je to potrebné a nie dlhší čas pred sexuálnymi aktivitami. Cmúľanie tablety pred sexuálnymi aktivitami je výhodné z hľadiska psychologického aj spoločenského.

Odznenie účinku je rýchlejšie, pretože aktívna zložka je absorbovaná rýchlejšie, ako keď je absorbovaná dlhší čas. Rýchlejšie odznenie zabráni bolestivej trvalej erekcii.
Prudký začiatok a odznenie účinku je menej vhodné vzhľadom na vyvolanie návyku na dopamínového agonistu.

Jeden príklad rýchlo sa rozptyľujúcej dávkovej formy je opísaný v US patente č. 4855326, v ktorom je rozpustný zvlákňovací nosič, napríklad cukor, kombinovaný s aktívnou zložkou a výsledná zmes je navinutá do tvaru „cukrovej vaty". Navinutý produkt vo forme „cukrovej vaty" je

potom stlačený do rýchlo sa dispergujúcej, vysoko poréznej pevnej dávkovacej formy.

US patent č. 5120549 zverejňuje rýchlo sa rozptyľujúcu formu matrice, ktorá je pripravená najprv stuhnutím formy, ktorá vytvára matricu a je rozpustená v prvom rozpúšťadle a následne kontaktujúca stuhnutú matricu s druhým rozpúšťadlom, ktoré je dobre miešateľné s prvým rozpúšťadlom pri teplote nižšej, ako je teplota tuhnutia prvého rozpúšťadla, so zložkami, ktoré tvoria matricu a s aktívnou prísadou, ktorá je prevažne nerozpustná v druhom rozpúšťadle, kde je prvé rozpúšťadlo prevažne odstránené, čo vedie k rýchlo sa rozptyľujúcej matrici.

US patent č. 5079018 zverejňuje rýchlo sa rozptyľujúcu dávkovú formu, ktorú tvorí porézna skeletová štruktúra gélu alebo peny, ktorá je rýchlo rozpustná vo vode a dá sa hydratovať a tvorí materiál, ktorý bol hydratovaný vodou a stuhol v hydratovanom stave pomocou stužovadla a bol dehydratovaný kvapalným organickým rozpúšťadlom pri teplote 0 °C alebo nižšej, aby opustil miesta v priestore hydratačnej kvapaliny.

Publikovaná medzinárodná žiadosť č. WO 93/12769 (PCT/ JP93/01631) opisuje rýchlo sa rozkladajúce dávkové formy s veľmi malou hustotou, vytvorené gélovaním agarom, vodnou sústavou, ktorá obsahuje častice tvoriace matricu a aktívnu prísadu, a potom vodu z núteného vetrania a vákuového sušenia.

US patent č. 5 298 261 zverejňuje rýchlo sa rozptyľujúce dávkové formy, ktoré tvorí sčasti rozopnutá sieť, ktorá bola vákuovo vysušená nad teplotou kolapsu matrice. Aj tak sa požaduje, aby matrica bola aspoň čiastočne vysušená pod teplotou rovnovážneho bodu zmrazenia matrice.

Publikovaná medzinárodná žiadosť č. WO 91/04757 (PCT/ US90/05206) opisuje rýchlo sa rozptyľujúce dávkové formy, ktoré obsahujú drobné peniace činidlo navrhnuté tak, aby pri kontakte so slinami penilo a aby umožňovalo rýchle rozptýlenie dávkovej formy a rozpustenie aktívnej zložky v ústnej dutine.

US patent č. 5 595 761 zverejňuje rozkúskovanú nosnú matricu na použitie pri príprave rýchlo sa rozpúšťajúcich tabliet, ktoré obsahujú:

prvú polypeptidovú zložku, ktorej úlohou je tvoriť sieť, pokiaľ je v roztoku, napr. nehydrolyzovaná želatína;

druhú polypeptidovú zložku, ktorej úlohou je tvoriť sieť rovnakého charakteru ako sieť prvej polypeptidovej zložky pokiaľ je v roztoku, napr. hydrolyzovaná želatína a

objemové činidlo, kde prvá a druhá polypeptidová zložka spoločne tvoria 2 až 20 % hmotnosti rozkúskovanej nosnej matrice a kde objemové činidlo tvorí 60 až 96 % hmotnosti rozkúskovanej nosnej matrice; a

kde druhá polypeptidová zložka má vo vodnom roztoku väčšiu rozpustnosť ako prvá polypeptidová zložka a kde je pomer hmoty prvej polypeptidovej zložky k hmote druhej polypeptidovej zložky od 1 : 1/2 do 1 : 14 a

kde nosná matrica, ak je pridaná do vodného prostredia, tak je rozložiteľná za menej ako 20 sekúnd.

Pojem „rýchlo sa rozptyľujúca dávková forma" tu zahŕňa všetky typy dávkových foriem, ktoré sú opísané v predchádzajúcich odsekoch. Ale predovšetkým sa uprednostňuje rýchlo sa rozptyľujúca dávková forma typu, ktorý je opísaný v UK patente č. 1 548 022, t. j. pevná, rýchlo sa rozptyľujúca dávková forma, ktorú tvorí sieť aktívnej prísady a vo vode rozpustného alebo vo vode dispergovateľného nosiča, ktorý je inertný vzhľadom na aktívnu prísadu, sieť ktorá bola získaná sublimovaním rozpúšťadla zo zmesi v pevnom stave, zmes tvorí aktívna prísada a roztok nosiča v rozpúšťadle.

Zmes podľa vynálezu sa rozkladá 1 až 60 sekúnd, ale výhodnejšie 1 až 30 sekúnd, najmä 1 až 10 sekúnd a 2 až 8 sekúnd od umiestnenia do ústnej dutiny.

V prípade opísaného uprednostňovaného typu rýchlo sa rozptyľujúcej dávkovej formy, zmes bude najvýhodnejšie obsahovať okrem aktívnej prísady aj činidlá, ktoré formujú matricu a vedľajšie zložky. Vhodné činidlá na formovanie matrice zahŕňajú v predkladanom vynáleze látky odvodené od zvieracích alebo rastlinných proteínov, napr. želatíny, dextríny a sóju, pšeničné a psyliálne semenné proteíny; gumy, ako je arabská guma, guar, agar a xantán; polysacharidy; algináty; karboxymetylcelulózu; karagény; dextrány; pektíny; syntetické polyméry ako polyvinylpyrrolidón a polypeptidové/ proteínové alebo polysacharidové komplexy, napr. želatíno-akáciové komplexy.

Ďalšie na použitie vhodné činidlá, ktoré formujú matricu, zahŕňajú v predkladanom vynáleze cukry, napríklad manitol, dextrózu, laktózu, galaktózu a trehalózu; cyklické cukry, napr. cyklodextrín; anorganické soli, ako fosforečnan sodný, chlorid sodný a alumosilikáty; a aminokyseliny s 2 až 12 atómami uhlíka, napr. glycín, L-alanín, L-aspartámová kyselina, L-glutámová kyselina, L-hydroxyprolín, L--izoleucín, L-leucín a L-fenylalanín.

Jedno alebo viac činidiel tvoriacich matricu môže byť zahrnutých do roztoku alebo suspenzie pred stvrdnutím. Činidlo formujúce matricu môže byť prítomné spolu s tenzidom alebo bez tenzidu. Okrem formovania matrice môže byť činidlo formujúce matricu prostriedkom pri udržovaní disperzie akýchkoľvek aktívnych prísad v roztoku suspenzie. To je užitočné hlavne v prípade aktívnych činidiel, ktoré nie sú dostatočne rozpustné vo vode a ktoré preto pred rozpustením musia byť najprv suspendované.

Do zmesi môžu byť začlenené aj sekundárne látky, napríklad ochranné látky, antioxidanty, tenzidy, látky zvyšujúce viskozitu, farbivá, ochucovadlá, modifikátory pH, sladidlá alebo látky maskujúce chuť. Vhodné farbiace činidlá zahŕňajú červené, čierne alebo žlté oxidy železa a FD & C farbivá, napr. FD & C modrá číslo 2 a FD & C červená číslo 40 od firmy Ellis & Everard. Vhodné ochucovacie činidlá zahŕňajú príchuti mäty, malín, sladkého drievka, pomarančov, citrónu, grapefruitu, karamelu, vanilky, višne, hrozna a ich kombinácie. Vhodné modifikátory pH zahŕňajú kyselinu citrónovú, kyselinu vínnu, kyselinu ortofosforečnú, kyselinu chlorovodíkovú a kyselinu maleínovú. Vhodnými sladidlami sú aspartám, acesulfám K a taumatín. Vhodnými látkami maskujúcimi chuť sú hydrogenuhličitan sodný, ionexové živice, látky obsahujúce cyklodextrín, adsorbáty alebo mikrouzavreté aktívne látky.

Je uprednostňované, aby dopamínový agonista bol vybraný zo solí alebo solí zmesí 5,6,6a,7-tetrahydro-6-metyl--4H-dibenzo[de,g]chinolín-10,11-diol (apomorfín), 5,6,-6a,7-tetrahydro-6-propyl-4H-dibenzo[de,g]chinolín-10,11--diol (N-propyl-noraporfin), (5'α)-2-bromo-12'-hydroxy--hydroxy-2'-(1-metyletyl)-5'-(2-metylpropyl)ergotaman--3',6',18-trión (bromo-kriptín, 1-[(6-allylergolin-8β-yl)karbonyl]-1-[3-(dimetyl-amino)propyl]-3-etylmočovina (karbergolín), N'-[(8α)-9,10-didehydro-6-metylergolin-8-yl]--N,N-dietylmočovina (lisurid), [[(8β)-1,6-dimetylergolin-8--yl]metyl]-fenylmetyl-karbamát (metergolín), (4aR-trans--3,4,4a,5,6,10bhexahydro-4-propyl-2H-nafto[1,2-b]-l,4-oxazín-9-ol (naxagolid), 8-[(metyltio)metyl]-6-propylgolín (pergolid), 2-[4-(1,3-benzodioxol-5-ylmetyl)-1-piperazinyl]pyrimidín (piribedil), 4-[2-(dipropylamino)etyl] indolin-2-ón (ropinirol), N,N-dietyl-N'-[(8α)-6-metylergolin-8--yl]močovina (tergurid) a (±)-N,N-dietyl-N'-[(3R,4aR*,-10aS*)-1,2,3,4,4a,5,10,10a-oktahydro-6-hydroxy-1-propylbenzo[g]-chinolin-3-yl]sulfamid (chinagoli). Ešte výhod-

nejšími dopamínovými agonistmi sú apomorfín a soľ, najmä soľ s prísadou kyseliny, predovšetkým kyseliny chlorovodíkovej.

Tiež sa uprednostňuje, aby agonista dopamínu bol v zmesi prítomný v množstve 0,05 až 10 mg, výhodnejšie 0,05 až 5 mg.

Schopnosť dopamínových receptorových agonistov spôsobiť erekciu penisu u krýs bola publikovaná v prehľade od Lal (Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat., 1988, zväzok 12, str. 117 - 164). Dávka a podľa všetkého aj koncentrácia plazmy je vraj rozhodujúca s malými dávkami apomorfínu alebo bromokriptinu a tieto sú účinnejšie ako vyššie dávky. Predpokladalo sa, že fyziologická odpoveď je vyvolaná aktiváciou centrálnych D2 receptorov, pretože bolo dokázané, že domperidón, periférny dopamínový antagonista, nezasahuje do tejto odpovede. Takže sa predpokladá, že plazmová úroveň apomorfínu, ktorý spôsobuje stimuláciu dopamínového receptora u pacientov trpiacich Parkinsonovou chorobou, by mala byť efektívna aj pri liečbe mužskej erektilnej disfunkcie. Ale nepriaznivé vedľajšie účinky pozorované pri apomorfíne - nevoľnosti, hypotenzia a útlm - by mali byť minimalizované použitím čo najnižších možných dávok.

Heaton a kol. (1995), Urology, 45:200-206 podal správu o pacientoch s MED, ktorým bol podaný apomorfín pod jazyk vo forme kvapaliny (dávka 10 až 20 mg), pod jazyk vo forme tabliet (5 mg) alebo pomaly sa rozpúšťajúcich tabliet pod jazyk (3 až 4 mg). Plazmové hodnoty neboli zaznamenané, ale všetky dávky a dávkové formy boli aktívne, hoci pri niektorých skupinách boli problémy s vedľajšími účinkami.

Van Laar a kol. 1996, Movement Disorders, 11: 634 až 638 podal správu o maximách plazmových hodnôt po podaní apomorfínových tabliet pod jazyk (10 mg). Tieto maximá plazmových hodnôt (ng/ml) boli 7,0 ±0,8 v jednom experimente a 7,4 ±1,0 v ďalšom. V treťom pokuse boli podjazykové tablety okyslené kyselinou askorbovou - plazmová hodnota sa mierne znížila na 4,3 ±1,5.

Pretože v článku od Heatona a kol. bol pozorovaný účinok menších dávok ako 3 mg, potom maximum plazmovej hodnoty (založené na dávkových opravených údajoch v článku od Van Laara) by mal byť okolo 1,3 až 2,2 ng/ml.

Štúdium terapeutického okna apomorfínu pri troch skupinách pacientov s Parkinsonovou chorobou použitím postupného podávania apomorfínu intravenóznou infúziou ukázalo, že možno oddeliť začiatok farmakologickej aktivity a vedľajších účinkov. Klinická účinnosť pri liečbe symptómov Parkinsonovej choroby bola pozorovaná pri stredných hodnotách séra apomorfínu nad 3,8 až 5,0 ng/ml, zatiaľ čo nežiaduce účinky boli pozorované pri stredných hodnotách séra apomorfínu nad 12,2 až 18,5 ng/ml.

Tieto správy by naznačovali, že liečba MED pomocou apomorfínu by sa všeobecne mala zamerať na hodnoty plazmy aspoň 1 až 5 ng/ml a nemalo by byť povolené prekročiť hodnotu 10 ng/ml.

Presné množstvo aktívnej prísady bude závisieť od výberu dopamínového agonistu. Typické dávkové hodnoty pre uvedené dopamínové agonisty sú nasledujúce:

Apomorfín	1 až 20 mg, najvýhodnejšie 1 až 10 mg
N-propylnoraporfín	1 až 20 mg, najvýhodnejšie 1 až 10 mg
Bromokriptín	0,5 až 10 mg, najvýhodnejšie 0,5 až 5 mg
Cabergolín	0,05 až 2 mg, najvýhodnejšie 0,05 až 0,5 mg
Lisurid	0,5 až 2 mg, najvýhodnejšie 0,5 až 0,4 mg
Matergolín	4 až 20 mg, najvýhodnejšie 4 až 8 mg
Naxagolid	0,1 až 10 mg, najvýhodnejšie 0,1 až 5 mg
Pergolid	0,05 až 1 mg, najvýhodnejšie 0,05 až 0,5 mg
Piribedil	1 až 20 mg, najvýhodnejšie 1 až 10 mg
Ropinirol	0,25 až 20 mg, najvýhodnejšie 0,25 až 5 mg
Tergurid	1 až 10 mg, najvýhodnejšie 1 až 5 mg
Quinagolid	0,1 až 5 mg, najvýhodnejšie 0,1 až 1 mg

Dopamínové agonisty môžu vyvolávať vedľajšie reakcie, napríklad nevoľnosť a dávenie. V tomto vynáleze použitá zmes môže byť podávaná spolu s antiemetikami. Antiemetikum môže byť podané obvyklým spôsobom v rovnakej zmesi ako dopamínový agonista.

Alternatívne môžu byť antiemetiká podané oddelene od dopamínového agonistu akoukoľvek obvyklou ústnou alebo parenterálnou cestou podania, napríklad tabletami, kapsulami, suspenziou, čapíkmi, infúziou, injekciou atď., vo vhodnom čase, ktorý môže byť pred, po podaní alebo súčasne s podaním dopamínového antagonistu. Obzvlášť je výhodné, ak sú antiemetiká v rýchlo sa rozptyľujúcej dávkovej forme opísaného typu, pretože sa ráta s tým, že takáto rýchlo sa rozptyľujúca dávková forma antiemetika by mala mnoho výhod spojených s touto podobou, ako napr. zvýšenú biologickú prístupnosť, zníženie dávky, ľahkosť podania atď. ako je opísané skôr, hoci presné pozorované výhody budú závisieť od povahy vybraných antiemetík.

Výhodné je, ak zmes obsahuje antiemetikum v množstve 1 až 60 mg. Ale presné množstvo antiemetiká, ktoré má byť podané pacientovi, bude závisieť od vybraného antiemetika. Vhodné antiemetiká zahŕňajú antihistaminiká, ako trimetobenzamid; periférne dopamínové antagonisty, ako 5-chloro-1-[1-[3-(2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazol--1-yl)propyl]-4-piperidinyl]-1,3-dihydro-2H-benzimidazol--2-on (domperidón) a ich soli, a sérotonín ($5\text{-}HT_3$) receptorové antagonisty, ako endo-1-metyl-N-(9-metyl-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-yl)-1H-indazol-3-karboxamid granizetrón), 1,2,3,9-tetrahydro-9-metyl-3-[(2-metyl-1H-imidazol--1-yl)metyl]-4H-karbazol-4-on (ondanzetrón) a 1aH, 5aH--tropan-3a-yl indol-3-karboxylát (tropizetrón) a ich soli. Z týchto látok je preferovaný domperidón.

Ďalej sú uvedené typické rozmedzia dávok pre vyššie uvedené antiemetiká:

Domperidón	20 až 120 mg, najvýhodnejšie 30 až 60 mg
Granizetrón	1 až 10 mg, najvýhodnejšie 1 až 3 mg
Ondazetrón	4 až 32 mg, najvýhodnejšie 4 až 8 mg
Tropizetrón	1 až 10 mg, najvýhodnejšie 1 až 5 mg
N-[p[2-(dimetylamino)-etoxy]benzyl]-3,4,5, trimetoxybenzamid	750 až 1000 mg

Apomorfín je ópiový alkaloid. Takže, ako je uvedené skôr, pokiaľ je apomorfín alebo iný ópiový alkaloid alebo syntetický derivát vybraný ako dopamínový agonista, môžu byť vyvolané ďalšie vedľajšie reakcie, napr. upokojenie, dýchacie ťažkosti, hypotenzia, spomalenie činnosti srdca, potenie a otupenosť. Ale zistilo sa, že všetky tieto vedľajšie reakcie môžu byť liečené podaním ópiového antagonistu spolu s dopamínovým agonistom. Ópiový antagonista môže byť vhodne podaný v rovnakej zmesi ako dopamínový agonista. Takže také zmesi môžu tiež obsahovať antiemetiká a ešte dopamínového agonistu a ópiového antagonistu, hoci to nie je nevyhnutné, pretože ópiový antagonista pôsobí aj proti niektorým emetickým účinkom dopamínového agonistu. Alebo inak môže byť ópiový antagonista podaný oddelene od dopamínového antagonistu akýmikoľvek obvyklými ústnymi alebo parenterálnymi cestami podania vo vhodnom čase, ktorý môže byť pred, po podaní alebo súčasne s podaním dopamínového agonistu. Obzvlášť je vhodné, ak je ópiový antagonista v rýchlo sa rozptyľujúcej dávkovej forme opísaného typu, pretože sa predpokladá, že takáto rýchlo sa rozptyľujúca dávková forma ópiového antagonistu by mala mnoho výhod spojených s takými for-

mami, ako napr. zvýšená biologická dostupnosť, zníženie dávky, ľahkosť podania atď. ako je opísané skôr, hoci presné pozorované výhody budú závisieť od povahy vybraného ópiového antagonistu.

Preferované je, aby ópiový antagonista bol prítomný v zmesi v množstve od 0,5 do 100 mg, najvýhodnejšie 0,5 až 50 mg. Ale presné množstvo ópiového antagonistu, ktoré má byť podané pacientovi, bude závisieť od vybraného ópiového antagonistu. Vhodné ópiové antagonisty sú 4,5-epoxy-3,14-dihydroxy-17-(2-propenyl)morfínan-6-ón (naloxón) a 17-(cyklopropylmetyl)-4,5-epoxy-3,14-dihydroxymorfínan-6-ón(naltrexón) a soli, najmä soli s pridanou kyselinou a hlavne hydrochlorid. Typické rozmedzie dávok pre naloxón je 0,25 až 10 mg a pre naltrexón 10 až 100 mg.

Zmena v endokrinných funkciách predstavuje asi jednu tretinu všetkých organických príčin MED, ako je uvedené v Aversovi a kol., 1995, Mol Androl 7,3 až 4. Podávanie testosterónu v rýchlo sa rozptyľujúcich dávkových formách pomáha pri zlepšení týchto podmienok. Typická dávka pre ústne podanie testosterónu je 10 až 100 mg, výhodnejšie však 10 až 50 mg. Zmes môže obsahovať testosterón samotný alebo v kombinácii s dopamínovým antagonistom.

Prehľad obrázku na výkrese

Obrázok je grafickým znázornením plazmovej koncentrácie apomorfínu v ng/ml pre dávkové formy pripravené podľa vynálezu, ktoré sú opísané v príkladoch 1 a 2. Vynález je ďalej ilustrovaný nasledujúcimi príkladmi.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

Príprava rýchlo sa rozptyľujúcej dávkovej formy apomorfínu

a) Príprava 2,0 % disperzie apomorfínhydrochloridu

Želatína (729 g) a manitol (594 g) sa dispergovali v nádobe vákuového mixéra dôkladným rozmiešaním v časti destilovanej vody (16 kg). Zmes sa potom zohriala na 40 ±2 °C a 10 minút sa homogenizovala. Zmes sa ochladila na laboratórnu teplotu (20 až 24 °C) a po ochladení sa pridal apomorfínhydrochlorid (360 g). Táto zmes sa homogenizovala, aby sa zabezpečilo rozpustenie látok. Postupne sa za stáleho miešania pridávala kyselina citrónová (166,32 g), aby sa dosiahlo pH roztoku 3,0. Zvyšná voda (87,68 g) sa pridala do mixéra a celá zmes sa homogenizovala, aby sa zaistilo úplné rozpustenie.

b) Príprava častíc apomorfínhydrochloridu s hmotnosťou 10 mg

500 mg 2,0 % disperzie apomorfínhydrochloridu vytvorenej podľa opísaného bodu (a) sa nadávkovalo do každého z radu vopred vytvarovaných dutých šošoviek s priemerom dutiniek 16 mm. Dutý laminát tvorilo 200 μm PVC potiahnutých 40 g PVdC na m^2. Produkt sa okamžite zmrazil v mraziacom tuneli kvapalným dusíkom. Zmrazený produkt sa potom uchovával pri -20 °C najmenej 12 hodín pred sušením zmrazovaním v mraziacej sušiarni pri teplote sušenia +10 °C a tlaku v nádobe 0,5 mbaru (50 Pa). Zmrazené vysušené častice boli skúmané či obsahujú závažné poruchy a zvyšok vsádzky sa zatavil krycou fóliou, ktorú tvorili papierové/fóliové vrstvy (20 μm hliník). Každá šošovka sa potom označila kódom so vsádzkovým číslom a prebalila sa v šachte tak, že šošovka sa umiestnila do šachty a otvorený koniec šachty sa úplne zapečatil. Každá šachta sa potom označila štítkom s názvom produktu, vsádzkovým číslom, dátumom výroby a menom dodávateľa.

Každá dávková jednotka mala nasledujúce zloženie:

Prísada	Hmotnosť	% hmotnosti zmesi
Destilovaná voda USP/EP*	446,880	89,40
Apomorfín HCl BP/EP	10,000	2,00
Želatína EP/USNF	22,000	4,40
Manitol EP/USP	16,500	3,30
Kyselina citrónová	4,620	0,90
Celkom	500,000	100,00

* Väčšina odstránená počas lyofilizačného procesu

Príklad 2

Nasledujúci preparát bol pripravený podľa pôsobu opísaného v príklade 1.

Prísada	Hmotnosť	% hmotnosti zmesi
Destilovaná voda USP/EP*	433,000	86,60
Apomorfín HC1 BP/EP	10,000	2,00
Želatína EP/USNF	25,000	5,00
Manitol EP/USP	20,000	4,00
Glycín USP	10,000	2,00
Kyselina citrónová	2,000	0,40
Celkom	500,000	100,00

* Väčšina odstránená počas lyofilizačného procesu

Príklad 3

Porovnávacia farmakokinetická štúdia

Cieľom tejto štúdie bolo porovnať biologickú dostupnosť rozdielnych, rýchlo sa rozptyľujúcich preparátov apomorfín-hydrochloridu, pripravených podľa spôsobu v príklade 1, následným podaním šiestim zdravým dobrovoľníkom.

Vzhľadom na emetické vlastnosti apomorfínu boli osoby pred podaním liečené antiemetickým domperidónom. Po dvoch dňoch liečby pomocou domperidónu boli náhodne vybrané osoby, ktorým sa poskytli nasledujúce liečby:

10 mg apomorfínu HCl (jedna jednotka príkladu 1)

10 mg apomorfínu HCl (jedna jednotka príkladu 2)

Vzorky krvi na farmakokinetickú analýzu sa brali pred aplikáciou dávky a v intervaloch 6 hodín po každej dávke apomorfínu. Výsledky sú znázornené v grafe 1 na priloženom obrázku. Je zrejmé, že apomorfín je rýchlo absorbovaný z obidvoch preparátov rýchlo sa rozptyľujúcej dávkovej formy a dosahuje maximálnu koncentráciu v plazme asi po 30 minútach. Nasledujúce príklady ďalej opisujú preparáty, ktoré môžu byť pripravené spôsobom opísaným v príklade 1.

Príklad 4

Prísada	Hmotnosť	% hmotnosti zmesi
Destilovaná voda USP/EP*	438,500	87,70
Apomorfín HC1 BP/EP	10,000	2,00
Želatína EP/USNF	25,000	5,00
Manitol EP/USP	20,000	4,00
Kyselina citrónová	1,500	0,30
Aspartám EP/USNF	2,500	0,50
Príchuť mäty piepornej	2,500	0,50
Celkom	500,000	100,00

* Väčšina odstránená počas lyofilizačného procesu

Príklad 5

Prísada	Hmotnosť	% hmotnosti zmesi
Destilovaná voda USP/EP*	215,000	86,00
Apomorfín HCl BP/EP	10,000	4,00
Želatína EP/USNF	11,500	4,60
Manitol EP/USP	10,000	4,00
Kyselina citrónová	1,500	0,60
Aspartám EP/USNF	2,000	0,80
Celkom	250,000	100,00

* Väčšina odstránená počas lyofilizačného procesu

Príklad 6

Prísada	Hmotnosť	% hmotnosti zmesi
Destilovaná voda USP/EP*	441,000	88,20
Apomorfín HCl BP/EP	10,000	2,00
Želatína EP/USNF	25,000	5,00
Manitol EP/USP	20,000	4,00
Kyselina citrónová	1,500	0,30
Aspartám EP/USNF	2,500	0,50
Celkom	500,000	100,00

* Väčšina odstránená počas lyofilizačného procesu

Príklad 7

Prísada	Hmotnosť	% hmotnosti zmesi
Destilovaná voda USP/EP*	425,000	85,00
Apomorfín HCl BP/EP	10,000	2,00
Domperidón	20,000	4,00
Želatína EP/USNF	20,000	4,00
Manitol EP/USP	15,000	3,00
Glycín	5,000	1,00
Aspartám EP/USNF	2,500	0,50
Príchuť mäty piepornej	2,500	0,50
Celkom	500,000	100,00

* Väčšina odstránená počas lyofilizačného procesu

Príklad 8

Prísada	Hmotnosť	% hmotnosti zmesi
Destilovaná voda USP/EP*	138,2500	92,1667
Lisurid maleát	0,2000	0,1333
Želatína EP/USNF	6,0000	4,0000
Manitol EP/USP	4,5000	3,0000
Aspartám EP/USNF	0,3000	0,2000
Višňová príchuť	0,7500	0,5000
Celkom	150,0000	100,0000

* Väčšina odstránená počas lyofilizačného procesu

Príklad 9

Prísada	Hmotnosť	% hmotnosti zmesi
Destilovaná voda USP/EP*	138,9500	92,6333
Pergolid mezylát	0,2500	0,1667
Želatína EP/USNF	6,0000	4,0000
Manitol EP/USP	4,5000	3,0000
Aspartám EP/USNF	0,3000	0,2000
Celkom	150,0000	100,0000

* Väčšina odstránená počas lyofilizačného procesu

Príklad 10

Prísada	Hmotnosť	% hmotnosti zmesi
Destilovaná voda USP/EP*	226,250	90,50
Bromokriptín mezylát	2,500	1,00
Želatína EP/USNF	10,000	4,00
Manitol EP/USP	7,500	3,00
Aspartám EP/USNF	1,250	0,50
Višňová príchuť	1,250	0,50
Príchuť mäty piepornej	1,250	0,50
Celkom	250,000	100,00

* Väčšina odstránená počas lyofilizačného procesu

Príklad 11

Prísada	Hmotnosť	% hmotnosti zmesi
Destilovaná voda USP/EP*	137,750	91,8333
Ropinirol	1,000	0,6667
Želatína EP/USNF	6,000	4,0000
Manitol EP/USP	4,500	3,0000
Aspartám EP/USNF	0,750	0,5000
Celkom	150,0000	100,0000

* Väčšina odstránená počas lyofilizačného procesu

Príklad 12

Prísada	Hmotnosť	% hmotnosti zmesi
Destilovaná voda USP/EP*	431,500	86,30
Apomorfín HCl BP/EP	10,000	2,00
Naxolon HCl BP/EP	10,000	2,00
Želatína EP/USNF	20,500	4,10
Manitol EP/USP	15,000	3,00
Kyselina citrónová	1,500	0,30
Aspartám EP/USNF	3,000	0,60
Grapefruitová príchuť	1,000	0,20
Glycín USP	7,500	1,50
Celkom	500,000	100,00

* Väčšina odstránená počas lyofilizačného procesu

Príklad 13

Prísada	Hmotnosť	% hmotnosti zmesi
Destilovaná voda USP/EP*	413,000	82,60
Apomorfín HCl BP/EP	10,000	2,00
Naltrexón HCl BP/EP	25,000	5,00
Želatína EP/USNF	22,500	4,50
Manitol EP/USP	15,000	3,00
Kyselina citrónová	2,500	0,50
Aspartám EP/USNF	5,000	1,00
Malinová príchuť	2,000	0,40
Glycín USP	5,000	1,00
Celkom	500,000	100,00

* Väčšina odstránená počas lyofilizačného procesu

Príklad 14

Prísada	Hmotnosť	% hmotnosti zmesi
Destilovaná voda USP/EP*	397,250	79,45
Apomorfín HCl BP/EP	20,000	2,00
Naxolon HCl BP/EP	10,000	2,00
Domperidón	20,000	4,00
Želatína EP/USNF	22,500	4,50

Manitol EP/USP	17,5000	3,50
Kyselina citrónová	1,500	0,30
Príchuť citrónu	2,500	0,50
Glycín USP	5,000	1,00
Aspartám EP/USNF	3,750	0,75
Celkom	500,000	100,00

* Väčšina odstránená počas lyofilizačného procesu

Príklad 15

Prísada	Hmotnosť	% hmotnosti zmesi
Destilovaná voda USP/EP*	219,008	87,60
Apomorfín HCl BP/EP	5,000	2,00
Granizetrón HCl	1,117	0,45
Želatína EP/USNF	10,625	4,25
Manitol EP/USP	7,500	3,00
Kyselina citrónová	1,500	0,60
Príchuť mäty piepornej	1,500	0,60
Glycín USP	1,250	0,50
Aspartám EP/USNF	2,500	1,00
Celkom	250,000	100,00

* Väčšina odstránená počas lyofilizačného procesu

Príklad 16

Prísada	Hmotnosť	% hmotnosti zmesi
Destilovaná voda USP/EP*	416,000	83,20
Želatína	18,000	3,60
Manitol	13,500	2,70
Testosterón undekán	50,000	10,00
Aspartám EP/USNF	2,500	0,50
Celkom	500,000	100,00

* Väčšina odstránená počas lyofilizačného procesu

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použitie farmaceutickej zmesi na ústne podanie, pričom zmes tvorí nosič a aktívna prísada vybraná z dopamínového agonistu, testosterónu a ich zmesi, zmes je vo forme pevnej, rýchlo sa rozptyľujúcej dávkovej formy, ktorá sa rozkladá za 1 až 60 sekúnd od umiestnenia do ústnej dutiny, na výrobu lieku na liečbu mužskej erektilnej disfunkcie.

2. Použitie podľa nároku 1, pričom zmes je vo forme pevnej, rýchlo sa rozptyľujúcej dávkovej formy a obsahuje sieť aktívnej prísady a vodou rozpustný alebo vodou dispergovateľný nosič, ktorý je inertný vzhľadom na aktívnu prísadu, sieť, ktorá bola získaná sublimáciou rozpúšťadla zo zmesi v tuhom stave, aby zmes obsahovala aktívnu prísadu a roztok nosiča v rozpúšťadle.

3. Použitie podľa nároku 1, pričom zmes obsahuje dopamínového agonistu v množstve 0,05 až 5 mg.

4. Použitie podľa ktoréhokoľvek predchádzajúceho nároku, pričom dopamínový agonista je apomorfín alebo jeho soľ.

5. Použitie podľa ktoréhokoľvek predchádzajúceho nároku, pričom zmes obsahuje dopamínového agonistu a ďalej zahŕňa antiemetikum.

6. Použitie podľa nároku 5, pričom antiemetikum je prítomné v množstve 1 až 120 mg.

7. Použitie podľa nároku 6, pričom antiemetikum je domperidón.

8. Použitie podľa ktoréhokoľvek z nárokov 4 až 7, ktoré ďalej obsahuje ópiového antagonistu.

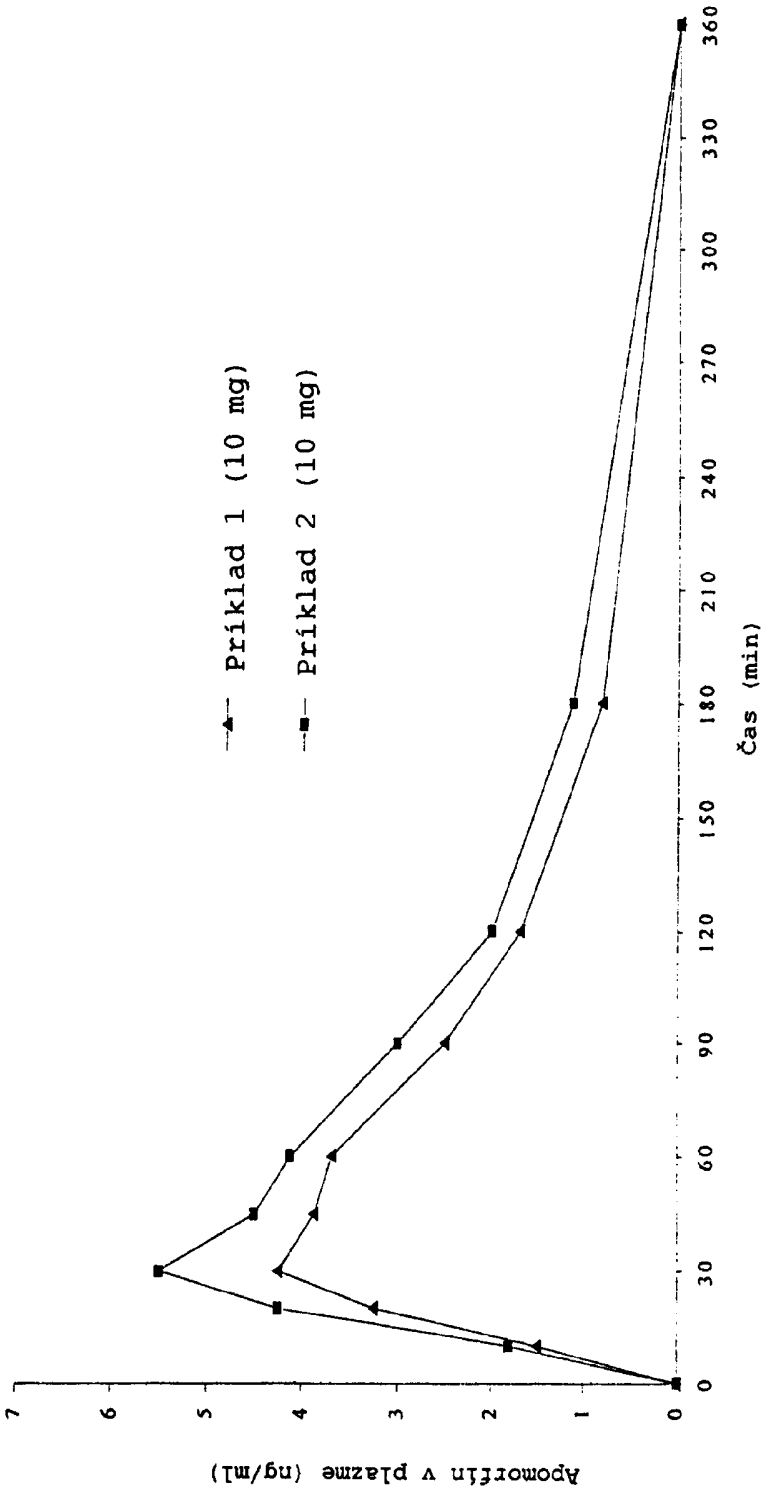
9. Použitie podľa nároku 8, kde ópiový antagonista je prítomný v množstve 0,5 až 100 mg.

10. Použitie podľa nároku 1, kde aktívna prísada obsahuje testosterón.

11. Použitie podľa nároku 10, kde testosterón je prítomný v množstve 110 až 100 mg.

1 výkres

Obrázok 1



Koniec dokumentu