

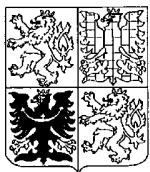
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 4811

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **25.06.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **25.06.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/090674**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **13.06.2001**

(Věstník č. 6/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/US99/14410**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/66870**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 F 5/41

A 61 K 9/00

(71) Přihlašovatel:

LAVIPHARM LABORATORIES, INC., Piscataway,
NJ, US;

(72) Původce:

Fotinos Spiros, Athens, GR;

(74) Zástupce:

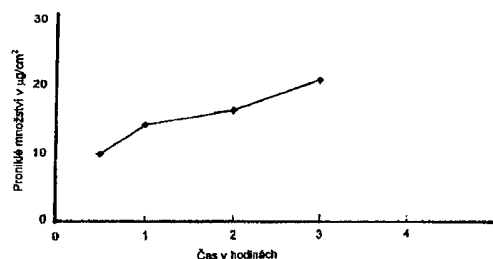
PATENTSERVIS PRAHA a.s., Jivenská 1, Praha 4,
14000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Podávací zařízení, podávané činidlo, způsob
léčení a způsob přípravy**

(57) Anotace:

Podávací zařízení pro léčení dysfunkce erekce u pacienta obsahuje kotouček z polymeru vytvářejícího film, ve kterém je obsažena účinná dávka terapeutického činidla, vhodného pro nápravu dysfunkce erekce. Podávané činidlo je prostaglandin E1. Dále je popsán způsob léčení dysfunkce erekce tím, že se vybere kotouček vyrobený z polymeru, který vytváří film, obsahující jedno nebo více terapeutických činidel vybraných ze skupiny zahrnující vazodilátor, činidlo uvolňující hladký sval, antidepresivum, parasympatický stimulátor, inhibitor systému renin-angiotenzin, místní anestetikum, α -blokátor a blokátor vápníkového kanálu; a terapeutické činidlo se dopraví na povrch penisu během účinného časového intervalu. Způsob přípravy pružného kotoučku pro léčení dysfunkce erekce se provádí tak, že se připraví prostředek obsahující prostaglandin E1, Eutanol G16S, PVP a PEG 400; a vytvoří se prostředek, který obsahuje podložní a uvolňovací vrstvu.



Podávací zařízení, podávané činidlo, způsob léčení a způsob přípravy

Oblast techniky

Předložený vynález popisuje podávací zařízení, způsoby jejich zhotovení a metody používané pro neinvazivní léčení dysfunkce erekce.

Dosavadní stav techniky

Dysfunkce erekce je považována za běžnou nemoc ovlivňující přibližně 10 % mužů v kterémkoli věku. Výskyt této dysfunkce se však s věkem dramaticky zvyšuje. Podle definice je dysfunkce erekce neschopnost dosáhnout a udržet erekci penisu po dostatečně dlouhou dobu, která by umožnila přiměřený sexuální styk. Příčina dysfunkce erekce může být psychogenního, organického, iatrogenního nebo hormonálního původu. Dysfunkce erekce psychogenního původu se může vyskytovat u pacientů mladších než 35 let kvůli psychologickým poruchám jako jsou deprese, úzkost, stres atd. Dysfunkce erekce organického původu mohou nastávat u starších pacientů z důvodu cévních, kavernózních nebo neurologických nemocí, jako je ateroskleróza, vysoký krevní tlak, kouření, cukrovka, poranění páteře, roztroušená skleróza atd. Dysfunkce erekce iatrogenního původu se objevují hlavně po podání léků nebo po provedení chirurgických zákroků. Bylo popsáno, že více než 130 léků může jako svůj vedlejší účinek způsobovat dysfunkci erekce, včetně například takových léků, jako jsou léky proti vysokému tlaku (např. β -blokátory a diuretika) a hypoglykemika. Dysfunkce erekce hormonálního původu se objevují hlavně kvůli změnám v hladinách testosteronu nebo jiných hormonů či chemických přenašečů.

Příčina impotence obvykle určuje druh léčení dysfunkce erekce penisu, jejímž konečným cílem je obnovení sexuální aktivity. Léčba může zahrnovat postupy jako je psychoterapie, cévní chirurgie nebo chirurgické výkony, pomocí nichž jsou zaváděny protézy. Při jiném přístupu mohou být vybrána terapeutická činidla pro farmakoterapii, která mohou být podávána orálně, místně, do močové trubice nebo podávána do dutin (EP 702 555; EP 249 194; EP 459 377; patenty US 5 242 391; US 5 474 535; US 5 492 911; US 5 576 290; US 5 658 936; US 5 698 589 a US 5 842 039). Za určitých

okolností je možno při léčení používat speciální zařízení, jako jsou vakuové válce. Příčina dysfunkce může určit výběr léčebného přístupu.

Pokud jsou používána terapeutická činidla, různé cesty jejich podávání pacientovi jsou spojeny s určitými nevýhodami. Například podávání do močové trubice může mít vedlejší účinky jak pro pacienta, tak pro jeho partnera, neboť část podaného léku zůstává v močové trubici a může tak být přenesena během sexuálního styku na partnera. Injekční podávání do dutin samotným pacientem má nevýhodu ve ztrátě spontánnosti a nepříjemných pocitech a někdy dochází k patologickým vedlejším účinkům a velká část pacientů tento způsob rychle opouští. Třebaže orální podávání je vhodným a přitažlivým způsobem léčení, tento přístup může být zneužíván pacienty bez dysfunkce erekce, kteří by však chtěli vyzkoušet orální léčiva pro zvýšení svého výkonu. Cesta místního podávání, založená na používání gelu, krému nebo čípků, postrádá možnost přesného dávkování na místě podání, zejména na kůži penisu.

Dermální metody podávání byly používány pro systémové léčení určitých poruch jak je uvedeno v patentech US 5 515 997; US 4 812 313; US 4 954 344 a US 5 302 395. Výsledkem několika pokusů optimalizovat podávání léku na penis pomocí dermální metody podávání, které vedly k úspěšnému sexuálnímu styku, bylo vyvinutí různých systémů dermálního podávání léků. S těmito systémy jsou však spojeny problémy, které se týkají změny struktury povrchu penisu a její důsledky na tření penisu ve vagíně.

Když byly prováděny pokusy použít zařízení pro dermální podávání na léčení dysfunkce erekce, byly vyvinuty poněkud složité vazodilátorové systémy aplikování (patent US 5 333 621), které mají složité provedení a nejsou pro používání vhodné. Systém se skládá ze tří nebo dvou adhezních vrstev, které jsou pevně přilnuty uvnitř kondomu. Při použití, po aplikaci tlaku na kondom, přilne ke kůži penisu třívrstvá náplast.

Jiné zařízení pro dermální podávání léků při léčení mužské impotence je popsáno v patentu US 5 741 511. Zařízení je ve formě válečkové matrice nebo porézní náplasti, aplikované na žalud penisu. Dokonce i v tomto případě, aby bylo dosaženo maximálního požadovaného účinku, náplast musí být zpevněna a k penisu připevněna kroužky. Po dosažení dostatečné erekce, jsou náplast a zpevnění odstraněny, zatímco kroužky zůstávají po dobu sexuálního styku. Toto zařízení je nepříjemné a nevhodné jak pro pacienta, tak pro jeho partnera.

V patentu US 5 480 648 je popsáno ještě jiné zařízení (náplast) pro dermální podávání léků, obsahujících prostaglandin, pro léčení jakýchkoli patologických stavů (např. uzavírání periferních tepen). Náplast popsaná v '648 se skládá z lepicí pásky, citlivé na tlak, která obsahuje aktivní a jiné přísady, laminované na podložním filmu. Avšak profil uvolňování léku z takového náplasti vykazoval znaky dlouhodobého podávání, které je nevhodné pro léčení dysfunkce erekce, protože zde je, aby bylo dosaženo pozitivní reakce (pevné zduření penisu), vyžadována účinná dávka aktivního činidla během krátkého časového úseku před sexuálním stykem.

Proto zde existuje potřeba vyvinout systém a způsob léčení dysfunkce erekce, který je jednoduchý, bezpečný, vhodný, jehož použití je bezbolestné, který však není možno zneužít a který je schopen dodávat účinnou „léčebnou dávku“ činidla během krátkého časového úseku, je aplikovatelný přímo na povrch penisu bez použití jakékoli další podpory a který nakonec umožní pacientovi dosáhnout normální sexuální aktivity.

Podstata vynálezu

Tedy vynález ve svém prvním provedení je podávací zařízení pro léčení dysfunkce erekce u pacienta, které obsahuje kotouček z polymeru, který vytváří film a obsahující účinnou dávku terapeutického činidla, vhodného pro napravení dysfunkce erekce. Toto provedení dále v kotoučku obsahuje alespoň jednu přísadu, přičemž alespoň jedna přísada pochází ze skupiny zahrnující: stabilizátor, solubilizátor, zesilovač a zvláčňovač. Terapeutické činidlo je v jednom z provedení prostaglandin, s výhodou prostaglandin E1. V jiném provedení je terapeutické činidlo vybráno ze skupiny zahrnující: vazodilátor, činidlo uvolňujícího hladký sval, antidepressivum, parasympatický stimulátor, inhibitor systému renin-angiotenzin, místní anestetikum, α -blokátor a blokátor vápníkového kanálu. Dále může zařízení obsahovat ještě alespoň jedno další terapeutické činidlo. Například jedno další terapeutické činidlo může být vybráno ze skupiny zahrnující: prostaglandin, testosteron, yohimbin, pentoxifylin, trazodon, apomorfin, fentolamin, sildenafil, minoxidil, misoprostol, papaverin, nitroglycerin, fentolamin, moxisylyl, linsidomin, lineární peptid, cyklický peptid a pyridylguanidinová sloučenina.

Při provedení podávacího zařízení je zesilovačem alespoň jedna sloučenina ze skupiny zahrnující: glykolipid, neesterifikovaná mastná kyselina, alifatický alkohol, ester

masné kyseliny a alifatického alkoholu, cyklohexanol, derivát cyklohexanolu, ester masné kyseliny a glycerolu, glykol, alifatický alkoholový éter glykolu a smáchedlo. Ve výhodném provedení tohoto zařízení je polymerem, který vytváří film, polyvinylpyrolidon, terapeutickým činidlem je prostaglandin E1, zesilovačem je Eutanol G16S a zvláčňovačem je PEG 400. Dále, materiál vytvářející film je přítomen v množství 5 až 100 %, terapeutické činidlo je přítomno v množství 0,1 až 20 % (hmotnost), zesilovač účinku je přítomen v množství 0,01 až 15 % a zvláčňovač je přítomen v množství 1 až 70 %, ve všech případech se jedná o hmotnostní procenta. V jiném provedení podávacího zařízení je materiál, který vytváří film, přítomen v množství 5 až 50 %, terapeutické činidlo je přítomno v množství 1 až 10 %, zesilovač pronikání je přítomen v množství 1 až 10 % a zvláčňovač je přítomen v množství 3 až 50 %. U výhodného provedení je polyvinylpyrolidon přítomen v množství 40 až 45 %, prostaglandin E1 je přítomen v množství 5 až 10 %, Eutanol G16S je přítomen v množství 1 až 4 % a PEG 400 je přítomen v množství 40 až 50 % než 30 % na základě suché hmotnosti a vytvoří tuhý kotouček.

V jiném ohledu je podávací zařízení zařízením pro dermální podávání. V jiném provedení probíhá podávání činidla přes sliznice. Účinná dávka je do pacienta uvolněna v intervalu jedné hodiny.

V jiném provedení je vynálezem metoda léčení dysfunkce erekce, která obsahuje: výběr kotoučku z polymeru vytvářejícího film a obsahujícího jedno nebo více terapeutických činidel, vybraných ze skupiny zahrnující: vazodilátor, činidlo uvolňující hladký sval, antidepresivum, parasympatický stimulátor, inhibitor systému renin-angiotenzin, místní anestetikum, α -blokátor a blokátor vápníkového kanálu; a podání terapeutického činidla na povrch penisu během účinného časového intervalu. Při tvorbě kotoučku je terapeutické činidlo vybráno ze skupiny zahrnující: prostaglandin, testosteron, yohimbin, pentoxifylin, trazodon, apomorfin, fentolamin, sildenafil, minoxidil, misoprostol, papaverin, nitroglycerin, fentolamin, moxisytil, linsidomin, lineární peptid, cyklický peptid a pyridylguanidinová sloučenina. Terapeutické činidlo je přítomno v rozsahu 0,1 až 15 % suché hmotnosti. Z jednoho hlediska na toto provedení, tvorba kotoučku dále zahrnuje přidání zvláčňovače, například zvláčňovač je přítomen v množství od 30 do 60 % suché hmotnosti a podání tohoto terapeutického činidla na povrch penisu nevyžaduje předchozí navlhčení. Z jiného hlediska na toto provedení, zvláčňovač je přítomen v množství, které je menší než 30 % suché

hmotnosti, a podání tohoto terapeutického činidla na povrch penisu obsahuje další krok, a to předchozí navlhčení povrchu. S výhodou je zvláčňovačem polyethylenglykol (PEG), a ještě výhodněji, PEG je PEG 400. V tomto provedení může být polymerem, vytvářejícím film, syntetický polymer, například syntetickým polymerem je polyvinylpyrolidon. Dále může být polymerem, vytvářejícím film, rostlinný protein, například prolamin, s výhodou gliadin nebo směs gliadinů. V těchto provedeních je účinným časovým obdobím 5 až 100 minut, například účinné časové období je 30 až 60 minut. V těchto provedeních je jako aplikační místo na penisu vybráno buď tělo penisu nebo žalud.

Ještě jiným provedením předloženého vynálezu je metoda přípravy pružných kotoučků pro léčení dysfunkce erekce, která zahrnuje: přípravu prostředku obsahujícího prostaglandin E1, Eutanol G16S, PVP a PEG 400: a vytvoření prostředku, který má podložní a uvolňovací vrstvu. Je výhodné, když způsob přípravy prostředku obsahuje přidání prostaglandinu E1 v množství 5 až 10 %, přidání Eutanolu G16S v množství 1 až 5 %, přidání polyvinylpyrolidonu v množství 40 až 50 % a přidání PEG 400 množství 40 až 50 %, vše na základě suché hmotnosti.

Popis specifických provedení

Podle provedení vynálezu je poskytován biodegradovatelný systém ve formě pružného kotoučku, který může být aplikován přímo na povrch penisu, například na tělo penisu nebo žalud. Pružný kotouček může obsahovat účinnou dávku terapeutického činidla pro léčení dysfunkce erekce a dále může obsahovat nosič pro dodání terapeutického činidla. Ve výhodném provedení je kotouček biodegradovatelný. Pružný kotouček obsahuje podložní materiál a uvolňovací vložku, která je odstraněna před aplikací na kůži penisu. Přípravky z příkladů 1 až 6 a 9 se používají pro přípravu pružného zařízení, které je vyrobeno s podložkou a uvolňovací vložkou. K pružnosti přispívá přítomnost zvláčňovače, například PEG 400, který tvoří podstatné procento obsahu přípravků z těchto příkladů, například PEG 400 je přítomen v množství, které je na základě suché hmotnosti 30 až 60 %, s výhodou 40 až 50 %, a ještě výhodněji 44 až 48 % suché hmotnosti přípravku.

Podle provedení předloženého vynálezu, může být kotouček vyroben z materiálů, o nichž je v oboru známo, že vykazují schopnost vytvářet film. Materiály, které jsou schopny vytvářet film, mohou být výhodně jakéhokoli syntetického původu, jako je polyvinylpyrolidon (PVP) nebo derivát PVP nebo jiný přilnavý materiál citlivý na

tlak; nebo tento materiál může být polosyntetického původu, jako je jakýkoli z různých derivátů celulózy. Materiály, které jsou schopny vytvářet film, mohou být přírodního původu, jako je polymer živočišného původu, například chitin nebo chitosan z vnější kostry korýšů, nebo z rostliny, jako je guma, například xantinová guma, guma karaya, nebo rostlinná pryskyřice, například lentišková pryskyřice (například z *Pistachia lentiscus* var. *Chios*), nebo rostlinný protein, jako z pšenice nebo z obilí, jako je prolaminový protein. Prolaminovým proteinem může být zein z kukuřice, hordein z ječmene nebo gliadin z pšenice. Polymery rostlinných proteinů, které jsou schopny vytvářet film, mohou být směsí proteinů, například směsí pšeničných gliadinů.

V jednom provedení je kotouček pružný a obsahuje PVP v koncentraci menší než 50%, přičemž v tomto provedení je PVP přilnavou látkou, citlivou k tlaku. V jiném provedení je kotouček tuhý a vyžaduje aplikaci na vlhký povrch, v tomto provedení je PVP přítomen ve vyšší koncentraci, například 90 až 95% a v tomto provedení je PVP materiálem, který vytváří film.

V provedení vynálezu je kotouček tuhý a nevyžaduje žádný způsob podpory, jiný než je vlastní kotouček, tj. nevyžaduje podložní materiál a uvolňovací vložku. Provedení vynálezu poskytuje způsob léčení mužské impotence, způsob zahrnující aplikaci kotoučku obsahujícího lék na povrch penisu s oblastí předem navlhčenou tekutinou, například vodou nebo vodným roztokem nebo glykolem nebo jakoukoli tekutinou, schopnou jak navlhčit kotouček, tak nezpůsobit uživateli nepříjemné pocity. Přípravek tohoto provedení je uveden v příkladu 7, kde je materiálem, který vytváří film, syntetický polymer PVP, přítomný ve velkém množství (91%) a PEG je přítomen jako minoritní složka (3 % suché hmotnosti) a v příkladu 8, kde materiálem, který vytváří film, je přírodní rostlinný protein gliadin, přítomný ve velkém množství (93,3%) a polysorbát monoolejové kyseliny je přítomen v malém množství (5,00%).

V kotoučku mohou být obsaženy jiné přísady, aby optimalizovaly jeho fyzikálně chemické a mechanické vlastnosti. Písady mohou zahrnovat stabilizátory, solubilizátory, zesilovače a zvláčňovače. Pro zlepšení absorpce při podávání sliznicemi (přes žalud) nebo dermálně (přes tělo penisu) mohou být použity zesilovače průstupu terapeutických činidel povrchem penisu do houbových tělísek. Ty mohou mimo jiné obsahovat: glykolipidy, mastné kyseliny, alifatické alkoholy, cyklohexanoly a jejich deriváty, estery glycerolu s mastnými kyselinami, glykoly a étery glykolů s alifatickými alkoholy, smáčedla a jiné sloučeniny pro dermální podávání léků a podávání léků

povrchem sliznice, které jsou známé osobám se zkušeností v oboru. Příklady látek, které podporují pronikání kůží, vhodné pro použití v předloženém vynálezu, zahrnují směs glykolipidů rostlinného původu, linoleovou kyselinu, éter polyethylenglykolu s laurylalkoholem (Lipocol-12), L-mentol, hexadecyl-stearát (Eutanol G16S), polysorbát monooleové kyseliny, isopropyl-myristylát a glycerolový ester monooleové kyseliny.

Termín „dermální“, jak je používán zde a v patentových nárocích, znamená cestu, kterou je podáváno jedno nebo více terapeutických činidel přes epitelální vrstvu pacienta, počítaje v to také podávání přes rohovitou vrstvu, která obsahuje mrtvé diferenciované epitelální buňky, které vytvořily suchou keratinizovanou vrstvu. Termín „slizniční“, jak je zde používán, bude znamenat cestu, kterou je podáváno jedno nebo více terapeutických činidel přes slizniční epitelální vrstvu. Slizniční epitelální vrstva se nachází v ústní dutině a v dutině pochvy pacientky a u neobřezaného muže pod předkožkou penisu na žaludu.

Systémy pro slizniční a dermální podávání léku jsou popsány v „Transdermal and Topical Drug Delivery Systems“, vyd. Ghosh T. a kol., (Buffalo Grove, IL: Interpharm Press, Inc., 1997), kde je popsána vyšší propustnost tkáně sliznice.

Provedení vynálezu ve formě tuhého kotoučku je vhodné pro aplikaci na tělo penisu nebo na žalud, pro dermální nebo respektive slizniční podávání terapeutického činidla nebo kombinace činidel. Osoba používající tuhý kotouček může za určitých okolností aplikovat zařízení na žalud bez vyžadování úvodního navlhčení. Dále, vyšší propustnost slizniční tkáně má ten důsledek, že cesta podávání přes sliznice má mnohem vyšší účinnost a rychlost příjmu terapeutického činidla, přípravek specifický pro slizniční podávání může obsahovat, ve srovnání s přípravkem pro dermální podávání na tělo penisu, snížené množství každého z terapeutického činidla a látek, které podporují pronikání kůží. Jinou možností je, že osoba používající tuhý kotouček může při cestě podávání přes sliznice zkrátit dobu aplikace kotoučku na povrch penisu spíše, než když je vybrána dermální cesta podávání, takže pro obě cesty podávání může být použit jeden přípravek.

Terapeutická činidla obsažená v kotoučku, který je předmětem tohoto vynálezu, mohou zahrnovat jakýkoli lék, o němž je v oboru známo, že je vhodný pro léčení dysfunkce erektce buď sám nebo v kombinaci, s výhodou s léky, které mohou být podávány místně přes kůži těla penisu a/nebo žaludu penisu, jako jsou vazodilátory,

činidla uvolňující hladký sval, místní anestetika, α -blokátory a blokátory vápníkového kanálu.

Terapeutické činidlo přítomné v přípravcích v zařízení může obsahovat mimo jiné hormon, například steroidní hormon jako je testosteron, peptidový hormon, aminový hormon a hormonu podobný eikosanoid, jako je prostaglandin, leukotrien a tromboxan. Ve výhodném provedení může být použita účinná dávka periferního vazodilátoru, jako je eikosanoid, s výhodou prostaglandin, ještě výhodněji prostaglandin E1 samotný nebo v kombinaci s jinými terapeutickými činidly. V jiném výhodném provedení může být použita kombinace prostaglandinu E1 s nízkou koncentrací druhého vazodilátoru, jehož příkladem může být nitroglycerin, prostředek který rozšiřuje žíly.

Termín „prostaglandin“ označuje skupinu sloučenin, původně objevenou v semenné tekutině, u kterých bylo zjištěno že způsobují rozšíření cév a stahování nebo uvolňování hladkého svalu dělohy. Prostaglandiny, leukotrieny a jim podobné sloučeniny jsou nazývány eikosanoidy, protože jsou syntetizovány mikrozomálními enzymy z esenciálních 20uhlíkatých mastných kyselin, např. kyseliny arachidonové (Hardman, J. 1996, v publikaci Goodmana a Gilmana: The Pharmacological Basis of Therapeutics, kap. 26, 9. vydání, McGraw Hill).

V určitých provedeních tohoto vynálezu mohou být v kotoučku obsažena doplňková terapeutická činidla buď jednotlivě nebo ve vybraných kombinacích s jedním nebo více výše zmíněných nebo následujících terapeutických činidel: testosteron, yohimbin, pentoxifylin (vazodilátor), trazodon (antidepresivum), apomorfín (parasymptický stimulátor), fentolamin (vazodilátor), sildenafil a jiné pyrozolopyrimidonové deriváty. Další činidla zahrnují minoxidil, misoprostol, papaverin, nitroglycerin, fentolamin, moxisylit, linsidomin, lineární peptidy, cyklické peptidy a pyridylguanidinové sloučeniny a inhibitory systému renin-angiotenzin. Tato činidla mohou být obsažena v kotoučku v dávce, která účinně napravuje dysfunkci erekce penisu. Pomocí dermálního nebo slizničního zařízení, které je provedením vynálezu, může kotouček pojmout takový obsah léku, který je 10krát až 20krát větší, než který je používán při intrakavernózní injekci pro léčení dysfunkce erekce.

Podle provedení vynálezu je účinné množství aktivního činidla uvolněno v časovém intervalu, který je žádoucí pro získání pozitivní odpovědi (pevné zduření penisu) pro uspokojivý průběh sexuálního styku, např. 30 až 60 minut po aplikaci.

Podle výhodného provedení, vynález poskytuje biodegradovatelný kotouček, obsahující vzhledem k celkové hmotnosti nosiče a jiných složek: jedno nebo více terapeutických činidel pro léčení dysfunkce erekce v množství 0,1 až 20 % hmotnosti, s výhodou v množství 0,1 až 15 % suché hmotnosti, ještě výhodněji v množství 1 až 10 % hmotnosti; jeden nebo více zesilovačů prostupnosti kůže v množství 0,01 až 15 % hmotnosti, s výhodou 1 až 10 % hmotnosti; jeden nebo více materiálů, které vytvářejí film, v množství 5 až 100 % hmotnosti, například 5 až 50 %, 20 až 50 %, 40 až 60 % a 70 až 95 % hmotnosti; a jeden nebo více zvláčňovačů v množství 1 až 70 % hmotnosti, s výhodou 3 až 50 % hmotnosti.

Podle provedení vynálezu se jedná o pružné zařízení, které nevyžaduje krok předběžného navlhčení, kotouček může být umístěn během výroby mezi dvě ochranné vrstvy, jmenovitě podložní film a uvolňovací vložku, přičemž poslední jmenovaná je před použitím odstraněna. Jak podložní film, tak uvolňovací vložka mohou být vyrobeny z jakéhokoli vhodného materiálu, který je známý v oboru dermálního podávání léků. Dále může být v přípravku ve formě pružného kotoučku snížen obsah přilnavé složky, která je citlivá na tlak, aby bylo dosaženo pohodlného aplikování na žalud i pohodlného odstranění z žaludu a dosaženo rychlého podání terapeutického činidla přes vrstvu sliznice.

Provedení vynálezu je podávací zařízení pro terapeutické činidlo, napravujícího dysfunkce erekce, které obsahuje: pružný kotouček, který je vyroben z polymeru vytvářejícího film a obsahující účinnou dávku terapeutického činidla, vhodného pro nápravu dysfunkce erekce. Podávání může být v jednom provedení uskutečněno dermální cestou a v jiném provedení slizniční cestou. Zařízení může dále zahrnovat alespoň jednu přísadu obsaženou uvnitř kotoučku, přičemž alespoň jedna přísada je ze skupiny zahrnující: stabilizátor, solubilizátor, zesilovač a zvláčňovač. Zesilovač je vybrán ze skupiny zahrnující: glykolipid, mastnou kyselinu, například neesterifikovanou mastnou kyselinu, ester mastné kyseliny a alifatického alkoholu, alkohol, cyklohexanol, ester glycerolu s jednou nebo více mastnými kyselinami, glykoly a étery glykolu s alifatickými alkoholy, smáčedlo a jiné sloučeniny o nichž je v oboru známo, že je možno je použít v předloženém vynálezu. Terapeutické činidlo je vybráno ze skupiny zahrnující: vazodilátor, činidlo uvolňující hladký sval, místní anestetikum, α -blokátor a blokátor vápníkového kanálu. Pomocí tohoto zařízení je účinná dávka uvolněna do pacienta během jedné hodiny.

Jiným provedením vynálezu je metoda léčení dysfunkce erekce, která zahrnuje: výběr kotoučku z polymeru vytvářejícího film, a obsahujícího eikosanoid nebo směs eikosanoidů a aplikaci eikosanoidu na povrch penisu během účinného časového intervalu. V tomto provedení vynálezu je eikosanoidem prostaglandin a účinný časový interval je 5 až 100 minut, výhodně je účinný časový interval 30 až 60 minut.

Zhotovení zařízení

Zařízení přípravku může mít v jednom provedení vrstvu uvolňovací vložky, umístěnou na vrstvě prostředku na povrchu protilehlém, než je vrstva podložní. Zařízení může být vyrobeno s poutkem pro snadné odstranění podložní vrstvy nebo uvolňovací vložky, nebo obou jmenovaných vrstev, které byly chráněny před povlakem prostředku. Podobně se vyskytuje poutko na podložní vrstvě, takže zařízení může být uživatelem uchopeno při jeho odstraňování z kůže.

Prostředek může být aplikován na uvolňovací vložku nebo na neporézní podložní vrstvu pomocí standardních potahovacích postupů, například pomocí rotačního řídicího nože, šterbinovou matricí, filmovou matricí nebo laboratorní potahovací jednotkou se zabudovanou sušičkou, například LTSV/LTF, W. Mathis AG, Niederhasli, Zurich, Switzerland CH-8155. Roztok nebo disperze prostředku v rozpouštědle mohou být nanесeny jako film nebo základní hmota na arch uvolňovací vložky, vysušeny, aby se odstranilo rozpouštědlo a potom překryty pomocí archu podložní vrstvy. Jinak může být zařízení vyrobeno jako vrstva prostředku nanесeného na podložní vrstvě, pokud se jedná o neporézní materiál, který potom může být vysušen, aby se odstranilo rozpouštědlo.

Zařízení obsahuje podložní vrstvu z netkaného, nesavého filmu, který je velmi dobře schopen propouštět páru. Podložní vrstva může propůjčit pevnost v tahu, takže zařízení je možno snadno používat a aplikovat a odstraňovat bez toho, že by zanechávalo část prostředku nebo zařízení na kůži. Podložní vrstva může být neporézní, mikroporézní nebo makroporézní, jako je tkaný nebo netkaný prostředek, a může být, pokud se týká vlhkosti savý, částečně savý nebo nesavý. Netkaný materiál je vybrán ze skupiny zahrnující: polyethylen, polyolefin, polyuretan, polyester, polypropylen, nylon, bavlna, viskózní hedvábí, polyvinylchlorid a vláknitá celulóza.

Uvolňovací vložka může být z materiálu, vybraného ze skupiny zahrnující: papír, polyester a polystyren, a může být potažen uvolňovací vložkou silikonovou nebo založenou na bázi fluorovaných uhlovodíků. Uvolňovací vložka se odstraňuje ze

zařízení před aplikací prostředku základní vrstvy na kůži pacienta, který má dysfunkci erekce. Materiálem uvolňovací vložky může být MediRelease 2226, polyesterová silikonová uvolňovací vložka, získaná od Bertek Medical Products, St. Albans, VT.

Způsobem výroby zařízení může být nanesení prostředku, například takového jaký je uveden v kterémkoli z příkladů 1 až 6 a v příkladu 9, na povrch velkého archu uvolňovací vložky nebo neporézní podložní vrstvy požadované tloušťky, vysušení této základní vrstvy na archu, nanesení podložní vrstvy nebo uvolňovací vložky na vrstvu prostředku a konečné rozřezání archů, tím je vyrobeno zařízení, které je provedením vynálezu. Nanesení roztoku nebo suspenze prostředku na podložní materiál může být provedeno například na uvolňovací vložku, kontinuálně podávanou rotačním řídicím nožem, zpětným válcováním, štěrbínovou maticí nebo jinou metodou, vhodnou pro nanášení přilnavého materiálu na podložku.

Pružné zařízení může mít tloušťku 1 až 10 mil („mil“ je 1/1000 palce), výhodně může mít tloušťku 2 až 5 mil, výhodněji tloušťku 2,5 mil a ještě výhodněji tloušťku 3,5 mil. Podložní vrstva může mít tloušťku 0,5 až 10 mil, výhodně tloušťku 3 až 5 mil. Uvolňovací vložka může mít tloušťku 0,5 až 10 mil, výhodně tloušťku 3 až 5 mil. Celé zařízení může mít tloušťku 3 až 50 mil, například může být silné 4, 8, 12, 16, 20 nebo 24 mil.

Laminovaný arch může být rozřezán na množství jednotlivých zařízení pomocí řezačky na známky nebo řezáním rotační štěrbínovou maticí, obě techniky jsou známé osobám s běžnou zkušeností v oboru. Provedení zařízení, která jsou předmětem tohoto vynálezu, mohou být ve tvaru obdélníků (proužky), kruhů, kruhových výsečí a jiných pravidelných nebo nepravidelných tvarů, jako jsou různé bizardní tvary. Zařízení může mít plochu 1 až 20 cm², například 1 až 5 cm², výhodně 1 až 2 cm², například 1,1, 1,3 nebo 1,5 cm².

Provedení zařízení, které je předmětem tohoto vynálezu, které je tuhý kotouček, může být vyrobeno tak, že se připraví roztok nebo suspenze složek, poté se roztok nebo suspenze nanese na pevný povrch, například na povrch polystyrénového materiálu. Po vysušení a tím odstranění rozpouštědla je film odstraněn a rozřezán na požadované tvary.

Přehled obrázků na výkresech

Obrázek 1 je graf, ukazující souhrnné prostupování prostaglandinu na jednotku plochy rohovité vrstvy jako funkci času po podání přípravku z příkladu 9.

Příklady provedení vynálezu

Příklady 1 až 6. Pružné kotoučky pro léčení dysfunkce erekce

Kotouček byl vyroben přimícháním rozpouštědla polyethylenglykolu (PEG 400), léku (prostaglandin E1) a zesilovače pronikání činidla kůží (isopropyl-myristilát) za prudkého míchání ke směsi polyvinylpyrolidonu (PVP) v ethanolu. Takto získaná směs byla nanesena na posilikonovaný polyesterový film a sušena v peci při teplotě 70 °C po dobu 15 minut, aby se vytvořilo to, co je zde nazýváno „systém“. Systém byl navrstven na polyethylenový podložní film a z něho byly vytvořeny náplasti o velikosti 1 až 20 cm², například 1 až 5 cm², s výhodou 1,3 cm². V tomto příkladě bylo množství léku 0,5 mg/ cm². In vitro rozpouštěcí testy navržených přípravků za použití metodologie US lékopisu č. 23 (přístroj 5) ukázaly, že celkové množství léku bylo rozpuštěno během 30 minut.

Prostředky které jsou provedením vynálezu, obsahující prostaglandin E1 (PGE1) v příkladech 1 až 6 jsou ukázány v tabulce 1.

Příklady 7 až 8. Tuhé kotoučky pro léčení dysfunkce erekce

Jsou připraveny systémy obsahující přípravky z příkladů 7 až 8 ukázané v tabulce 1 a mohou být aplikovány na předem navlhčenou oblast kůže penisu. V příkladu 7 je obsah PVP 91,00% a obsah PEG 400 je 3,00% suché hmotnosti. Jinou možností je použít v tomto provedení vynálezu přípravek, obsahující jako složky směs gliadinů (93,30 % suché hmotnosti) a Montane 80 VGA (5,00 % suché hmotnosti), jak je uvedeno v příkladě 8.

Příklad 9. Stanovení pronikání složek do lidské rohovité vrstvy

Aby byla zhodnoceno pronikání přípravků popsaných v předloženém vynálezu, byl výše popsanou metodou připraven přípravek obsahující 7 % prostaglandinu E1, 2,5 % Eutanolu G17S, 43,73 % PVP a 46,77 % PEG 400, vše stanoveno na základě suché hmotnosti. Dermální absorpce (tok) prostaglandinu z přípravku byl určen in vitro za použití kůže lidské mrtvolky podle metody Franze (J. Invest. Derm. 64, 190-105, 1975.

Absorbce kůží a význam údajů získaných in vitro). Rohovitá vrstva použitá v tomto příkladu byla získána z kůže čerstvé mrtvoly a byla oddělena pomocí metody Kligman a kol. (Arch. Derm. 88, 702, 1963. Příprava izolovaných plátků lidské rohovité vrstvy).

Souhrnné množství prostaglandinu, který pronikl do rohovité vrstvy na jednotku plochy v každém časovém bodě je ukázán na obrázku 1. Výsledky ukazují, že prostaglandin pronikal do rohovité vrstvy ve vysokém množství během prvních 30 minut. Tyto údaje naznačují, že je možno dopravit účinné množství léku na místo působení jednoduchým, bezpečným, účinným a včasným způsobem, který tak překonává nedostatky systémů, popsanych v rámci dosavadního stavu techniky.

Tabulka 1: Přípravky z příkladů 1 až 8

složka	příkl.1	příkl.2	příkl.3	příkl.4	příkl.5	příkl.6	příkl.7	příkl.8
PGE1 ¹	6,20	6,20	6,20	6,20	6,20	6,20	1,00	0,50
kyselina linoleová ²	6,00							
Lipocol-12 ³		8,00						
isopropyl-myristilát			4,00					
glyceryl-monooleát				2,50				
fentolamin ⁴ (báze)							2,50	
Eutanol G16S ⁵					2,50		2,50	
L-mentol ⁶					6,00	6,00		
Montane 80 VGA ⁷								5,00
směs gliadinů ⁸								93,30
PVP ⁹	42,40	41,50	43,39	44,11	41,70	42,90	91,00	
PEG 400 ¹⁰	45,40	44,30	46,41	47,19	44,60	45,90	3,00	

¹ PGE1 je Prostaglandin 1 USP dodávaný od Bolder Ltd. (P.O. Box OH 1001 Boole, Switzerland)

² Kyselina linoleová je mastná kyselina dodávaná od Croda Chemicals Ltd. (Cowick Hull Snaith Goole, North Humberside DN 14 9AA England)

- ³ Lipocol-12 je 12molární polyethylenglykolový éter laurylalkoholu, dodávaný od LIPO Chemicals, Inc. (207 19th Avenue, Paterson, NJ 07540, USA)
- ⁴ Fentolamin báze je dodáván jako fentolamin-mesylát USP 23 od Welding Crabb & Co. (Post box 30 58 40. D 20318 Hamburg, Germany), který je chemicky převeden na fentolaminovou bázi
- ⁵ Eutanol G16S hexadecyl-stearát dodávaný od Henkel KgaA (Cospha 10-40191 Dusseldorf, Germany)
- ⁶ L-mentol je dodáván od Sigma Chemical Co (P.O. Box 14508, St. Louis, MO 63178 USA)
- ⁷ Montane 80 VGA je polysorbát monooleové kyseliny dodávaný od Seppic (BP 228-81105 Castres Cedex, France)
- ⁸ Směs gliadinů je získána od Inocosm lab. (45 Chemin de la Justice, 92290, Chatenay-Malabry, France)
- ⁹ PVP (Kollidon 90s) je polyvinylpyrolidon dodávaný od BASF Aktiengesellschaft (67056 Ludwigshafen, Germany)
- ¹⁰ PEG 400 je polyethylenglykol dodávaný od ICI Surfactants (P.O. Box No90, Wilton Middlesbrough, Cleveland TS90 8JA England)

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Podávací zařízení pro léčení dysfunkce erekce u pacienta, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje kotouček z polymeru vytvářejícího film, ve kterém je obsažena účinná dávka terapeutického činidla, vhodného pro nápravu dysfunkce erekce.
2. Podávací zařízení podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dále obsahuje uvnitř kotoučku alespoň jednu přísadu, přičemž alespoň jedna přísada je vybrána ze skupiny zahrnující: stabilizátor, solubilizátor, zesilovač a zvláčňovač.
3. Podávací zařízení podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že terapeutické činidlo je prostaglandin.
4. Podávané činidlo podle nároku 3, v y z n a č u j í c í s e t í m, že prostaglandin je prostaglandin E1.
5. Podávací zařízení podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že terapeutické činidlo je vybráno ze skupiny zahrnující: vazodilátor, činidlo uvolňujícího hladký sval, antidepressivum, parasympatický stimulátor, inhibitor systému renin-angiotenzin, místní anestetikum, α -blokátor a blokátor vápníkového kanálu.
6. Podávací zařízení podle nároku 5, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje alespoň jedno další terapeutické činidlo.
7. Podávací zařízení podle nároku 6, v y z n a č u j í c í s e t í m, že alespoň jedno další terapeutické činidlo je vybráno ze skupiny zahrnující: prostaglandin, testosteron, yohimbin, pentoxifylin, trazodon, apomorfín, fentolamin, sildenafil, minoxidil, misoprostol, papaverin, nitroglycerin, fentolamin, moxisylit, linsidomin, lineární peptid, cyklický peptid a pyridylguanidinová sloučenina.
8. Podávací zařízení podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že alespoň jeden zesilovač je vybrán ze skupiny zahrnující: glykolipid, neesterifikovaná mastná kyselina, alifatický alkohol, ester mastné kyseliny a alifatického alkoholu,

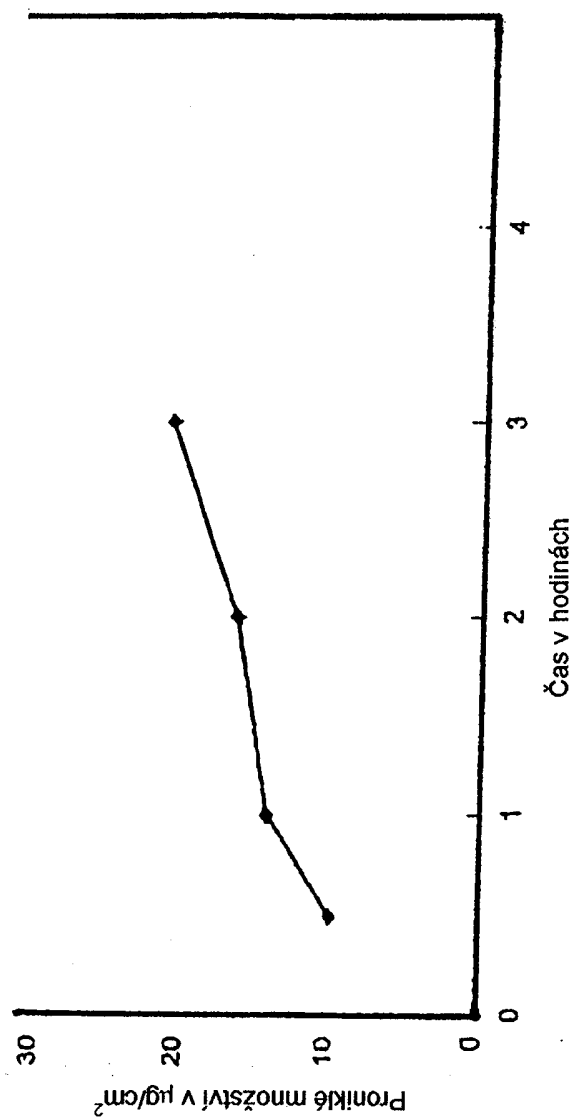
cyklohexanol, derivát cyklohexanolu, ester mastné kyseliny a glycerolu, glykol, alifatický alkoholový éter glykolu a smáčedlo.

9. Podávací zařízení podle nároku 8, v y z n a č u j í c í s e t í m, že polymer vytvářející film je polyvinylpyrolidon, terapeutické činidlo je prostaglandin E1, zesilovač je Eutanol G16S a zvláčňovač je PEG 400.
10. Podávací zařízení podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že materiál vytvářející film je přítomen v množství 5 až 100 %, terapeutické činidlo je přítomno v množství 0,1 až 20 %, zesilovač je přítomen v množství 0,01 až 15 % a zvláčňovač je přítomen v množství 1 až 70 %, vše vyjádřeno v procentech suché hmotnosti.
11. Podávací zařízení podle nároku 10, v y z n a č u j í c í s e t í m, že materiál vytvářející film je přítomen v množství 5 až 50 %, terapeutické činidlo je přítomno v množství 1 až 10 %, zesilovač pronikání je přítomen v množství 1 až 10 % a zvláčňovač je přítomen v množství 3 až 50 %.
12. Podávací zařízení podle nároku 9, v y z n a č u j í c í s e t í m, že polyvinylpyrolidon je přítomen v množství 40 až 45 %, prostaglandin E1 je přítomen v množství 5 až 10 %, Eutanol G16S je přítomen v množství 1 až 4 % a PEG 400 je přítomen v množství 40 až 50 %.
13. Podávací zařízení podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že polymer vytvářející film je vybrán ze skupiny zahrnující syntetický polymer, polosyntetický polymer a v přírodě se vyskytující polymer.
14. Podávací zařízení podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že syntetický polymer je polyvinylpyrolidon.
15. Podávací zařízení podle nároku 13, v y z n a č u j í c í s e t í m, že v přírodě se vyskytující polymer je rostlinného původu.

16. Podávací zařízení podle nároku 15, v y z n a č u j í c í s e t í m, že rostlinný polymer je gliadin.
17. Podávací zařízení podle nároku 2, v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje zvláčňovač v množství menším než 30 % suché hmotnosti a vytváří tuhý kotouček.
18. Podávací zařízení podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dodávání je přes kůži.
19. Podávací zařízení podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že dodávání je přes sliznici.
20. Podávací zařízení podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že účinná dávka je uvolněna do pacienta během jedné hodiny.
21. Způsob léčení dysfunkce erekce, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se vybere kotouček vyrobený z polymeru, který vytváří film, obsahující jedno nebo více terapeutických činidel vybraných ze skupiny zahrnující vazodilátor, činidlo uvolňujícího hladký sval, antidepressivum, parasympatický stimulátor, inhibitor systému renin-angiotenzin, místní anestetikum, α -blokátor a blokátor vápníkového kanálu; a terapeutické činidlo se dopraví na povrch penisu během účinného časového intervalu.
22. Způsob podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m, že při přípravě kotoučku je terapeutické činidlo vybráno ze skupiny zahrnující prostaglandin, testosteron, yohimbin, pentoxifylin, trazodon, apomorfín, fentolamin, sildenafil, minoxidil, misoprostol, papaverin, nitroglycerin, fentolamin, moxisylit, linsidomin, lineární peptid, cyklický peptid a pyridylguanidinovou sloučeninu.
23. Způsob podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m, že terapeutické činidlo je přítomno v rozmezí 0,1 až 15 % suché hmotnosti.

24. Způsob podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m, že příprava kotoučku zahrnuje přidání zvláčňovače.
25. Způsob podle nároku 24, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zvláčňovač je přítomen v množství 30 až 60 % suché hmotnosti a podávání terapeutického činidla na povrch penisu nevyžaduje předchozí navlhčení.
26. Způsob podle nároku 24, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zvláčňovač je přítomen v množství menším než je 30 % suché hmotnosti a dodávání terapeutického činidla na povrch penisu má další krok, a to předchozí navlhčení povrchu.
27. Způsob podle nároku 24, v y z n a č u j í c í s e t í m, že zvláčňovač je polyethylenglykol (PEG).
28. Způsob podle nároku 27, v y z n a č u j í c í s e t í m, že PEG je PEG 400.
29. Způsob podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m, že polymer vytvářející film je syntetický polymer.
30. Způsob podle nároku 29, v y z n a č u j í c í s e t í m, že syntetický polymer je polyvinylpyrolidon.
31. Způsob podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m, že polymer vytvářející film je rostlinný protein.
32. Způsob podle nároku 23, v y z n a č u j í c í s e t í m, že rostlinný protein je prolamin.
33. Způsob podle nároku 32, v y z n a č u j í c í s e t í m, že prolamin je gliadin.
34. Způsob podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m, že účinný časový interval je 5 až 100 minut.

35. Způsob podle nároku 34, v y z n a č u j í c í s e t í m, že účinný časový interval je 30 až 60 minut.
36. Způsob podle nároku 21, v y z n a č u j í c í s e t í m, že povrchem penisu je buď tělo penisu nebo žalud.
37. Způsob přípravy pružného kotoučku pro léčení dysfunkce erekce, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se připraví prostředek obsahující prostaglandin E1, Eutanol G16S, PVP a PEG 400; a vytvoří se prostředek, který obsahuje podložní a uvolňovací vrstvu.
38. Způsob podle nároku 37, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se připraví prostředek přidáním prostaglandinu E1 v množství 5 až 10 %, přidáním Eutanolu G16S v množství 1 až 5 %, přidáním polyvinylpyrolidonu v množství 40 až 50 % a přidáním PEG 400 v množství 40 až 50 %, vše stanoveno na základě suché hmotnosti.



Obr. 1