

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

290 573

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: 2001 - 1091

(22) Přihlášeno: 23.11.1994

(30) Právo přednosti:

24.11.1993 US 1993/158121

23.11.1994 CZ 1994/2893

(40) Zveřejněno: 12.07.1995

(Věstník č. 7/1995)

(47) Uděleno: 17.06.2002

(24) Oznámeno udělení ve Věstníku: 14.08.2002

(Věstník č. 8/2002)

(13) Druh dokumentu: B6

(51) Int. Cl.⁷:

A 61 K 31/137

A 61 P 13/10

(73) Majitel patentu:

ELI LILLY AND COMPANY, Indianapolis, IN, US;

(72) Původce vynálezu:

Thor Karl Bruce, Carmel, IN, US;

(74) Zástupce:

Švorčík Otakar JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název vynálezu:

Léčivo pro ošetřování inkontinence

(57) Anotace:

Řešení se týká použití venlafaxinu pro přípravu farmaceutického prostředku k ošetřování močové inkontinence.

CZ 290573 B6

Léčivo pro ošetřování inkontinence

Oblast techniky

5

Vynález se týká oboru farmaceutické chemie, tj. léčiva pro ošetřování inkontinence lidí.

Dosavadní stav techniky

10

Močová inkontinence je běžný stav a často je tak závažný, že působí svízelné potíže a vede dokonce k invaliditě. Často je příčinou, že starší lidé jsou odkázáni na ošetrovatelské ústavy a nebo jiná pečovatelská zařízení. Je častější u žen než u mužů všech věkových kategorií, postihuje však významný počet obou pohlaví. Je známo, že mnohé děti po věku obvyklého chování na nočník trpí nočním pomočováním a méně často denní urinární inkontinencí a také je

15

dobře známo, že u starších lidí se vyvíjí urinární inkontinence s pokračujícím stárnutím. Některé studie však referují o denní inkontinenci až 17 % mladých, jinak zdravých žen.

20

Je tudíž zřejmé, že jsou naléhavě nutné spolehlivé a bezpečné způsoby léčby močové inkontinence. Této potřebě nebylo dosud přiměřeně vyhověno.

Močová inkontinence je projevem poruchy ovládnání svalů, močových svěračů a močového měchýře. Funguje-li systém správně jsou tyto svaly v rovnováze. Močový svěrač by měl být dostatečně silný, aby čelil tlaku vyvolanému svaly močového měchýře, kromě případu, že

25

subjekt svěrač záměrně uvolní k vymočení.

Inkontinence nastává, když tlak uvnitř měchýře je příliš velký, což je výsledek nadměrné síly působené svaly měchýře nebo když močový svěrač je příliš slabý, aby čelil normálnímu tlaku uvnitř měchýře.

30

Inkontinence se často klasifikuje jako urgentní urinární inkontinence (způsobená nadměrným tlakem uvnitř měchýře) nebo napětová urinární inkontinence (způsobená slabým močovým svěračem). Pacienti trpí často oběma druhy urinární inkontinence, což je stav nazývaný smíšená inkontinence.

35

Močová inkontinence, vyskytující se u různých typů pacientů, má řadu příčin nebo zdánlivých příčin, včetně Parkinsonismu, rozptýlené sklerózy, vaskulárního poškození mozku, mozkové aterosklerózy, poranění centrálního nervového systému a infekcí močového měchýře. Nestabilita svalů měchýře nebo uretu může mít četné příčiny a intersticiální cystitida může vést k nestabilitě detrusorových svalů a projevuje se obzvláště bolestivou a nepříjemnou variantou urgentní inkontinence.

40

Neurologická onemocnění, včetně Parkinsonismu. Alzheimerovy nemoci a rozptýlené sklerózy, vedou často k urinární inkontinenci, projevující se hyperaktivitou měchýřových svalů. Urinární inkontinence je prvním symptomem Parkinsonismu a skutečně se mnohdy zhoršuje léky proti Parkinsonismu.

45

Je dobře známo, že děti často trpí noční inkontinencí. Uvádí se, že noční urinární inkontinence se vyskytuje u 30 % čtyřletých dětí a u 10 % šestiletých dětí. Tento stav je variantou urgentní inkontinence a je dobře známým zdrojem emocionálního neklidu dětí a jejich rodičů.

50

Mnozí starší lidé trpí inkontinencí, jež může mít mnoho příčin, včetně napětové a naléhavé (urgentní) inkontinence, stejně jako smíšené inkontinence, způsobované komplexem příčin. Naléhavá inkontinence je nejběžnější u postarších lidí, obvykle je způsobená abnormálními nebo

svalovými odezvami měchýře. Napětíová inkontinence, poměrně vzácná u starších mužů, ale více běžná u starších žen může pocházet od chirurgie, sníženého svalového napětí a anatomických změn pánevních orgánů, poškození močovodu a narušení neuromuskulární odezvy močovodu. Onemocnění starších lidí, zejména Alzheimerovou nemocí, vede často k urinární inkontinenci.

5

Je tudíž zřejmé, že močová inkontinence je jednou z hlavních současných onemocnění. Má se za to, že postihuje přibližně 12 milionů lidí v samotných Spojených státech a vyskytuje se u 15 až 30 % populace nad 60 let. Její léčení je v současné době neuspokojivé.

10

Většina pacientů není pravděpodobně léčena vůbec, ale používá plenek a jiných pomůcek, většinou odkazujících na blízkost domova ve stavu svízele a na izolaci. Některé typy inkontinence lze zlepšit chirurgicky, velmi nákladně a s určitým rizikem. Zlepšení je obvykle dočasné, takže průměrní pacienti se chirurgickému zákroku podrobují 2, 3krát během života. Používá se několika drog, včetně zejména imipraminu a jiných anticholergických a antispasmodických činidel. V jisté míře se používá benzodiazepinových antidepresantů, efedrinu a fenylpropanolaminu.

15

Všechny nyní používané drogy pro močovou inkontinenci mají nevýhodu, že mají četné farmakologické účinky a tudíž způsobují nežádoucí odezvy u pacientů. Obzvlášť významnými jsou anticholinergické účinky benzodiazepinů a imipraminu a vyvolávají pravděpodobně vedlejší účinky, které vyžadují vysazení medicínalní léčby, nebo vedou k nesouhlasu pacienta.

20

Je tudíž zřejmé, že léčiva k účinné léčbě močové inkontinence prostá nežádoucích vedlejších účinků, jsou silně zapotřebí. Podstatou vynálezu jsou taková léčiva.

25

Podstata vynálezu

Podstatou vynálezu je léčivo pro ošetřování inkontinence, tj. použití venlafaxinu nebo jeho farmaceuticky vhodné adiční soli s kyselinou pro přípravu farmaceutického prostředku k ošetřování močové inkontinence.

30

Podstata způsobu léčení močové inkontinence lidí v případě potřeby takového léčení spočívá podle předloženého vynálezu v tom, že se takovým lidem podává inkontinenci snižující účinná dávka venlafaxinu.

35

Podle vynálezu farmaceutický prostředek k léčení močové inkontinence lidí obsahuje jako účinnou látku venlafaxin a farmaceuticky vhodný excipient, spolu s obalovým materiálem a s instrukcemi pro užívání farmaceutického prostředku k léčení močové inkontinence.

40

Vynález se také týká používání venlafaxinu k léčení močové inkontinence lidí, kteří takové léčení potřebují.

Vynález se dále týká používání venlafaxinu k výrobě léčiva k léčení močové inkontinence.

45

Vynález objasňují přiložené výkresy:

- na obr. 1 - je účinek podávání duloxetinu na kapacitu měchýře, na ose x je uvedeno množství podávaného duloxetinu v mg/kg i. v. a na ose y je kapacita močového měchýře (v procentech, se zřetelem na neošetřenou kontrolu);

50

- na obr. 2 - je vliv duloxetinu na aktivitu vnějších močových svěracích svalů, měřený aktivitou EMG;

na ose x je uvedeno množství podávaného duloxetinu v mg/kg i. v. a na ose y je míra střiku (v procentech se zřetelem na neošetřenou kontrolu);

- 5 - na obr. 3 - jsou účinky duloxetinu na hypogastrickou nervovou aktivitu, vnější močovitý EMG a měchýřový tlak;

první obrazec se týká kontroly, na něm první stopa se týká hypogastrické nervové aktivity, druhá vnějšího močovitého EMG a třetí měchýřového tlaku,

- 10 druhý obrazec se týká ošetření duloxetinem (3 mg/kg), na něm první stopa se týká hypogastrické nervové aktivity, druhá vnějšího močovitého EMG a třetí měchýřového tlaku;

- 15 - na obr. 4 - jsou účinky LY53857, pro porovnání s obr. 3, LY53857 byl podáván v době vyznačené šipkou;

první obrazec se týká ošetření LY53857 (0,1 mg/kg i. v.), na něm první stopa se týká hypogastrické nervové aktivity, druhá vnějšího močovitého EMG a třetí měchýřového tlaku,

- 20 druhý obrazec se týká CMG po LY53857, na něm první stopa se týká hypogastrické nervové aktivity, druhá vnějšího močovitého EMG a třetí měchýřového tlaku;

- 25 - na obr. 5 - jsou účinky duloxetinu na hypogastrickou nervovou aktivitu, vnější močovitý EMG a měchýřový tlak ve srovnání s LY53857 a prazocinem;

první obrazec se týká kontroly, na něm první stopa se týká hypogastrické nervové aktivity, druhá vnějšího močovitého EMG a třetí měchýřového tlaku,

- 30 druhý obrazec se týká ošetření duloxetinem (3 mg/kg), na něm první stopa se týká hypogastrické nervové aktivity, druhá vnějšího močovitého EMG a třetí měchýřového tlaku,

- 35 třetí obrazec se týká ošetření LY53857 (3,0 mg/kg), na něm první stopa se týká hypogastrické nervové aktivity, druhá vnějšího močovitého EMG,

čtvrtý obrazec se týká prazocinu (1,0 mg/kg), na něm první stopa se týká hypogastrické nervové aktivity, druhá vnějšího močovitého EMG,

- 40 pátý obrazec se týká CMG po prazocinu, na něm první stopa se týká hypogastrické nervové aktivity, druhá vnějšího močovitého EMG a třetí měchýřového tlaku.

V následujícím popise jsou všechny teploty udávány ve stupních Celsia a procenta, podíly a koncentrace jsou vždy míněny hmotnostně, pokud není uvedeno jinak.

- 45 Sloučenina podle vynálezu je selektivní inhibitor zpětné absorpce serotoninu a norepinefrinu a nemá v podstatě žádné jiné farmakologické účinky. To znamená, že veškeré jiné farmakologické účinky, které by sloučenina mohla mít, se vyskytnou pouze při koncentracích 10 až 100násobcích účinné dávky, při které sloučenina zabraňuje absorpci serotoninu a norepinefrinu.
- 50 Sloučenina tudíž nemůže způsobovat nežádoucí vedlejší účinky u lidí, jimž je podávána.

Venlafaxin je známou sloučeninou z literatury a způsob jeho přípravy a jeho aktivity jako inhibitoru zpětné absorpce serotoninu a norepinefrinu jsou uvedeny v americkém patentovém spise US 4 761 501. Venlafaxin je zde vždy označován jakožto sloučenina A. Ve sloupci 9

uvedeného patentového spisu se konstatuje, že sloučenina A nemá žádné muskarinické anticholinergické účinky.

- 5 Jak je zřejmé, má venlafaxin asymetrický atom uhlíku a mohou být proto ve formě jednotlivých stereoizomerů, stejně jako racemických směsí. Pokud není stereoizomerní forma zde uvedena, předpokládá se, že se míní jak izomerní formy, tak racemát.

Onemocnění a jeho ošetřování

- 10 Farmaceutického prostředku podle vynálezu se může používat pro ošetřování močové inkontinence, buď urgentní, nebo napětové, jedinců jakéhokoliv věku, potřebujících takové ošetření. Příčina napětové, urgentní nebo smíšené močové inkontinence nemá rozhodujícího významu pro výsledek ošetřování podle vynálezu. Inkontinence způsobené, poškozením centrálního nervového systému, periferního nervového systému, svalstva měchýře nebo
15 močovodu a infekcí měchýře nebo močovodu, se všechny účinně ošetřují farmaceutickým prostředkem podle vynálezu.

- Shora uvedené typy močové inkontinence nebo způsobené nestabilitou vypuzovače, intersticiální cystitida a noční enuréza primárního nebo sekundárního typu, jsou zahrnuty v napětové nebo
20 urgentní močové inkontinenci, ke které dochází po operaci pánve v důsledku anatomických změn geometrie močového měchýře a močovodu a v důsledku poškození močovodu v důsledku zastavení produkce estrogenu a hyperaktivity močového měchýře. Všechny tyto stavy se rovněž účinně ošetřují farmaceutickým prostředkem podle vynálezu.

- 25 Příklady biologických testů dokládají, že farmaceutický prostředek podle vynálezu má úžasnou schopnost zvyšovat účinný objem močového měchýře a zároveň zvyšovat smrštivost a řídit nervový systém svalstva, které ovládá močovod. Farmaceutický prostředek podle vynálezu proto účinně řeší urgentní inkontinenci zvyšováním účinného objemu močového měchýře a snižuje bezděčnou svalovou aktivitu okolo močového měchýře a napětovou inkontinenci zvyšováním
30 vědomé kontroly močovodového svěrače a zlepšením tonusu močovodového svalstva.

- Farmaceutický prostředek podle vynálezu se proto jednoduše podává v dávce venlafaxinu, snižující inkontinenci, lidem, kteří takové ošetřování potřebují. Účinná dávka je proměnlivá a stanovuje ji vždy lékař. Kromě toho se připomíná, že může být nutné upravovat dávku účinné
35 látky, když je podávána ve formě soli, například laurátu, se zřetelem na solitvorný podíl, který může mít značnou molekulovou hmotnost. Obecně je účinná dávka přibližně 1 až přibližně 50 mg/den, přičemž výhodnou je dávka přibližně 5 až přibližně 20 mg/den. Často je praktické podávat tuto dávku v několika podílech v různých hodinách dne.

- 40 Cesta podávání nemá rozhodující význam. Sloučenina se absorbuje v zažívacím traktu jako potravina a je často výhodné podávat ji pro jednoduchost orálně. Může se však podávat jakýmkoliv farmaceuticky běžným způsobem podle potřeby.

- Sloučenina podle vynálezu se zpravidla podává ve formě farmaceutického prostředku, který
45 spolu s instrukcemi pro podávání pro ošetřování inkontinence je nový a je předmětem vynálezu. Patentové spisy, které se sloučenin používaných podle vynálezu týkají, se rovněž zaměřují na farmaceutické prostředky, které tyto účinné látky obsahují. Mohou se používat všechny běžné typy farmaceutických prostředků, jako jsou například tablety, žvýkácké tablety, kapsle, roztoky, parenterální roztoky, suspenze, čípky a pilulky. Farmaceutické prostředky se zpravidla formulují
50 tak, aby obsahovaly denní dávku účinné látky nebo její zlomek, přičemž je dávkovací jednotkou pevný celek, například tableta nebo vhodný objem kapalné nebo polopevné látky. Aktivita účinné látky nezávisí na formě, ve které je podávána nebo na koncentraci účinné látky, a proto se farmaceutické prostředky formulují jediné se zřetelem na pohodlnost a na ekonomiku používání. Kterákoliv ze sloučenin se může snadno zpracovávat například na tabletky nebo kapsle.

Zpravidla je výhodné připravovat roztoky, například pro vstřikování, za použití sloučenin ve formě solí rozpustných ve vodě.

- Obecně se všechny farmaceutické prostředky připravují o sobě známými způsoby v oboru farmaceutické chemie. Dále se uvádí skupina typických farmaceutických prostředků, tyto prostředky jsou však míněny jen příkladně a vynález nijak neomezuje.

Příklady provedení vynálezu

10

Příklad farmaceutického prostředku 1

Tvrdé želatinové kapsle se připravují z následujících složek:

15

	Množství (mg/kapsle)
duloxetin hydrochlorid	5
škrob, sušený	445
stearát hořečnatý	10
celkem	460 mg

20

Uvedené složky se smísí a plní se do tvrdých želatinových kapslí v množství 460 mg.

25

Příklad farmaceutického prostředku 2

Tablety se připravují z následujících složek:

30

	Množství (mg/tableta)
(+) -N-methyl-3-(1-naftalenyloxy) -3-	
-(2-thiazolyl) propanaminoxalát	10
celulóza, mikrokrystalická	640
oxid křemičitý, sublimovaný	10
kyselina stearová	5
celkem	665 mg

35

Uvedené složky se smísí a slisují se na tablety vždy o hmotnosti 665 mg.

40

Příklad farmaceutického prostředku 3

Aerosolový roztok se připravuje z následujících složek

45

	Hmotnost (mg)
N-methyl-3-[4- (trifluormethyl) fenoxý] -3-	
-(2-furanyl) propanaminmaleát	0,25
methanol	25,75
hnací prostředek 22 (chlordifluormethan)	70,00
celkem	100,00

50

Účinná látka se smísí s ethanolem a směs se vnese po částech do hnacího prostředku 22, ochlazeného na teplotu -30 °C a vše se převede do plnicího zařízení. Požadované množství se plní do nádobek z nerezavějící ocele a zředí se zbytkem hnacího prostředku. Obal se opatří ventilem.

Příklad farmaceutického prostředku 4

Tablety, obsahující vždy 60 mg účinné látky, se připravují z následujících složek:

5		Množství (mg/tableta)
	N,N-dimethyl-3-(4-methyl-1-naftalenyloxy)-	
	-3-(2-thienyl) propanaminfosfát	20,0
	škrob	85,0
10	celulóza, mikrokrytalická	35,0
	polyvinylpyrrolidon (10 % roztok ve vodě)	4,0
	natriumkarboxymethylovaný škrob	4,5
	stearát hořečnatý	0,5
	mastek	1,0
15	celkem	150,0

Účinná látka, škrob a celulóza se vedou sítem No. 45 mesh U.S. (průměr ok 355 mikrometrů) a důkladně se promísí. Se získaným práškem se smísí roztok polyvinylpyrrolidonu a směs se vede sítem No. 14 mesh U.S. (průměr ok 1400 mikrometrů). Takto získané granule se suší při teplotě 50 °C a vedou se sítem No. 18 mesh U.S. (průměr ok 1000 mikrometrů). Natriumkarboxymethylovaný škrob, stearát hořečnatý a mastek se vedou sítem No. 60 mesh U.S. (průměr ok 250 mikrometrů), přidají se do granulí, promísí se a směs se lisuje na tablety vždy o hmotnosti 150 mg.

25

Příklad farmaceutického prostředku 5

Kapsle se připravují z následujících složek:

30		Množství (mg/kapsle)
	(-) -N,N-dimethyl-3-(1-naftalenyloxy)-	
	-3-(cyklohexyl) propanaminoxalát	5
	škrob	134
	mikrokrytalická celulóza	59
35	stearát hořečnatý	2
	celkem	200

Účinná látka, škrob a stearát hořečnatý se smísí, vedou se sítem No. 45 mesh U.S. (průměr ok 355 mikrometrů) a plní se do tvrdých želatinových kapslí v množství vždy 200 mg.

40

Příklad farmaceutického prostředku 6

Čípky, obsahující vždy 10 mg účinné látky, se připravují z následujících složek:

45		Množství (mg)
	(+) -N-methyl-3-(1-naftalenyloxy)	
	-3-(3-pyridyl)propanaminhydrochlorid	10
	glyceridy nasycených mastných kyselin do	2000
50	celkem	2010

Účinná látka se vede sítem No. 60 mesh U.S. (průměr ok 250 mikrometrů) a suspenduje se v glyceridech nasycených mastných kyselin, předem roztavených za použití minimálně nutného tepla. Směs se lije do formy na čípky o nominální kapacitě 2,0 g a nechá se ochladit.

Příklad farmaceutického prostředku 7

Suspenze, obsahující vždy 10 mg účinné látky v 5,0 ml, se připravuje z následujících složek:

5	N,N-dimethyl-3-(4-methoxyfenoxi)-3-(2-thienyl) propanamincitrát	10,00 mg
	natriumkarboxymethylcelulóza	50,00 mg
	sirup	1,25 ml
	roztok kyseliny benzoové	0,10 ml
10	chuťová přísada	q. v.
	barvivo	q. v.
	čištěná voda do	5,00 ml

- Účinná látka se vede sítem No. 45 mesh U.S. (průměr ok 355 mikrometrů) a smísí se s natrium-akarboxymethylcelulózou a sirupem za vzniku hladké pasty. Přidá se za míchání roztok kyseliny benzoové, chuťové přísady a barviva, zředěné trochou vody. Pak se přidá dostatečné množství vody k dosažení požadovaného objemu.

20 Příklad farmaceutického prostředku 8

Intravenózní prostředek se připravuje z následujících složek:

25	(-) -N,N-dimethyl-3-(4-chlorfenoxi)-3-(4-chlor-2-thienyl)propanaminsukcinát	100 mg
	isotonická solanka	1000 mg

Shora uvedený roztok se podává intravenózně rychlostí 1 ml/min.

- 30 Množství účinné látky, obsažené ve farmaceutickém prostředku, nemá rozhodující význam. Koncentrace účinné látky musí být toliko dostatečná k umožnění snadného podání a k uvolnění žádaného množství účinné látky.

35 Příklady terapeutického působení

Testy dokládají mocné působení účinné látky podle vynálezu jak na napětíovou, tak na urgentní inkontinenci. Výsledky jsou dokladem účinnosti sloučeniny podle vynálezu.

- 40 Anestetizuje se 7 samic kočky (o hmotnosti 2,5 až 3,5 kg) α -chloralózou (50 až 75 mg/kg i. s.) a zavede se izofluran. Do trachey se vsune kanyla. Katetr se zavede do krkavíkové arterie pro měření systemického krevního tlaku a jiná se zavede do radiální cévy pro zavádění drogy.

- 45 Katetrem (PE90) se zavádí cystometrogramy (SMG) klenbou močového měchýře solanka, jak pro infuzi, tak pro zaznamenávání tlaku. EMG elektrody se umístí na perimochodové svalstvo. Provádí se CMG infúze v množství 0,3 ml/min až 1 ml/min k dosažení kontrakce nutící na moč 10 minut po započetí infúze. Kontrakce nucení na moč jsou doprovázeny vyprazdňováním obsahu močového měchýře, který se měří shromažďováním kapaliny ve válci, spojeném s převodníkem. Po dosažení prahu nucení na moč se pokračuje s infúzí solanky za udržování
- 50 rytmických kontrakcí močového měchýře a jeho vyprazdňování. V průběhu této doby rytmické aktivity močového měchýře se podává duloxetin a zaznamenává se jeho vliv na rytmické kontrakce. Pět minut po podání duloxetinu se močový měchýř vyprázdní a provede se další CMG.

V případě tří ze sedmi koček se aktivuje vývodní zavedení do močového měchýře elektrickou stimulací pánevního nervu čtvercovými vlnovými pulzy 0,05 ms, 10 Hz. submaximální intenzity (0,5 až 8 V) a zaznamenává se výsledný vzrůst tlaku.

5

Duloxetin se rozpustí ve 14 % ethanolu (10 mg/ml) a rozředí se solankou k umožnění příslušného injektování dávky o objemu 0,1 až 0,3 ml/kg intravenózně. Prazosin a α_1 adrenergický receptorový antagonist (Sigma. St. Louis. MO) se rozpustí ve zředěné kyselině chlorovodíkové na koncentraci 1 mg/ml a rozředí se solankou na koncentraci 0,1 mg/ml. Za

10

mírného ohřevu se v solance rozpustí LY53857, 6-methyl-1-(1-methylethyl)ergolin-8-karboxylová kyselina, 2-hydroxy-1-methylpropylester (Z)-2-butendionát a receptorový antago-

Duloxetin vyvolá na dávce závislý nárůst kapacity měchýře u všech 7 koček na asi pětinasobnou kapacitu, zjištěnou za kontrolních podmínek (obr. 1, 2, 4 a 5). Dávky 10 mg/kg (n=3) úplně potlačí vymočovací kontrakce (infuze se ukončí po dosažení tonusového oblouku profilu CMG, který naznačuje, že bylo dosaženo pružné meze měchýře). Nárůst kapacity měchýře není doprovázen změnami amplitudy nebo trvání kontrakcí do dosažení prahových objemů k nucení na moč (obr. 2, 3, 4 a 5). Podobně nedochází k nárůstu reziduálního objemu měchýře (vypočteného odečtením množství uvolněného od množství vneseného infuzí). Duloxetin snižuje také frekvenci vymočovacích kontrakcí (20 % kontrolní frekvence při 3 mg/kg) a úměrně zvyšuje množství moči uvolněné při každé kontrakci (5násobek při 3 mg/kg). Účinky duloxetinu jsou patrné ve 4 minutách po podání. Nejsou patrné účinky duloxetinu na kontrakce měchýře vyvolané maximální elektrickou stimulací eferentních vláken v pánevním nervu. Samotný

20

25

LY53857 (3 mg/kg, intravenózně) nebo v kombinaci s prazosinem (300 μ g/kg, intravenózně) nezpůsobuje zvrát účinků duloxetinu na činnost měchýře.

Za kontrolních podmínek (obr. 3 a 5), dochází jen k velmi malé činnosti periuretrálního svalu EMG v průběhu plnicí fáze CMG.

30

Ve 4 minutách podávání duloxetinu dochází v závislosti na dávce k nárůstu činnosti periuretrálního svalu EMG, zaznamenávané v průběhu rytmických stahů měchýře vyvolaných pokračující infuzí. V průběhu fáze plnění CMG se činnost zvyšuje (obr. 2, 3, 4 a 5) na 8násobek kontrolní úrovně při dávce 0,3 mg/kg, přičemž vyšší dávky nemají na průměr větší účinek. Činnost se zvyšuje také asi na 8násobek v periodě bezprostředně následující po vymočovací kontrakci. U čtyř koček, které původně vykazovaly periuretrální činnost během vymočovacích kontrakcí, se uchovávají mezilehlé periody uklidnění (tj. bursting patterns). U tří koček, které nevykazují močovou aktivitu EMG v průběhu kontrakcí měchýře za kontrolních podmínek, se pozoruje výrazná inhibice periuretrální činnosti svěrače. Jinak řečeno, navzdory nárůstu periuretrální činnosti EMG v průběhu fáze plnění CMG, uchovává se u těchto tří koček (obr. 5) synergie mezi kontrakcemi měchýře a relaxací svěrače.

35

40

U čtyř ze šesti koček je periuretrální činnost EMG svěrače úplně potlačena receptorovým antagonistou 5HT₂ LY53857 (100 až 300 μ g/kg intravenózně) (obr. 4). U dalších dvou ze šesti koček snižuje LY53857 (100 μ g/kg, intravenózně) periuretrální činnost svěrače EMG na 50 % a 33 % duloxetinem navozených úrovní aktivity a větší dávky (do 3 mg/kg, intravenózně) nezpůsobují další pokles (obr. 5). Následné podání prazosinu (100 μ g/kg, intravenózně) potlačuje periuretrální činnost EMG svěrače.

45

50

Výsledky ukazují, že duloxetin zvyšuje kapacitu měchýře a periuretrální (tj. svěračovou) činnost pruhovaného svalstva.

Souběžně s nárůstem periuretrální činnosti EMG inhibuje duloxetin také aktivitu měchýře tím, že zvětšuje objem měchýře, potřebný k navození močení. Ačkoli se kapacita zvětšuje, nemá to vliv na amplitudu nebo trvání stahů, pokud byly jednou navozeny. To znamená, že duloxetin zvětšuje senzorový práh potřebný k vyvolání vymočovacích stahů, ale neovlivňuje to motorickou odezvu stahů, jakmile byl vymočovací práh překročen. Tento poznatek a významněji poznatek, že duloxetin nemá žádný účinek na kontrakce měchýře, vyvolané stimulací periferního výstupního výběžku pánevního nervu, naznačují, že inhibiční účinky duloxetinu na činnost měchýře jsou ošetřeny centrálně. Je také důležité poznamenat, že ačkoli duloxetin zvětšuje uretrální aktivitu svěrače, je uchována synergistická interakce mezi kontrakcí měchýře a činností svěrače.

Zvětšování kapacity měchýře duloxetinem znamená užitečnost pro ošetřování urgentní inkontinence, zatímco nárůst periuretrální aktivity EMG svěrače ukazuje na užitečnost pro napěťovou inkontinenci. Jelikož není v současné době jediné účinné ošetřování pro oba druhy urinární inkontinence, znamená taková sloučenina podstatný léčebný pokrok pro tyto pacienty. Jelikož duloxetin nemá vliv na velikost kontrakcí měchýře, dochází po dosažení vymočovacího prahu k močení stejně účinnému jako před ošetřením drogou. To je důležité ve světle skutečnosti, že běžné léky na inkontinenci (primárně anticholinergika) způsobují sníženou účinnost močení a zvětšují množství reziduální moči díky kompromisu se smršťovací silou měchýře.

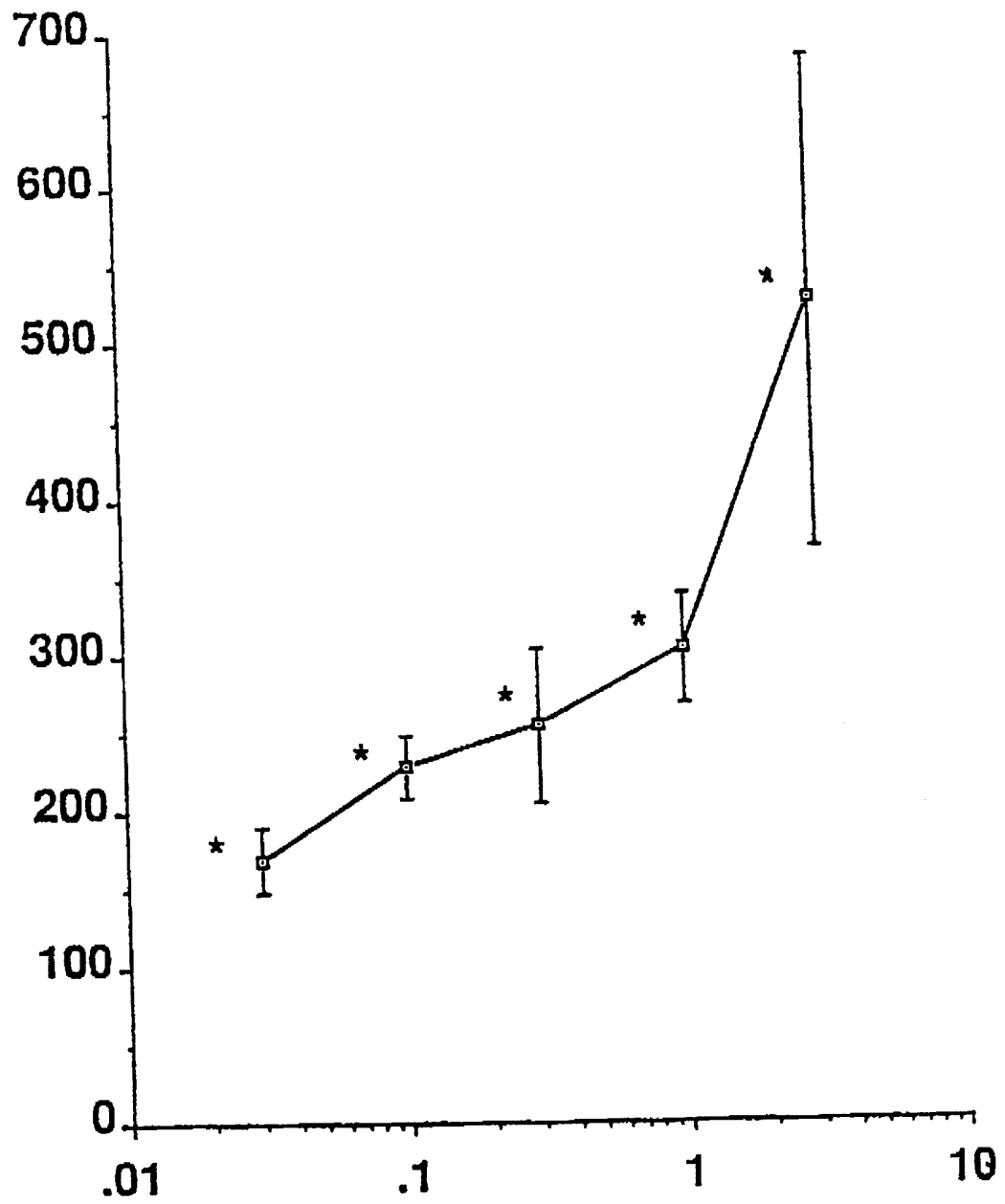
Průmyslová využitelnost

Farmaceutický prostředek obsahující venlafaxin je vhodný pro ošetřování močové inkontinence.

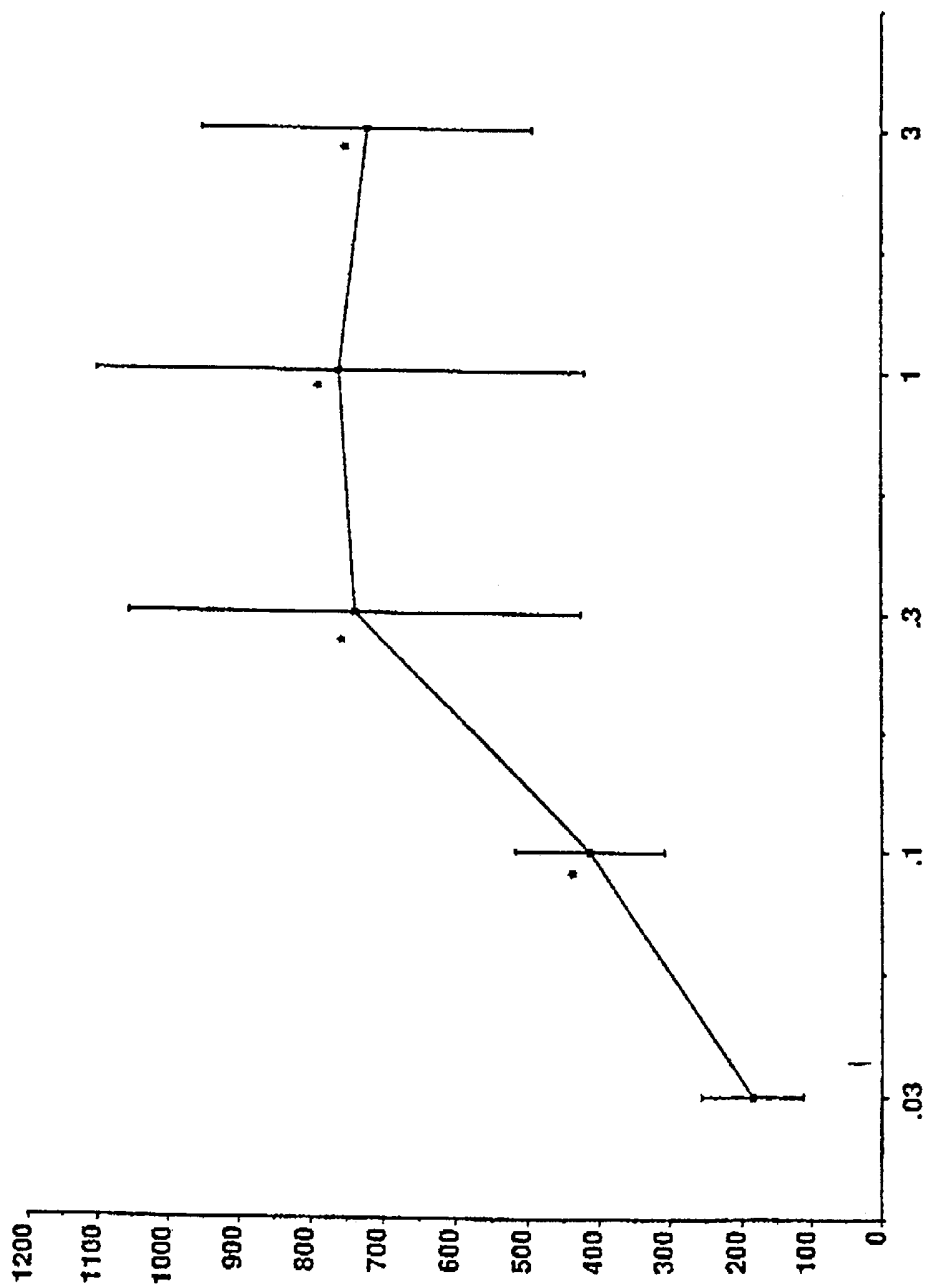
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Použití venlafaxinu pro přípravu farmaceutického prostředku k ošetřování močové inkontinence.

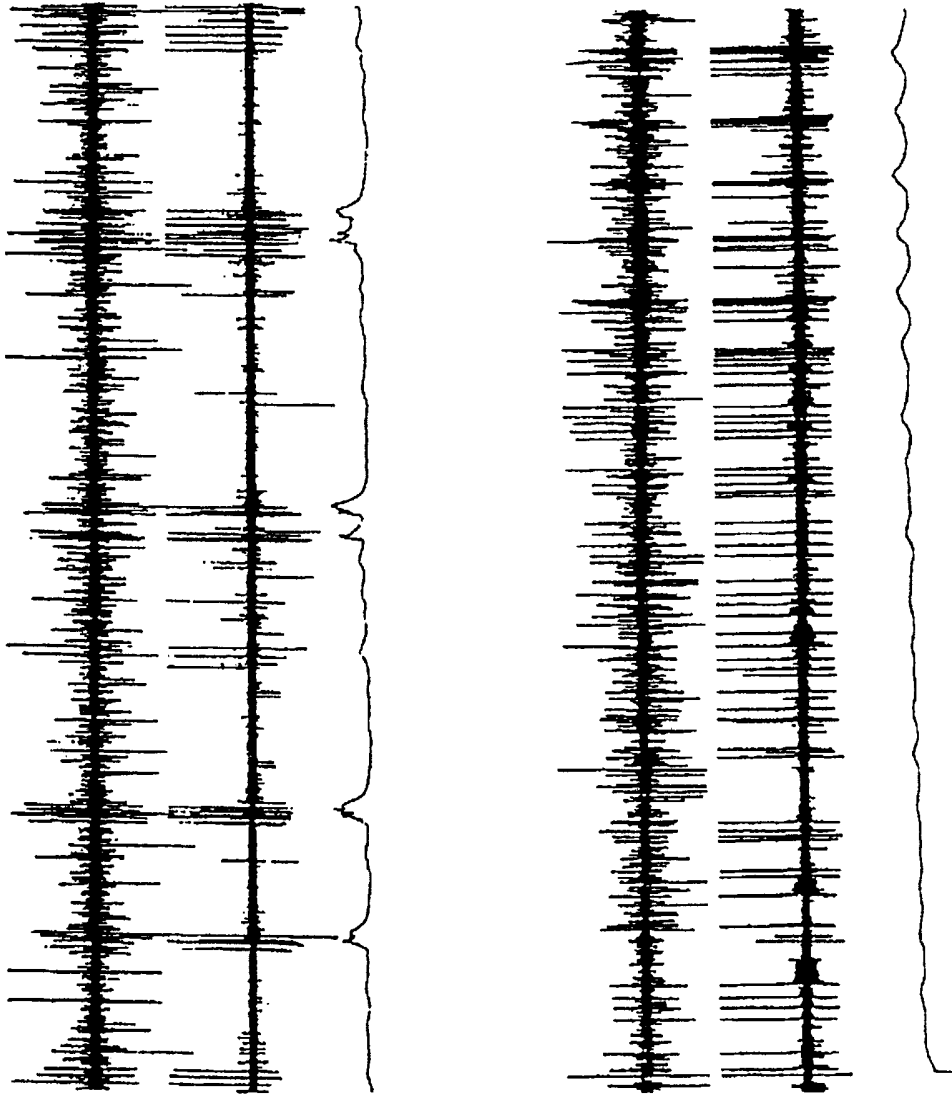
5 výkresů



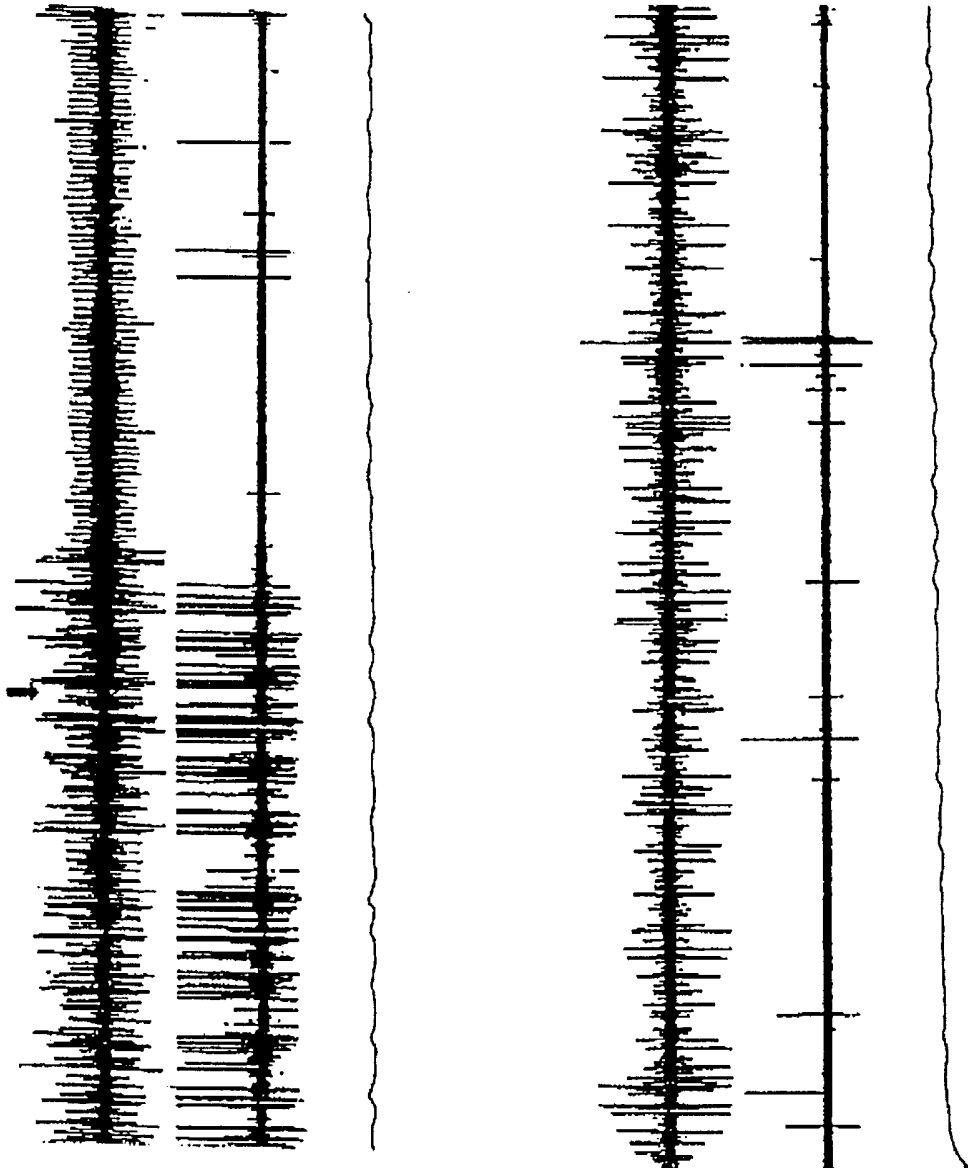
Obr.1



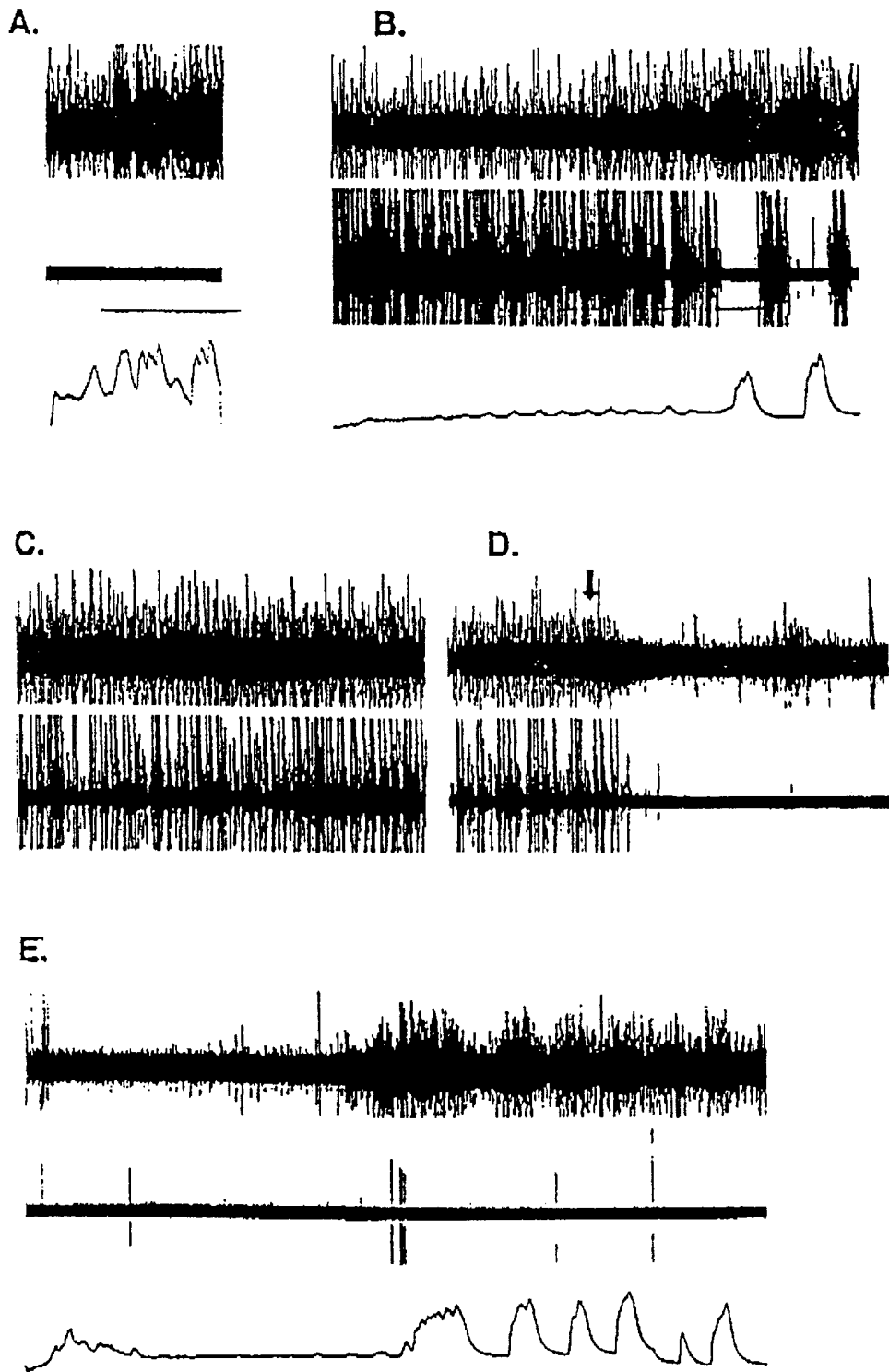
Obr:2



Obr.3



Obr.4



Obr.5

Konec dokumentu