

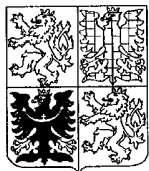
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 4271

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18.05.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **18.05.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/081108**

(33) Země priority: **US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16.05.2001**
(Věstník č. 5/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/US99/10933**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/59575**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

A 61 K 31/21

A 61 P 15/10

(71) Přihlašovatel:

BAKER NORTON PHARMACEUTICALS, INC.,
Miami, FL, US;

(72) Původce:

Selim Sami, Irving, CA, US;
Testman Robert, Corona, CA, US;
Fung Ho-Leung, Getzville, NY, US;
Bauer John A., Westerville, OH, US;

(74) Zástupce:

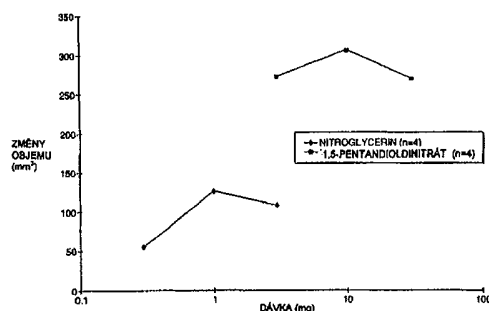
Všetečka Miloš JUDr., Hálkova 2, Praha 2, 12000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

**Přípravky obsahující organické mononitráty
nebo dinitráty vhodné pro léčení impotence**

(57) Anotace:

Jsou popsány farmaceutické přípravky v topické nebo parenterální formě obsahující specifické organické mono- nebo dinitráty, některé z nich jsou nové sloučeniny, které jsou účinné v léčbě mužské impotence a erektilní dysfunkce při topickém nebo intrakavernózním podání do penisu. Jsou také popsány způsoby léčení používající přípravky, které obsahují mono- nebo dinitráty.



Přípravky obsahující organické mononitráty nebo dinitráty vhodné pro léčení impotence

Oblast techniky

Tento vynález se týká způsobů a přípravků pro léčení mužské impotence a erektilní dysfunkce.

Dosavadní stav techniky

Obecně je erekce selektivní vazodilatace houbovitě tkáně penisu a *corpus cavernosum* a snížení odtoku krve, což vede k jejímu hromadění, zvýšení intrakavernózního tlaku a z toho plynoucí erekci.

Obvyklé farmaceutické léčení impotence nebo erektilní dysfunkce primárně zahrnuje lokální podávání relaxans vaskulárního hladkého svalstva, například papaverinu nebo prostaglandinu E1 či antagonistů α -adrenoceptorů, jako je například fentolamin, což má za následek erekci penisu způsobenou zvýšením arteriálního přítoku krve, distenzí sinusoid a eventuálním omezením venózního odtoku. Intrakavernózní injekce vazoaktivních léků tedy nabízí impotentním pacientům formu terapeutického řešení a umožňuje jeden z testů pro diferenciální diagnózu mezi vaskulogenní formou a dalšími etiologickými formami impotence. Papaverin a prostaglandin E1 jsou také používány při stanovení farmakologické odpovědi erektilních tkání penisu v pokusných podmínkách (viz Chen a kol., J. Urol., 147, 1124-1128, 1992).

Ve stavu techniky byly u impotence v praxi používány další farmaceutické léčebné postupy. Ty zahrnují systémové podávání mužských hormonálních přípravků, jako například esterů methyltestosteronu a testosteronu, a také podávání různých přirozeně se vyskytujících rostlinných extraktů,

o kterých se má za to, že mají vlastnosti afrodisiak, jako například yohimbin, ženšen, strychnin apod. Nefarmakologické léčebné postupy u impotence zahrnují chirurgickou implantaci penilní protézy a použití zařízení "turniketového" typu, které se přiloží pevně kolem kořene penisu a omezí průtok krve povrchovými žilami a hlubší dorzální žilou, takže se prodlouží erekce.

Všechny léčebné způsoby používané ve stavu techniky trpí zjevnými a vážnými nevýhodami. Injekce papaverinu a dalších vazoaktivních léků se setkává se střídavým úspěchem a variabilním trváním odpovědi a opakované injekce do penisu mohou být bolestivé a traumatické. U některých pacientů tyto přípravky způsobují priapismus (nežádoucí trvalou erekci), který může vést ke strukturnímu poškození orgánu. Podávání esterů methyltestosteronu nebo testosteronu může vyvolávat toxické účinky nebo inhibovat tvorbu endogenního testosteronu a spermatogenezi. Perorálně podávaná afrodisiaka mají okrajový význam a nevypočitatelnou účinnost a některé mají významné vedlejší nežádoucí účinky. Použití chirurgických implantátů nebo zařízení turniketového typu mohou vést k vážným problémům, jako je infekce a trauma, a způsobují nepohodlí oběma partnerům, muži i ženě.

Několik nedávných studií ukázalo podstatnou úlohu oxidu dusnatého pro proces erekce (viz například Rajfer a kol., N. Eng. J. Med., 326, 90-94, 1992). Rajfer uzavřel, že stimulace lokálních nervů vede k produkci NO, což zvyšuje průtok krve artériemi penisu a relaxuje kavernózní prostory. Když jsou tyto kavernózní prostory naplněny, komprimují venózní odtok z corpus cavernosum, což vede k erektilní reakci. Podávání exogenních donorů NO může být tudíž použitelné pro podporu erekce. Bylo uděleno několik patentů týkajících se použití nitroglycerinu (NTG) a linsidominu aplikovaných lokálně nebo

prostřednictvím Intrakavernózní injekce k léčbě impotence a erektilní dysfunkce.

Je dobře potvrzeno, že NTG způsobuje relaxaci hladkého svalstva penisu a vaskulární tkáně, včetně kavernózní tkáně. Studie používající mastové přípravky prokázaly vazodilataci a následné zvětšení. Avšak důkazy, že NTG podávaný jako 2 až 10% mast nebo náplast aplikovaný lokálně měl za následek erekci postačující pro vaginální penetraci, jsou méně přesvědčivé. Při použití NTG masti mělo 18/26 pacientů zvětšení obvodu a 7/20 pacientů mělo 50% zvětšení zduření (Owen a kol., J. Urol., 141, 546, 1989).

Studie prováděné Cavallinim (J. Urol., 146, 50, 1991) ukázaly, že při použití jednoduchého slepého pokusu 51 pacientů dosáhlo zvětšení obvodu penisu a zvýšení rigidity při použití 10% NTG masti. V jiných neslepých pokusech měly NTG náplasti aplikované lokálně několik hodin za následek relativně chudou odpověď u 90 % pacientů v laboratoři a u 60 % pacientů doma (Meyoff a kol., Br. J. Urol., 69, 88, 1992). V další studii, 30 % pacientů dosáhlo erekce dostatečné pro vaginální penetraci doma, zatímco 71 % pacientů mělo nějakou reakci (Sonksen, Biering-Sorensen, Paraplegia, 30, 554, 1992). Při použití NTG náplastí ve dvojité slepé studii byla odpověď na aktivní lék přibližně 81 %, zatímco na placebo byla 19 % (Claes a Baert, Urol., Int., 44, 309, 1989). Hodnocení bylo založené na rozhovorech po testu a nebylo na základě pacientových deníků nebo dotazníků, které by byly mnohem přesnější.

Sexuální odpověď byla testována pouze ve třech z pěti publikovaných studií, které vyhodnocovaly erektilní odpověď na nitráty. Většina studií nebyla vyhodnocena statistickými metodami a pouze jedna studie hlásila, že NTG dosáhl odpovědi, která byla lepší než papaverin, jiný vazodilatátor, nebo placebo. V mnoha z těchto pokusů se běžně vyskytovaly

bolesti hlavy a není jasné, jaká dávka NTG je potřebná nebo její délka účinku. Kromě toho bylo ukázáno, že u mnoha pacientů nebyla prokázána použitelná reakce na NTG. To mohlo nastat kvůli ultrastrukturnímu poranění hladkého svalstva, selhání okluze žil nebo přímé dilataci žil pod tunica albuginea. Další faktory, které limitují terapeutický potenciál NTG, zahrnují systémové snížení krevního tlaku a vznik bolestí hlavy.

V publikované přihlášce PCT WO 96/34583 bylo popsáno, že určité organické nitrity, zejména dinitrity, jako například 1,5-pentandinitrit, jsou účinné ve vyvolání erekce, dokonce i když jsou aplikovány lokálně na penis a jsou téměř bez nežádoucích vedlejších účinků způsobených systémovou vazodilatací. Ale bylo zjištěno, že nitrity iritují kožní tkáň a nejsou tudíž vhodné pro rozšířené terapeutické používání.

Jsou tedy potřebné zlepšené farmaceutické přípravky a způsoby pro léčbu impotence při zabránění nepříznivých účinků zažívaných u způsobů léčení dosavadního stavu techniky.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká, ve stručnosti, lokálního (topického nebo intrakavernózního) podávání určitých organických mono- nebo dinitrátů na penis, aby se indukovala a udržela erekce se selektivní lokální (kavernózní) vazodilatací a malými nebo žádnými "downstream" systémovými vasodilatačními účinky. Vynález také obsahuje lokální a parenterální farmaceutické přípravky pro léčení impotence obsahující mono- a dinitráty.

Popis obrázků

Obrázek 1 je graf ilustrující na dávce závislé změny objemu penisu v čase způsobené topickou aplikací 1,5-pentandinitrátu (1,5-PDN) na penis morčete.

Obrázek 2 je graf ilustrující na dávce závislé změny objemu penisu v čase způsobené topickou aplikací roztoku 10% nitroglycerinu (NTG) na penis morčete.

Obrázek 3 je graf ilustrující vrcholové zvětšení objemu penisu způsobené topickou aplikací NTG a 1,5-PDN, v příslušném pořadí, na penis morčete.

Obrázek 4 je graf ilustrující změny objemu penisu morčat v čase po aplikaci 5% 1,5-PDN (přibližně 2,5 mg v 50 mg topického produktu) připraveného v různých formulacích: 1) isopropylalkoholu, 2) propylenglykolu, 3) KY gelu a 4) v petrolatum.

Obrázek 5 je graf ilustrující na dávce závislé změny objemu penisu v čase způsobené topickou aplikací 1,5-pentandinitritu na penis morčete.

Obrázek 6 je histogram ilustrující maximální změny středního arteriálního krevního tlaku a kavernózního tlaku u laboratorních potkanů v anestézii, kterým byly podány měnící se dávky 1,5-PDN intrakavernózní injekcí.

Obrázek 7 je histogram ilustrující maximální změny středního arteriálního krevního tlaku a kavernózního tlaku u laboratorních potkanů v anestézii, kterým byly podány měnící se dávky NTG intrakavernózní injekcí.

Obrázek 8 je histogram ilustrující maximální změny středního arteriálního krevního tlaku a kavernózního tlaku u laboratorních potkanů v anestézii, kterým byly podány měnící se dávky nitroprusidu sodného (SNP) intrakavernózní injekcí.

Obrázek 9 je histogram ilustrující maximální změny středního arteriálního krevního tlaku u laboratorních potkanů při vědomí, kterým byly podávány intravenózně NTG (30 μg) a 1,5-PDN (30 až 2000 μg). K rozpuštění nitrátových sloučenin byl používán ethanol (EtOH) a je ukázán jeho účinek na krevní tlak.

Obrázek 10 je graf srovnávající vaskulární relaxační účinek 1,5-PDN a 1,5-pentandinitritu v měnících se molárních koncentracích, jak zjišťováno snížením tlaku na kroučcích aorty laboratorního potkana předem kontrahovaných fenylefrinem.

Obrázek 11 je graf srovnávající vaskulární relaxační účinek 1,5-PDN a NTG v měnících se molárních koncentracích, jak zjišťováno snížením tlaku na proužcích aorty laboratorního potkana předem kontrahovaných fenylefrinem.

Obrázek 12 je graf srovnávající krevní hladiny celkové radioaktivity a 1,5-PDN po jedné perorální dávce (5,2 mg/kg) ^{14}C -1,5-PDN.

Obrázek 13 je graf srovnávající krevní hladiny celkové radioaktivity a 1,5-PDN po jedné subkutánní dávce (5,2 mg/kg) ^{14}C -1,5-PDN.

Předkládaný vynález se týká lokálního podávání určitých vazodilatačních organických mono- a dinitrátů na penis, buď aplikací topických farmaceutických přípravků obsahujících nitráty (např. masti, krémy, gely, lociony, tekutiny, spreje apod.) nebo intrakavernózní injekcí parenterálních přípravků obsahujících nitráty pro účinné léčení mužské impotence a erektilní dysfunkce u lidí.

Bylo objeveno, že určité organické mono- a dinitráty nebyly nikdy použity ve stavu techniky k léčbě impotence a příbuzných stavů, a některé z nich, které jsou nové sloučeniny, skýtají neočekávané terapeutické výhody ve srovnání s vazodilatátory, které byly v oboru pro stejný účel používány, včetně blízké příbuzných vazodilatátorů, jako je například nitroglycerin (NTG). Hlavní mezi těmito neočekávanými výhodami je zvýšení stupně dosaženého zduření a podstatné snížení systémových vazodilatačních účinků, což má za následek mnohem menší pokles systémového krevního tlaku, než který se vyskytuje u NTG a jiných nitrátových vazodilatátorů stavu techniky. Kombinace těchto účinků propůjčuje těmto organickým mono- nebo dinitrátům větší účinnost a bezpečnost, než mají jiné vazodilatátory dříve používané pro vyvolání nebo udržení erekce. Protože mají menší systémové působení, mohou být předmětné organické nitráty také méně náchylné k vyvolání nežádoucích vedlejších účinků, jako jsou vážné bolesti hlavy, které bývají vyvolávány nitroglycerinem.

Není známo, proč topická aplikace organických mono- nebo dinitrátů podle vynálezu způsobuje větší nárůst objemu penisu než NTG. Uvažuje se o tom, že rozdíl v aktivitě může mít vztah k účinnější tvorbě NO prostřednictvím dinitrátů v corpus cavernosum nebo k odlišné kinetice penetrace těchto dvou přípravků, která neumožňuje významnou periferní vazodilataci, což může mít za následek opadnutí zduření.

Bylo také nalezeno, že mono- a dinitrátové sloučeniny používané v předkládaném vynálezu jsou méně těkavé, jsou chemicky stabilnější a jsou méně dráždivé při topické aplikaci na kůži než organické nitrity popsané např. v přihlášce PCT WO 96/34583.

Topické farmaceutické přípravky obsahující jeden organický mono- nebo dinitrát nebo jejich směs pro použití podle předkládaného vynálezu výhodně obsahují alespoň jednu aktivní nitrátovou složku v koncentraci postačující poskytnout přibližně 0,1 až 40 mg aktivní nitrátové složky na dávku (např. na aplikaci přibližně 50 až 800 mg topického přípravku) ve farmaceuticky přijatelném topickém nosiči nebo vehikulu. Toto vehikulum může být ve formě masti, gelu, krému, locionu, tekutiny, spreje nebo v jakékoliv jiné formě známé odborníkovi v oboru farmaceutických formulací. Vehikula použitá v topických přípravcích mohou obsahovat každé obvyklé rozpouštědlo, změkčovadlo, smáčedlo, surfaktant, opalescentní činidlo nebo barvivo, zesilovače penetrace a další aditiva obecně používaná v topických nosičích. Inaktivní složky v topických přípravcích by měly být chemicky kompatibilní s aktivními nitrátovými složkami a měly by mít nízký iritační potenciál, aby přípravky mohly být bezpečně aplikovány na citlivé oblasti penisu.

Topické nosiče použitelné pro formulaci přípravků obsahujících mono- nebo dinitráty obsahují například mastové, gelové a krémové báze, obsahující bílé petrolatum, parafinový vosk, kapryl/kapringdiglycerylsukcinát, diisopropyladipát a/nebo etoxydiglykol.

Příklady topických nosičů vhodných pro použití s organickými mono- nebo dinitráty podle předkládaného vynálezu jsou uvedeny v patentu Spojených Států č. 5 059 603, jehož popis je zde zahrnut formou odkazu.

Předmětné organické nitráty mohou také inkorporovány do pásek a náplastí, které jsou aplikovány na penis. Tyto pásky a náplasti uvolňující lék mohou být připraveny podle technologie široce používané pro transdermální vehikula s pomalým uvolňováním obsahující kardiovaskulární (např. protianginózní) léky.

Celá řada odlišných transdermálních produktů, které mohou použít organické nitráty podle vynálezu, je popsána autorem Curtis Black („Transdermal Drug Delivery“, U.S. Pharmacist, listopad, 49-75, 1982), jehož popis je tímto zahrnut formou odkazu. Kromě toho příklady patentů, které se týkají podávacích systémů, zahrnují patenty Spojených Států č. 4 191 015, 3 742 951, 4 191 015, 3 742 951 a 4 262 003, které popisují použití zesilovačů penetrace pro řízení rychlosti podávání, jejichž popisy jsou zde zahrnuty formou odkazu.

Navíc vnitřek kondomu může být potažen topickými přípravky obsahujícími nitráty, zejména ve formě mastí nebo gelů, například vnitřek latexového kondom, který může být aplikován na penis obvyklým způsobem. Tento způsob podávání souží dvojímu účelu, podporuje erekci a poskytuje kontracepci a bariéru pro přenos nemocí během pohlavního styku. Nebo mohou být zařízení, jako jsou kondomy a penisové kroužky impregnovány přípravky obsahujícími nitráty, aby byl dosažen srovnatelný účinek.

Parenterální vehikula pro přípravky obsahující nitráty podle vynálezu zahrnují roztoky nebo disperze jednoho organického mono- nebo dinitrátu nebo jejich směsi ve farmaceuticky přijatelném parenterálním nosiči. Tyto nosiče mohou zahrnovat rozpouštědla nebo ředidla jiná než vodná, např. ethanol, benzylalkohol nebo propylenglykol a jako rozpouštědla, ředidla nebo stabilizátory mohou také obsahovat glycerin, povidon, lecitin, sorbitanmonooleát nebo

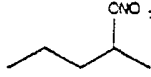




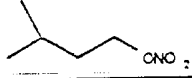
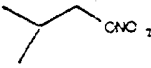
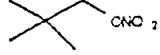
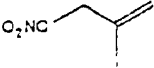
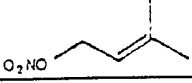
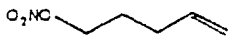
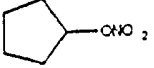


sorbitantrioleát, polysorbát 80, arašídový olej, ricinový olej a další triglyceridy. Jako nosiče mohou být také použity lipidové emulze. Parenterální přípravek by měl mít koncentraci aktivní nitrátové složky postačující k tomu, aby zajistila přibližně 0,01 až 1,0 mg mono- nebo dinitrátu na dávku pro injekci, uvedená dávka bude přibližně v 0,1 až 0,5 ml parenterálního přípravku.

Příklady organických nitrátů, které byly shledány použitelné ve způsobu podle vynálezu, jsou ukázány v tabulce 1. Je také uvedena analytická čistota každé sloučeniny zjištěná plynovou chromatografií a hmotnostní spektroskopií. Pokud bylo odhaleno rozsáhlým zkoumáním literatury a počítačových databází, mnoho těchto organických nitrátů jsou nové doposud nesyntetizované sloučeniny.

Následující příklady jsou uvedeny pro další ilustraci přípravků a způsobů předkládaného vynálezu a organických mono- nebo dinitrátových sloučenin, které mohou být kromě jiného účinně použity v praxi nového způsobu. Na tyto příklady by ale nemělo být nahlíženo jakože poskytují sloučeniny, přípravky, formulace nebo způsoby podávání, které musí být praktikovány výlučně tak, aby byly zařazeny do předkládaného vynálezu.

Tabulka 1

Shrnutí analogů 1,5-pentandinitrátu

Sloučenina	Struktura	Čistota (%)
2-pentannitrát		96,7
1,5-pentandinitrát		99,5
1,4-butandinitrát		99,6
1,6-hexandinitrát		98,3
1,7-heptandinitrát		96,2
Isoamylnitrát		100,0
Isobutylnitrát		99,8
Neopentylnitrát		100,0
2-methyl-1-propen-3-nitrát		100,0
2-methyl-2-buten-4-nitrát		100,0
1-penten-5-nitrát		93,3
Cyklopentylnitrát		100,0
1,4-cyklohexyldinitrát		97,6
1-pentannitrát		99,5

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

Příprava 1,5-pentandinitrátu

30 ml 90% HNO_3 bylo přidáváno po kapkách k míchanému roztoku 10 g 1,5-pentandiolu v 25 ml H_2O . Reakční směs byla ochlazená (0°C), po kapkách bylo přidáváno 20 ml koncentrované H_2SO_4 a roztok byl pomalu za stálého míchání ponechán ohřát se na teplotu místnosti (3 hodiny). Vrchní vrstva byla slita, rozpuštěna v 70 ml CH_2Cl_2 , promyta 75 ml H_2O a 3 x 75 ml saturovaného NaHCO_3 , usušena (bezvodý Na_2SO_4) a koncentrována ve vakuu. Zbytek byl pak destilován ve vakuu za vzniku produktu (1,5-PDN) jako bezbarvé tekutiny.

Zbývající dinitráty a určité mononitráty použitelné v praxi vynálezu mohou být připraveny analogickými syntézami jako ta, která byla uvedena výše pro 1,5-PDN. Může tak být připraven například 1,4-butandinitrit při použití vodného roztoku 1,4-butandiolu, atd. Mononitráty, které nemohly být syntetizovány s použitím metody z příkladu 1, byly syntetizovány tak, jak je ukázáno v příkladu 2.

Příklad 2

Příprava 2-methyl-1-propen-3-nitrátu

7,41 g nitrátu stříbrného bylo odváženo do 100 ml baňky s kulatým dnem. Bylo přidáno 8 ml acetonitrilu a roztok byl míchán, dokud se nitrát stříbrný nerozpustil. K roztoku nitrátu stříbrného byly přidány 4 ml 3-bromo-2-methylpropenu ve 21 ml acetonitrilu. Při přidávání byl okamžitě vytvářen žlutý precipitát. Reakční směs byla míchána 30 minut po

přidání sloučenin, a pak filtrována. K filtrátu bylo přidáno 30 ml vody, a pak byla směs extrahována se třemi 30 ml díly hexanu. Vrstvy hexanu byly spojeny a usušeny přes sulfát sodný. Rozpouštědlo bylo odstraněno při sníženém tlaku a surový reakční materiál byl purifikován frakční destilací za vzniku 0,9 ml konečného produktu, 2-methyl-1-propen-3-nitrátu.

Příklad 3

Topická aplikace nitrátů u morčat

Postup testu

Šestnáct (16) samců morčat kmene Hartley bylo zváženo a rozmístěno do ošetřovaných skupin takto:

N	Léčivo	Dávka
4	1,5-pentandinitrát	3 μ l
4	1,5-pentandinitrát	10 μ l
4	1,5-pentandinitrát	50 μ l
4	normální fyziologický roztok	30 μ l

Zvířata byla umístěna do polohy vleže na zádech a držena na místě pomocí zábran. Penis byl vysunut z předkožky. Byla věnována péče tomu, aby se nemanipulovalo s penisem. Délka a průměr penisu se měřily s použitím digitálního kaliperu. Délka se měřila od předkožky na konec žaludu, když byl penis narovnan. Průměr se měřil 0,5 cm proximálně od konce žaludu.

Příslušné množství testované látky bylo aplikováno pomocí pipety Wiretrol™ na kořen exponovaného penisu. Když byla aplikace ukončena, byly zapnuty stopky. Měření se

prováděla 0, 1, 2, 5, 10 a 15 minut po aplikaci nebo dokud nebylo pozorováno opadnutí zduření.

Výsledky

Data získaná v této studii jsou graficky vyjádřena na obrázku 1. Prozkoumání dat ukazuje, že 1,5-pentandinitrát byl významně účinnější než kontrolní fyziologický roztok ve zvětšování objemu penisu a že u 1,5-PDN byla pozorována reakce závislá na dávce.

Stejný postup byl sledován při topické aplikaci řady různých dalších nitrátových a dinitrátových sloučenin (v neřaděné formě) na penis morčat. Shrnutí aktivity této série nitrátových sloučenin je ukázáno v tabulce 2, s hodnotami AUC a maximálního účinku pro každou sloučeninu porovnanými s hodnotami pro 1,5-PDN.

Všechny sloučeniny uvedené v seznamu výše neměly hodnoty AUC menší než 50 % hodnoty AUC pro 1,5-PDN. Organické nitrátové sloučeniny, které měly v tomto zvířecím modelu hodnoty AUC topické aktivity stejné nebo alespoň přibližně 50 % hodnoty AUC pro 1,5-PDN mohou být považovány za silné stimulatory erekce a mohou být používány v předkládaném vynálezu

Tabulka 2

Sloučenina	AUC	% 1,5-PDN	Maxim. účinek (% změny)	% 1,5-PDN	Trvání maxim. ú (min)
1,5-pentandinitrát	442	100	38,7	100	5
1,4-butandinitrát	403	91	35,5	92	2
1,6-hexandinitrát	349	79	31,8	82	5
1,7-heptandinitrát	460	104	39,3	102	5
Isoamylnitrat	309	70	40,3	104	2
Neopentylnitrat	376	85	45,2	117	2
Isobutyl	367	83	38,1	98	2
Cyklopentylnitrat	380	86	31,8	82	10
2-pentannitrat	323	73	36,0	93	5
1-penten-5-nitrat	309	70	35,4	91	2
2-methyl-2-buten- 4-nitrat	305	69	32,6	84	5
1,4-cyklohexyl- dinitrat	225	51	27,9	72	2
1-pentannitrat	234	53	25,9	67	2
1-methyl-1-propen- 3-nitrat	265	60	28,6	74	5

Příklad 4

Topická aplikace nitroglycerinu u morčat

Postup testu

Byl sledován stejný test jako v příkladu 3, ale na penis byl aplikován 10% roztok NTG v měnícím se dávkovém množství.

Dvanáct (12) samců morčat kmene Hartley bylo rozmístěno do ošetřovaných skupin takto:

N	Léčivo	Dávka
4	10% roztok nitroglycerinu	3 μ l
4	10% roztok nitroglycerinu	10 μ l
4	10% roztok nitroglycerinu	30 μ l

Výsledky

Data získaná v průběhu této studie jsou graficky vyjádřena na obrázku 2. Data ukazují, že NTG měl ve srovnání s 1,5-PDN na objem penisu minimální účinek. Tento rozdíl je ilustrován na obrázku 3, který ukazuje větší účinek 1,5-PDN pro navození erekce, jak je vyjádřeno maximálními změnami objemu penisu.

Příklad 5

Intrakavernózní injekce dinitrátů u laboratorních potkanů

Popis modelu laboratorních potkanů

Laboratorním potkanům byla podána anestézie dlouhodobě působícím barbiturátem (Inactin) a do levé femorální artérie byl vložen katétr pro měření systémového krevního tlaku. Oblast penisu byla odkryta a do oblasti *corpus cavernosum* byla vložena jehla (do pravého *crus penis*) pro měření intrakavernózního tlaku a pro intrakavernózní injekci léků.

Určení „erekce“ laboratorního potkana bylo prováděno měřením kavernózního tlaku. U lidí a zvířat je tlak zpočátku velmi nízký (5 -10 mm Hg) a během erekce stoupá na 60 až 90 % systémového krevního tlaku (v závislosti na živočišném druhu a umístění jehly).

Postup testu

Tři skupiny laboratorního potkanů (n=4-7 v každé skupině) byly katetrizovány, jak je popsáno výše, a byly zjištěny výchozí hodnoty kavernózního a arteriálního krevního tlaku. Testovaná zvířata obdržela intrakavernózní injekce NTG nebo jiných organických donorů NO v roztoku ethanolu v různých molárních koncentracích. Tři skupiny dostaly, v příslušném pořadí, NTG (skupina 1), 1,5-pentandinitrát nebo ethanol jako placebo (skupina 2) a nitroprusid sodný nebo ethanol jako placebo (skupina 3).

Pro každé zvíře byly zjišťovány maximální změny kavernózního a arteriálního krevního tlaku.

Výsledky

Průměrné změny kavernózního a arteriálního krevního tlaku čtyř testovaných skupin jsou vyjádřeny na obrázcích 6 až 8, v příslušném pořadí. Jak je ukázáno na obrázku 7, injekce nitroglycerinu způsobila relativně malé, na dávce závislé zvýšení intrakavernózního tlaku a současně vyvolala téměř totožné systémové („downstream“) snížení arteriálního krevního tlaku (tj. přes 30 mm Hg v nejvyšší použité dávce).

Na rozdíl od toho, jak je ukázáno na obrázcích 6 až 8, nevyvolala injekce ani organického dinitrátu ani nitroprusidu sodného u testovaných zvířat větší změny průměrného intrakavernózního tlaku, i když měla malý nebo žádný účinek na systémový krevní tlak. Ale nitroprusid sodný neproniká rychle kůží a může tvořit toxické kyanidové metabolity. Nitroprusid sodný tedy nemůže být použit jako transkutánní lék u dysfunkce penisu.

Příklad 6

Intravenózní injekce NTG vs. 1,5-pentandinitrátu
u laboratorních potkanů

Postup testu

Laboratorním potkanům (n=3), s katétry zavedenými na delší dobu do femorální artérie pro měření krevního tlaku a do femorální žíly pro podávání léků, byla podávána 1 dávka NTG (30 µg) a 6 dávek 1,5-PDN (30 µg až 2000 µg) nebo vehikula (ethanol), při vědomí. Po každé podané dávce nitrátu byly zjišťovány změny středního arteriálního krevního tlaku (diastolický krevní tlak + 1/3 (systolický - diastolický

krvni tlak)). Mezi podáváním každého léku a dávky uplynulo přibližně 0,5 hodiny až 1 hodina.

Výsledky

Průměrné změny středního arteriálního tlaku při podávání NTG a 1,5-PDN jsou ukázány na obrázku 9. NTG měl za následek přibližně 25% snížení arteriálního tlaku, zatímco stejná dávka 1,5-PDN způsobila pouze přibližně 8% snížení krevního tlaku. Vyšší dávky 1,5-PDN měly za následek průměrné snížení o 12 až 14 % krevního tlaku. Tyto nálezy jsou překvapující při daném podobném účinku těchto dvou léků na vaskulární relaxaci.

Příklad 7

Vaskulární reaktivita

Byly izolovány prstence (2 až 3 mm široké) z aorty laboratorních potkanů kmene Sprague-Dawley a umístěny do tkáňové lázně. Cévy byly předem kontrahovány malým množstvím fenylefrinu. Pro stanovení změn napětí byl použit snímač připojený k zapisovači. Jak je zaznamenáno na obrázku 10, mezi 1,5-PDN a 1,5-pentandinitrátem nebyl žádný rozdíl ve vyvolání vaskulární relaxace, ani v síle ani v účinnosti.

V podobném pokuse nebyl žádný patrný rozdíl vaskulární relaxace vyvolané NTG a 1,5-PDN (obrázek 11).

Příklad 8

Zkušenost s pacientem

Dva 5% přípravky 1,5-PDN v petrolatum a KY-JELLY®, v příslušném pořadí, byly nezávisle testovány po jednom týdnu jedním mužem. V soukromí svého domova pozoroval, že přípravek s petrolatum zajistil plnou erekci během několika minut po topické aplikaci přibližně 10 až 20 mg léku na penis. Přípravek s KY-JELLY® měl za následek méně dramatickou erekci přibližně stejnou dobu. S aplikací žádného léku nebyla spojena bolest hlavy, což svědčilo pro to, že se nastala malá systémová vazodilatace „downstream“.

Následující studie byly provedeny, aby se blíže určily farmakokinetické parametry 1,5-PDN a jeho metabolitů u laboratorních potkanů, včetně krevních hladin po podávání dávky různými způsoby a metabolickými cestami.

Příklad 9

Postup testu

Deset samců laboratorního potkana hladovělo 16 až 18 hodin, a pak dostalo perorálně dávku 5 mg/kg ^{14}C -1,5-PDN (v kukuřičném oleji) nebo subkutánně (v PEG 400). V předem určených časech až do uplynutí 24 hodin po podání dávky byly odebírány z ocasní žíly krevní vzorky a slučovány. Z každého sloučeného vzorku byl odebrán alikvot a analyzován na celkovou radioaktivitu, zbytek byl extrahován acetonitrilem a analyzován HPLC pro kvantifikaci 1,5-PDN a metabolitů.

Výsledky

Kinetická data týkající se celkové radioaktivity a 1,5-PDN v krvi jsou graficky ukázána na obrázcích 12 a 13 pro perorální a subkutánní dávky, v daném pořadí. Data ukazují, že hladiny 1,5-PDN v krvi jsou menší než 0,1 % hladiny celkové radioaktivity po perorální dávce a než 3,4 % hladiny celkové radioaktivity po subkutánní dávce. Tato data ukazují, že 1,5-PDN je *in vivo* velmi rychle metabolizován a že systémová expozice sloučenině je minimální. Nedostatek významné systémové expozice ukazuje, že účinek 1,5-PDN je pravděpodobně lokální, spíše než systémový.

Příklad 10

Postup testu

Deset laboratorních potkanů (pět samců a pět samic) hladovělo 16 až 17 hodin před i.v., perorálním nebo dermálním podáváním ^{14}C -1,5-PDN v dávce 5 mg/kg. Laboratorní potkani byli umístěni v Rothových metabolických klecích, které umožňují separovaný odběr moči, stolice a ^{14}C těkavých složek zachycovaných do ethanolamin/2-etoxyethanolu v předem určených intervalech až do 168 hodin po podání dávky. 168 hodin po podání dávky byla zvířata eutanizována vykrvácením po punkci srdce a byly vyňaty vybrané tkáně. V krvi, plazmě, odebraných tkáních a zbytcích mrtvých těl byla analyzována celková radioaktivita.

Výsledky

Hlavní cesta eliminace i.v., perorálně nebo dermálně podávané dávky radioaktivity jak u samců, tak u samic, byla

prostřednictvím výdechového vzduchu jako $^{14}\text{CO}_2$ (identifikováno pomocí baryové precipitace). Zvířata vyloučila přibližně 60 % dávky radioaktivity jako $^{14}\text{CO}_2$, 30 % v moči a 5 % ve stolici. Tkáňové hladiny radioaktivity kolísaly mezi 0,1-1 ppm a odpovídaly přibližně 5 % dávky. Ošetřená kůže u skupiny, která dostávala dermální dávku, obsahovala pouze 1 až 2 % dávky. Tato data dokazují, že sloučenina je dobře absorbována jak perorální tak dermální cestou, a je rychle a značně metabolizována *in vivo*, převážně na CO_2 . Eliminace radioaktivity je hlavně prostřednictvím výdechu jako $^{14}\text{CO}_2$. Ukazuje se, že sloučenina je jak samci, tak samicemi zpracována podobně.

V příkladech bylo tedy ukázáno, že vynález poskytuje přípravky a způsoby, které jsou prakticky použitelné.

Protože výše popsaný vynález je možné realizovat v různých provedeních a je možné provádět různé změny, uvedené příklady je třeba chápat pouze jako ilustrativní, a v žádném případě ne jako omezující příklady provedení vynálezu. Předmět vynálezu, pro který je požadována patentová ochrana, je definován v patentových nárocích.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický přípravek pro léčbu mužské impotence nebo erektilní dysfunkce v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje organický mono- nebo dinitrát ve farmaceuticky přijatelném topickém nebo parenterálním nosiči, mono- nebo dinitrát je vybrán ze skupiny skládající se z 1,5-pentandinitrátu, 1,4-butandinitrátu, 1,6-hexandinitrátu, 1,7-heptandinitrátu, isoamylnitrátu, isobutylnitrátu, neopentylnitrátu, cyklopentylnitrátu, 2-pentannitrátu, 1-penten-5-nitrátu, 2-methyl-2-buten-4-nitrátu, 1,4-cyklohexyldinitrátu, 1-pentannitrátu, 2-methyl-1-propen-3-nitrátu.

2. Přípravek podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že nosič je topický nosič.

3. Přípravek podle nároku 2 v y z n a č u j í c í s e t í m, že topický nosič je vybrán ze skupiny skládající se z mastí, gelů, krémů, locionů, tekutin, sprejů, náplastí a pásek.

4. Způsob podle nároku 3 v y z n a č u j í c í s e t í m, že nosič je mast.

5. Přípravek podle nároku 2 v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje postačující organický mono- nebo dinitrát pro poskytnutí přibližně 0,1 mg až 40 mg nitrátu na dávku aplikovanou na penis.

6. Přípravek podle nároku 5 v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje přibližně 15 mg mono- nebo dinitrátu na dávku.

7. Přípravek podle nároku 5 v y z n a č u j í c í s e t í m, že dávku obsahuje přibližně 50 až 800 mg topického přípravku.

8. Přípravek podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že nosič je parenterální nosič.

9. Přípravek podle nároku 8 v y z n a č u j í c í s e t í m, že nosič zahrnuje rozpouštědlo nebo ředidlo jiné než vodné.

10. Přípravek podle nároku 9 v y z n a č u j í c í s e t í m, že rozpouštědlo nebo ředidlo je ethanol, benzylalkohol nebo propylenglykol.

11. Přípravek podle nároku 8 v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje postačující mono- nebo dinitrát pro poskytnutí přibližně 0,01 mg až 1,0 mg dinitrátu na dávku injikovanou do penisu.

12. Přípravek podle nároku 11 v y z n a č u j í c í s e t í m, že dávku obsahuje přibližně 0,1 až 0,5 ml parenterálního přípravku.

13. Přípravek podle nároku 1 v y z n a č u j í c í s e t í m, že obsahuje 1,5-pentandinitrát.

14. Způsob léčení mužské impotence nebo erektilní dysfunkce u lidí v y z n a č u j í c í s e t í m, že lokálně podává na penis farmaceutický přípravek obsahující organický mono- nebo dinitrát ve farmaceuticky přijatelném topickém nebo parenterálním nosiči, mono- nebo dinitrát je

vybrán ze skupiny skládající se z 1,5-pentandinitrátu, 1,4-butandinitrátu, 1,6-hexandinitrátu, 1,7-heptandinitrátu, isoamylnitrátu, isobutylnitrátu, neopentylnitrátu, cyklopentylnitrátu, 2-pentannitrátu, 1-penten-5-nitrátu, 2-methyl-2-buten-4-nitrátu, 1,4-cyklohexyldinitrátu, 1-pentannitrátu, 2-methyl-1-propen-3-nitrátu.

15. Způsob podle nároku 14 v y z n a č u j í c í s e t í m, že přípravek je podáván topickou aplikací nebo intrakavernózní injekcí.

16. Způsob podle nároku 15 v y z n a č u j í c í s e t í m, že přípravek je aplikován topicky na penis.

17. Způsob podle nároku 16 v y z n a č u j í c í s e t í m, že nosič je topický nosič.

18. Způsob podle nároku 17 v y z n a č u j í c í s e t í m, že topický nosič je vybrán ze skupiny skládající se z mastí, gelů, krémů, locionů, tekutin, sprejů, náplastí a pásek.

19. Způsob podle nároku 17 v y z n a č u j í c í s e t í m, že nosič je mast.

20. Způsob podle nároku 16 v y z n a č u j í c í s e t í m, že přípravek obsahuje postačující organický mono- nebo dinitrát pro poskytnutí přibližně 0,1 mg až 40 mg nitrátu na dávku aplikovanou na penis.

21. Způsob podle nároku 20 v y z n a č u j í c í s e t í m, že přípravek obsahuje přibližně 15 mg mono- nebo dinitrátu na dávku.

22. Způsob podle nároku 20 v y z n a č u j í c í s e t í m, že dávku obsahuje přibližně 50 až 800 mg topického přípravku.

23. Způsob podle nároku 14 v y z n a č u j í c í s e t í m, že přípravek je injikován intrakavernózně.

24. Způsob podle nároku 23 v y z n a č u j í c í s e t í m, že nosič je parenterální nosič.

25. Způsob podle nároku 24 v y z n a č u j í c í s e t í m, že nosič je rozpouštědlo nebo ředidlo jiné než vodné.

26. Způsob podle nároku 25 v y z n a č u j í c í s e t í m, že rozpouštědlo nebo ředidlo je ethanol nebo propylenglykol.

27. Způsob podle nároku 23 v y z n a č u j í c í s e t í m, že přípravek obsahuje postačující mono- nebo dinitrát pro poskytnutí přibližně 0,01 mg až 1,0 mg nitrátu na injikovanou dávku.

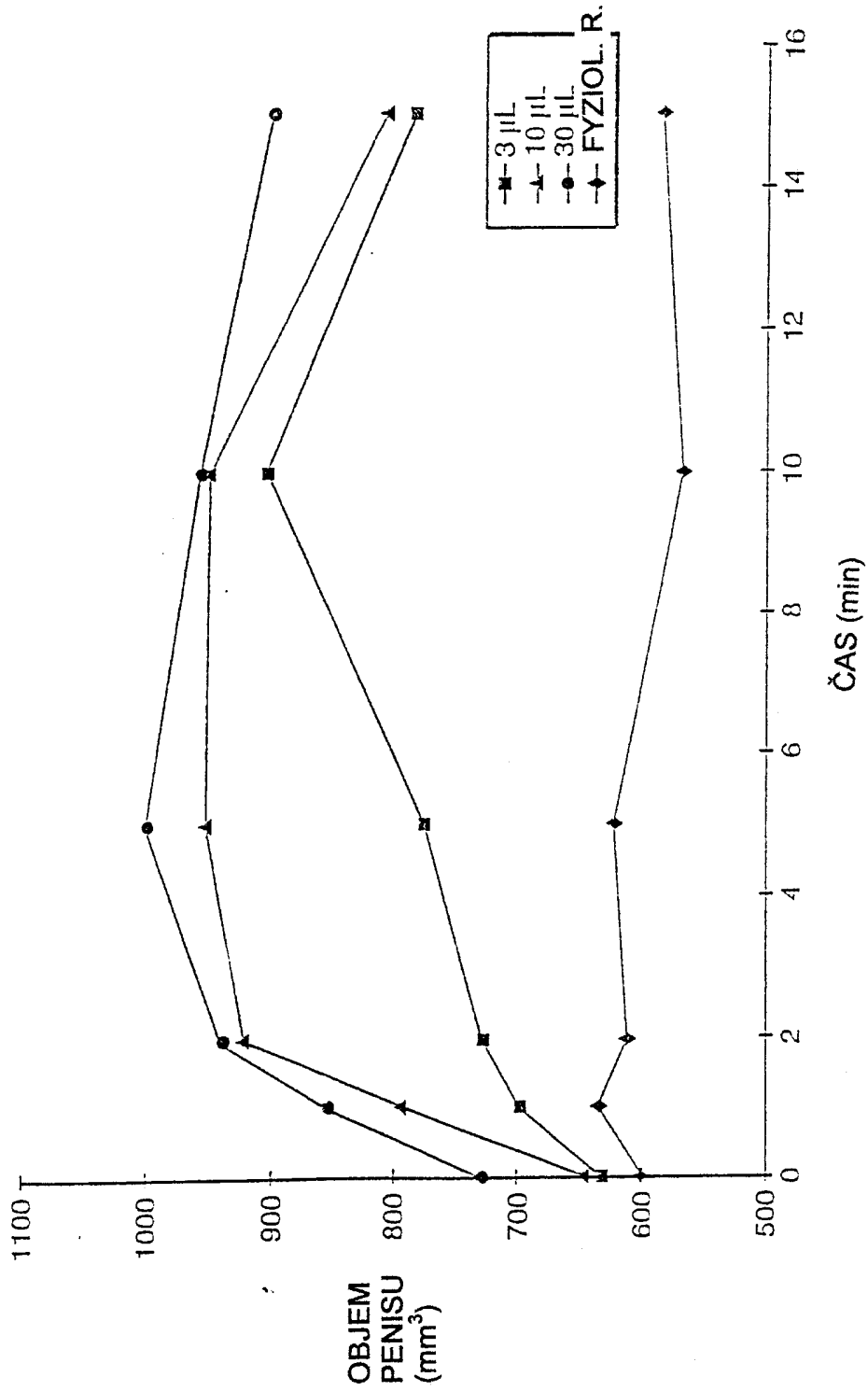
28. Způsob podle nároku 27 v y z n a č u j í c í s e t í m, že přípravek zahrnuje přibližně 0,1 až 0,5 ml parenterálního přípravku.

29. Způsob podle nároku 14 v y z n a č u j í c í s e t í m, že přípravek obsahuje 1,5-pentandinitrát.

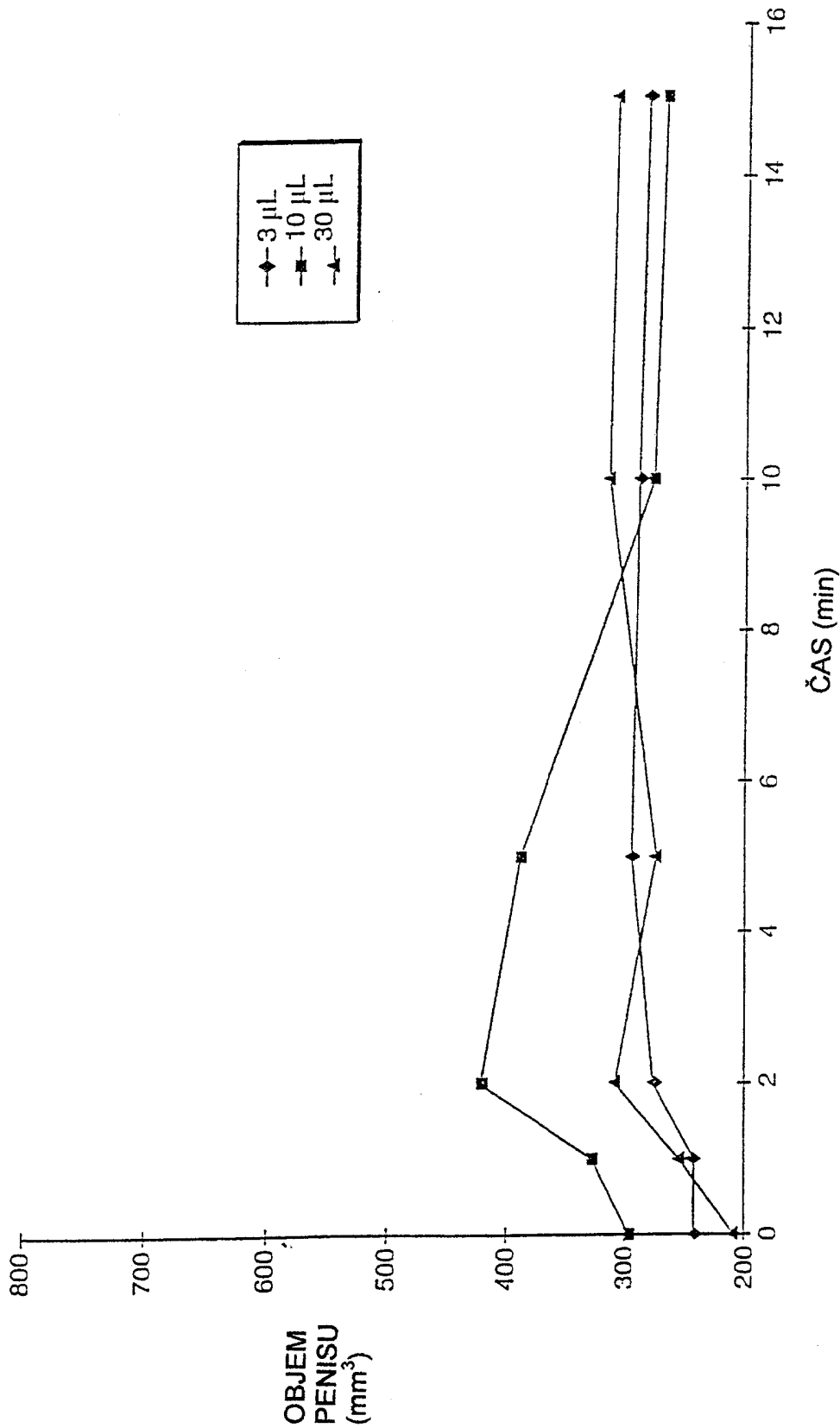
08.09.01

PV 2000-4241

1/13

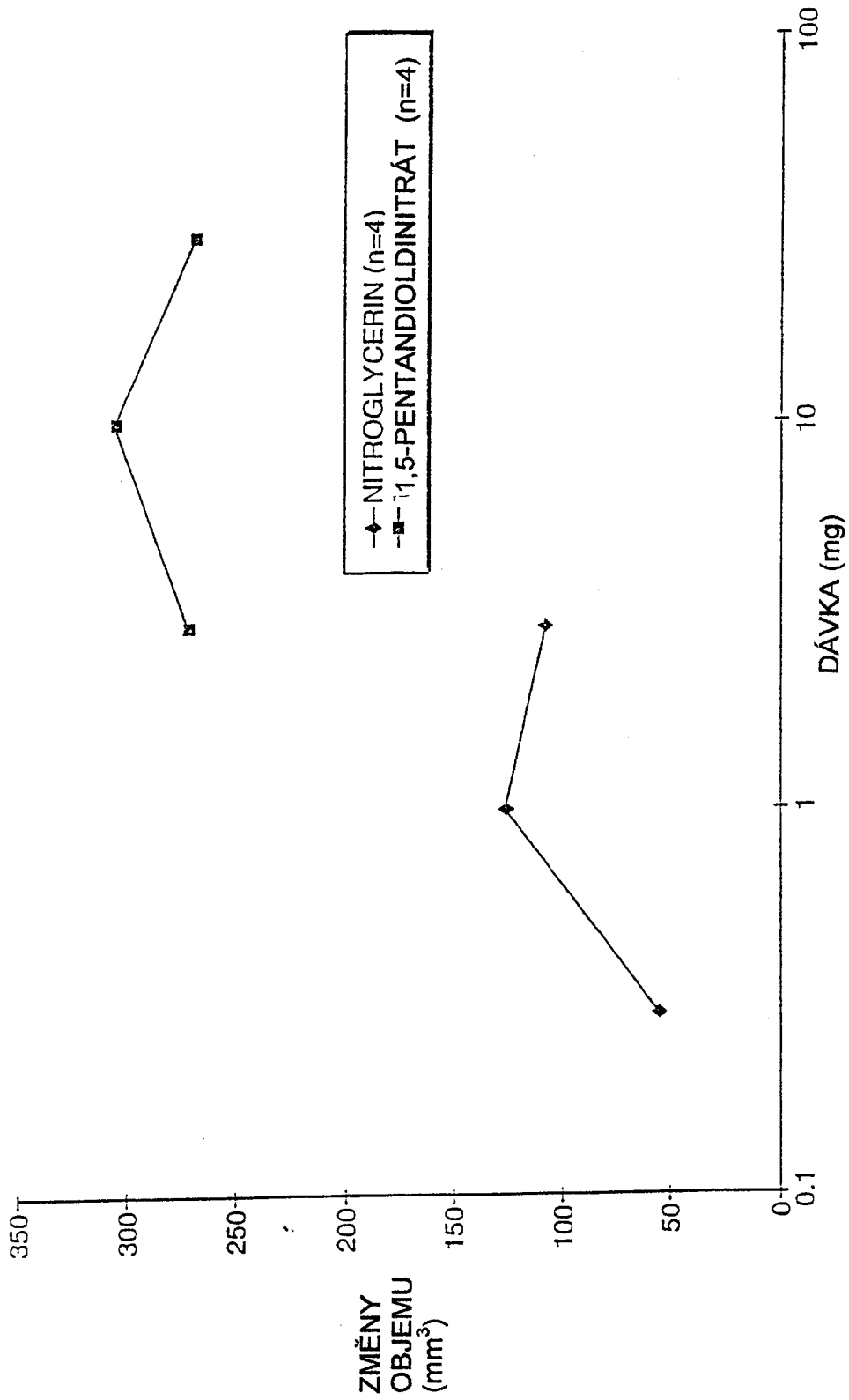


Obr. 1



Obr. 2

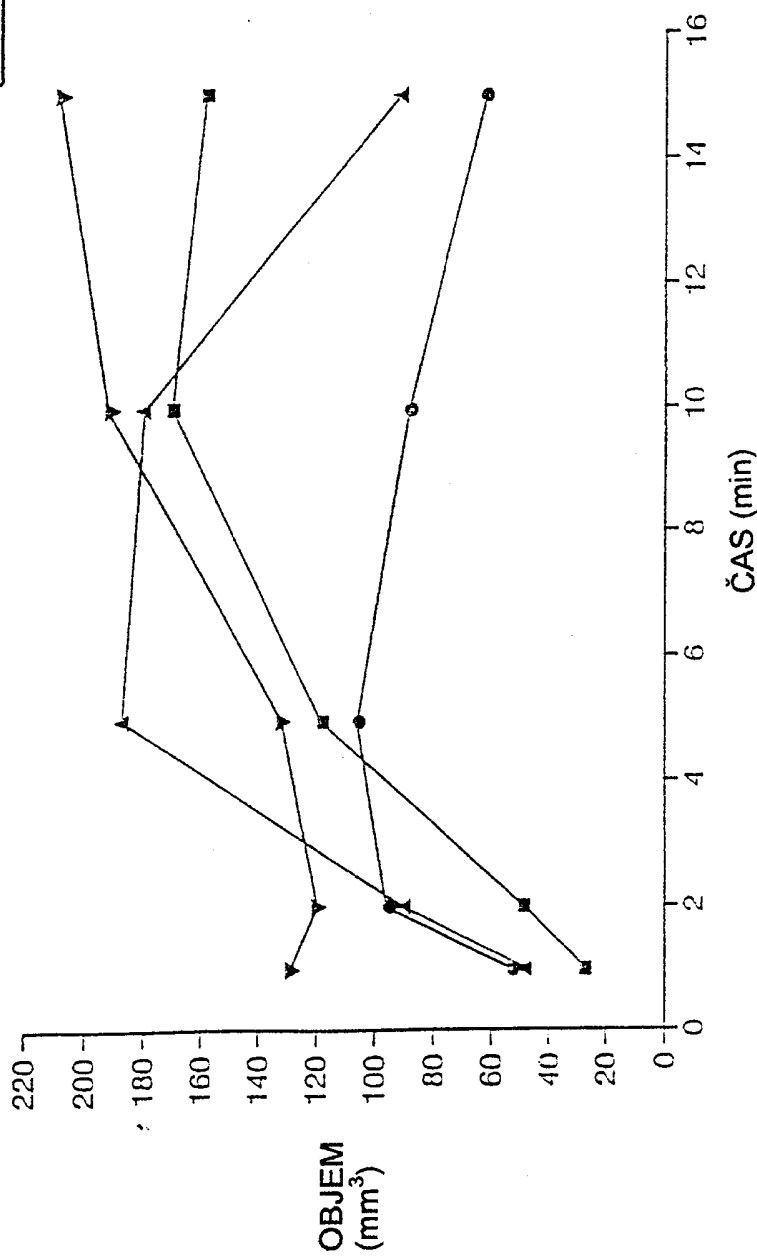
3/13



Obr. 3

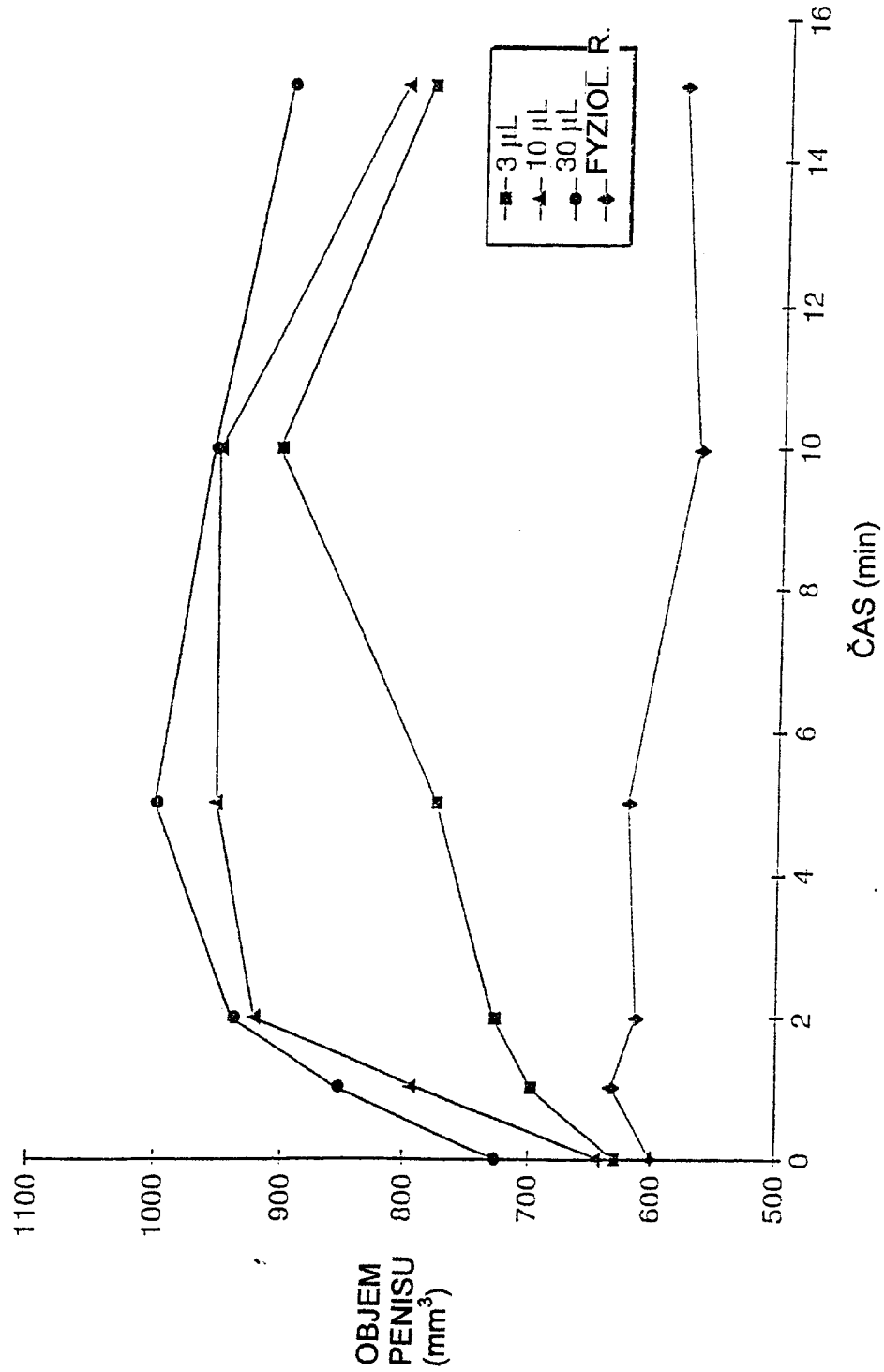
4/13

- 50 mg (IPA) (n=4)
- 50 mg (PEG) (n=4)
- ▲ 50 mg (KY) (n=2)
- ▼ 50 mg (PET) (n=1)

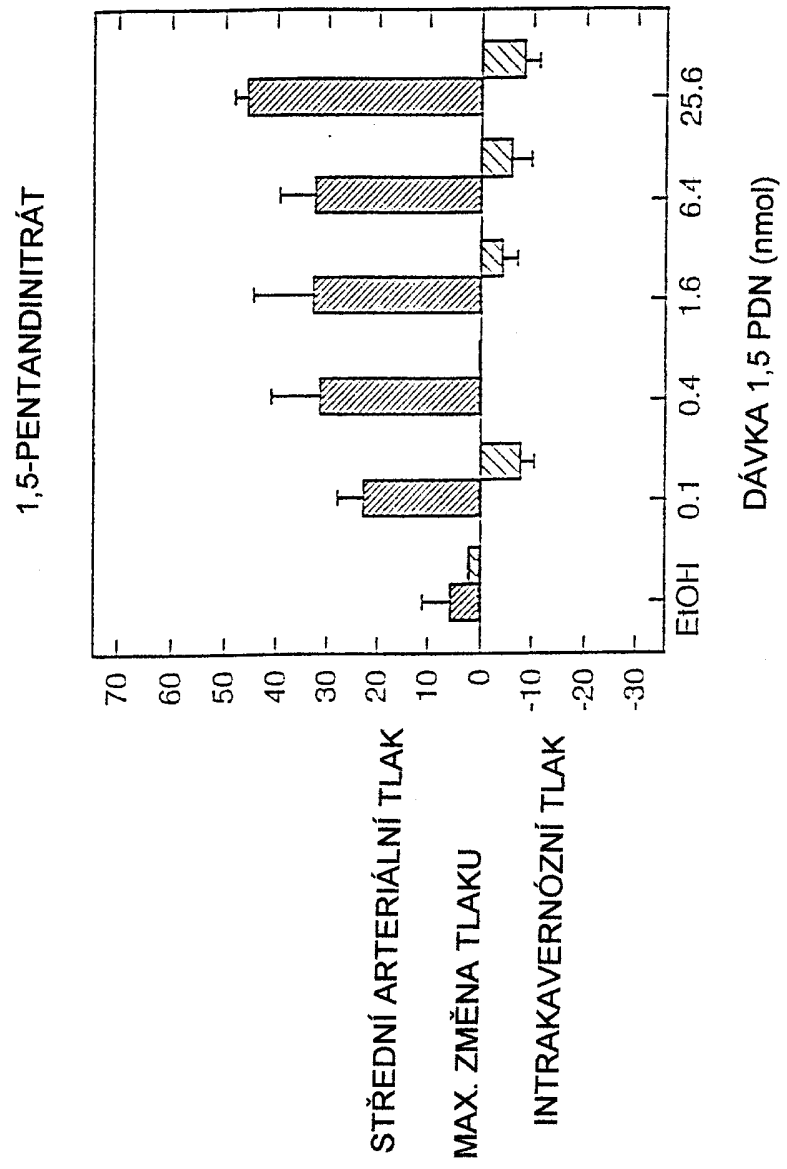


Obr. 4

5/13



Obr. 5

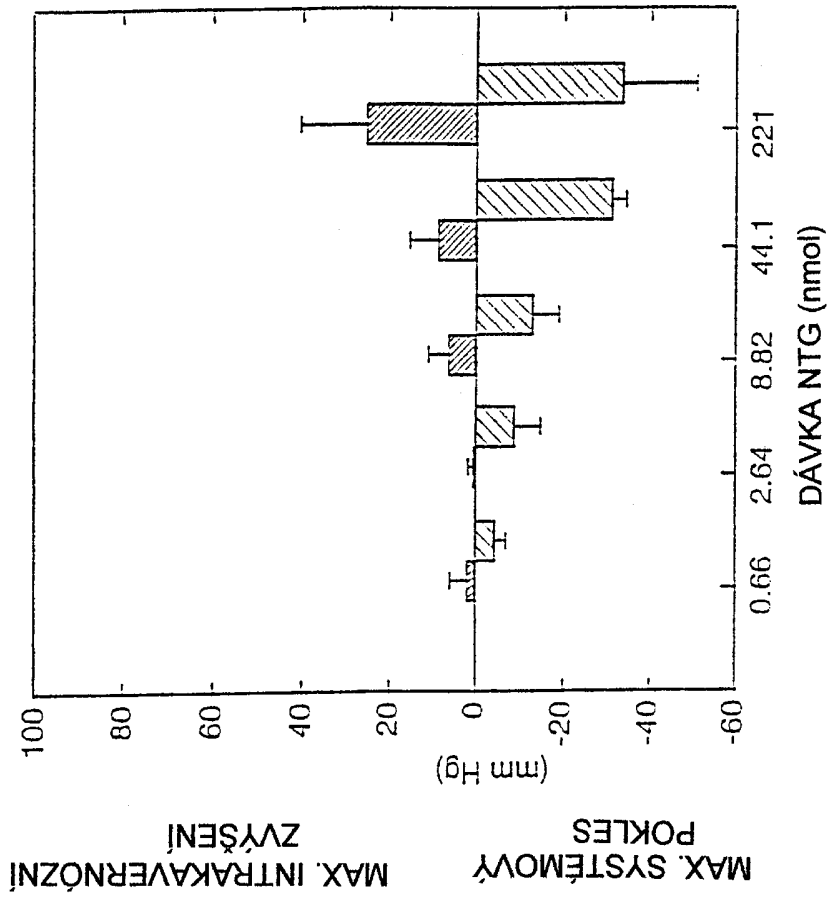


Obr. 6

08.09.01

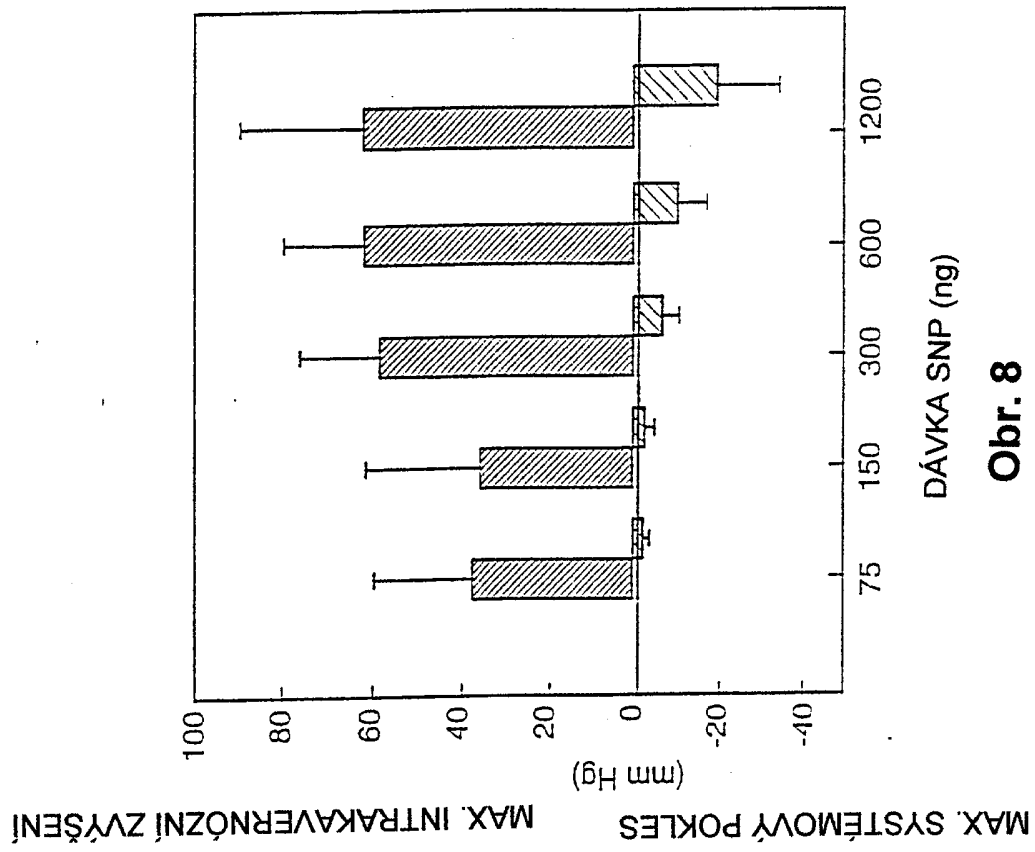
PV 2000-4241

7/13



Obr. 7

8/13

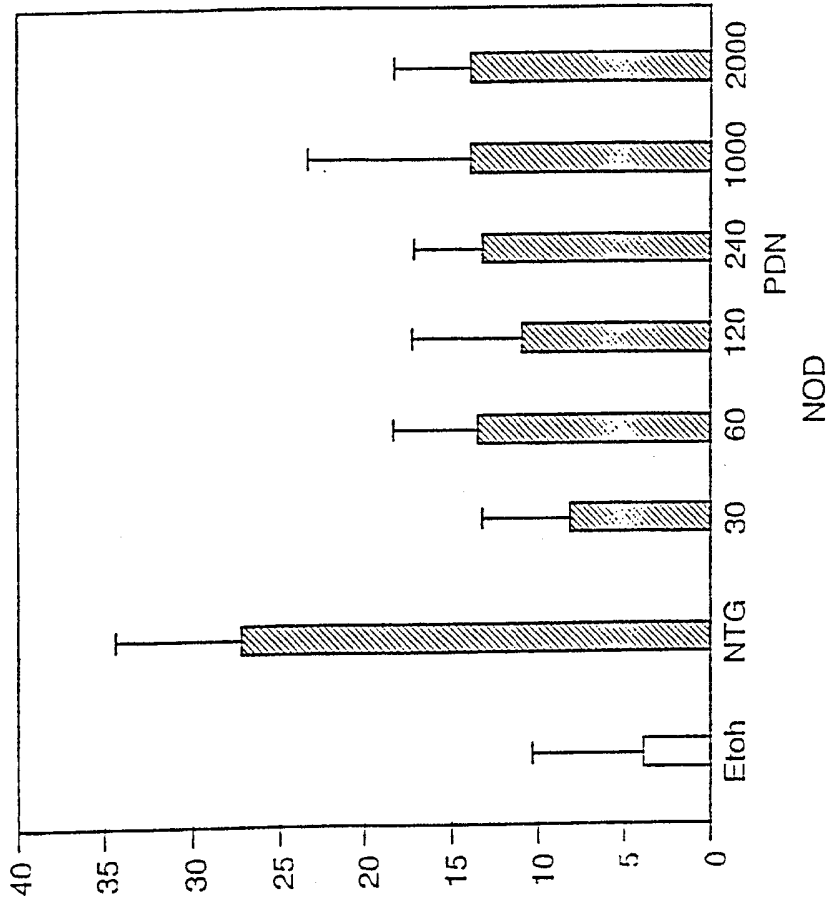


Obr. 8

08.02.01

PV 2000-4241

9/13

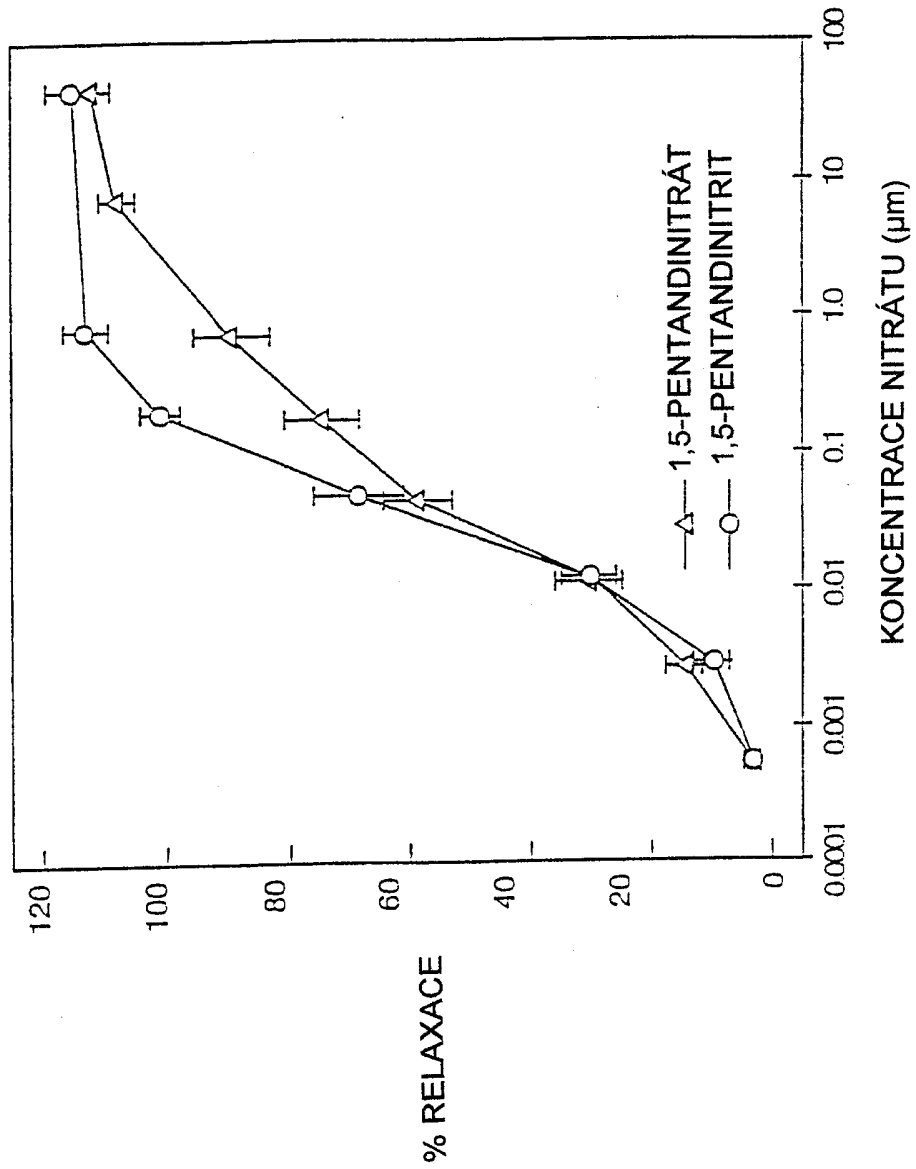


% SNIŽENÍ STŘEDNÍHO
ARTERIÁLNÍHO TLAKU

Obr. 9

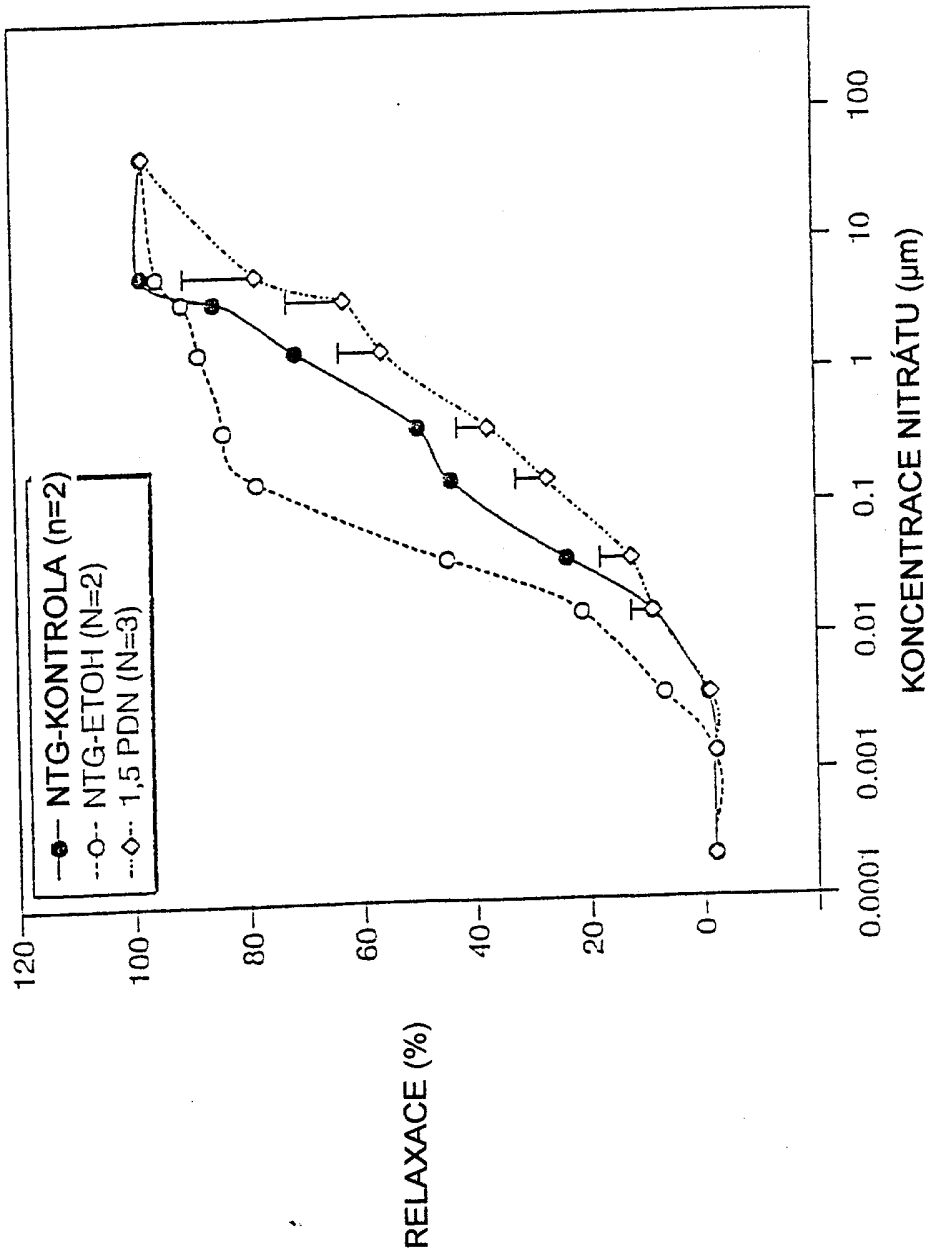
10/13

VASKULÁRNÍ RELAXACE HRUDNÍ
AORTY LABORATORNÍCH
POTKANŮ



Obr. 10

11/13



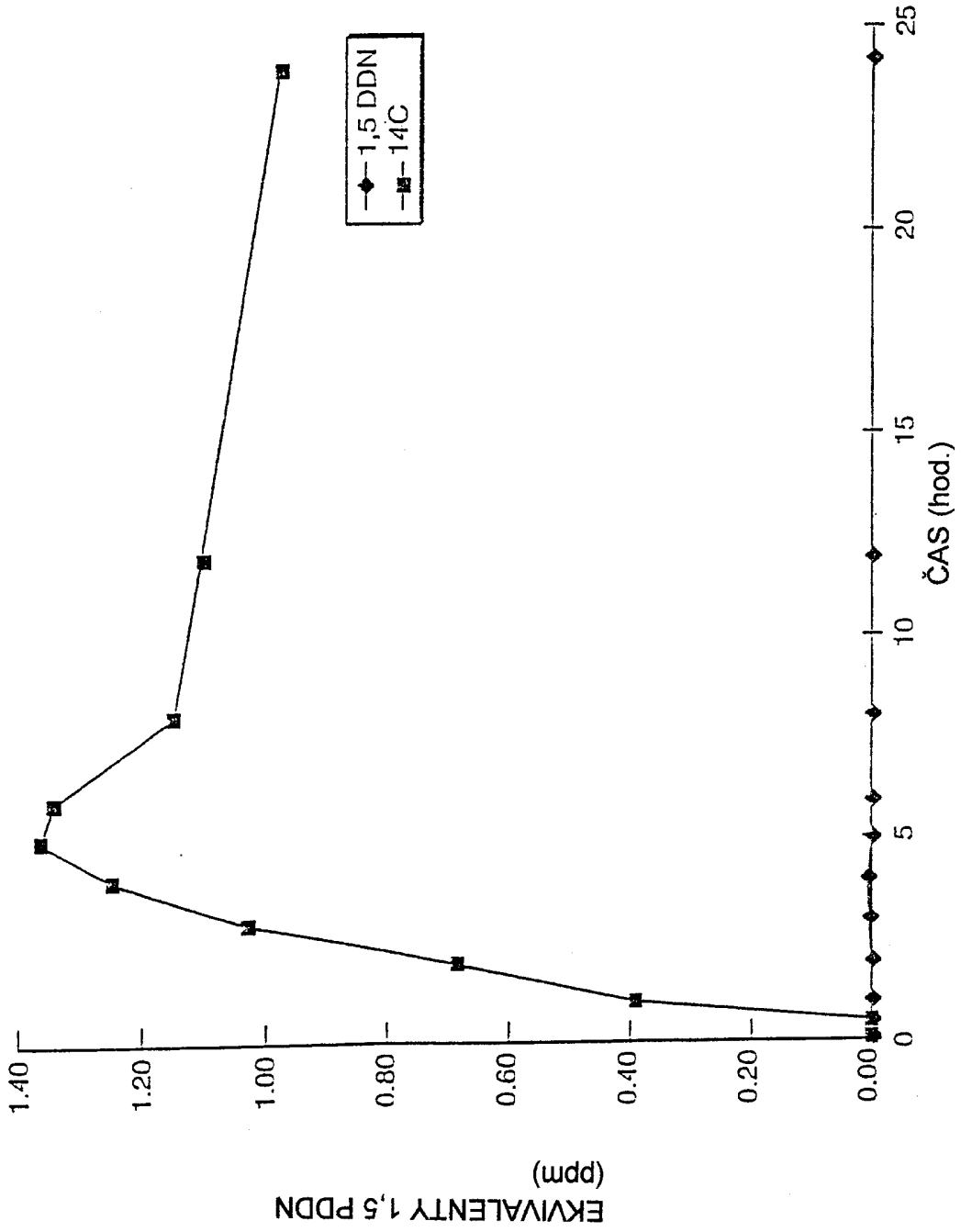
Obr. 11

08.02.01

PV 2000-4241

12/13

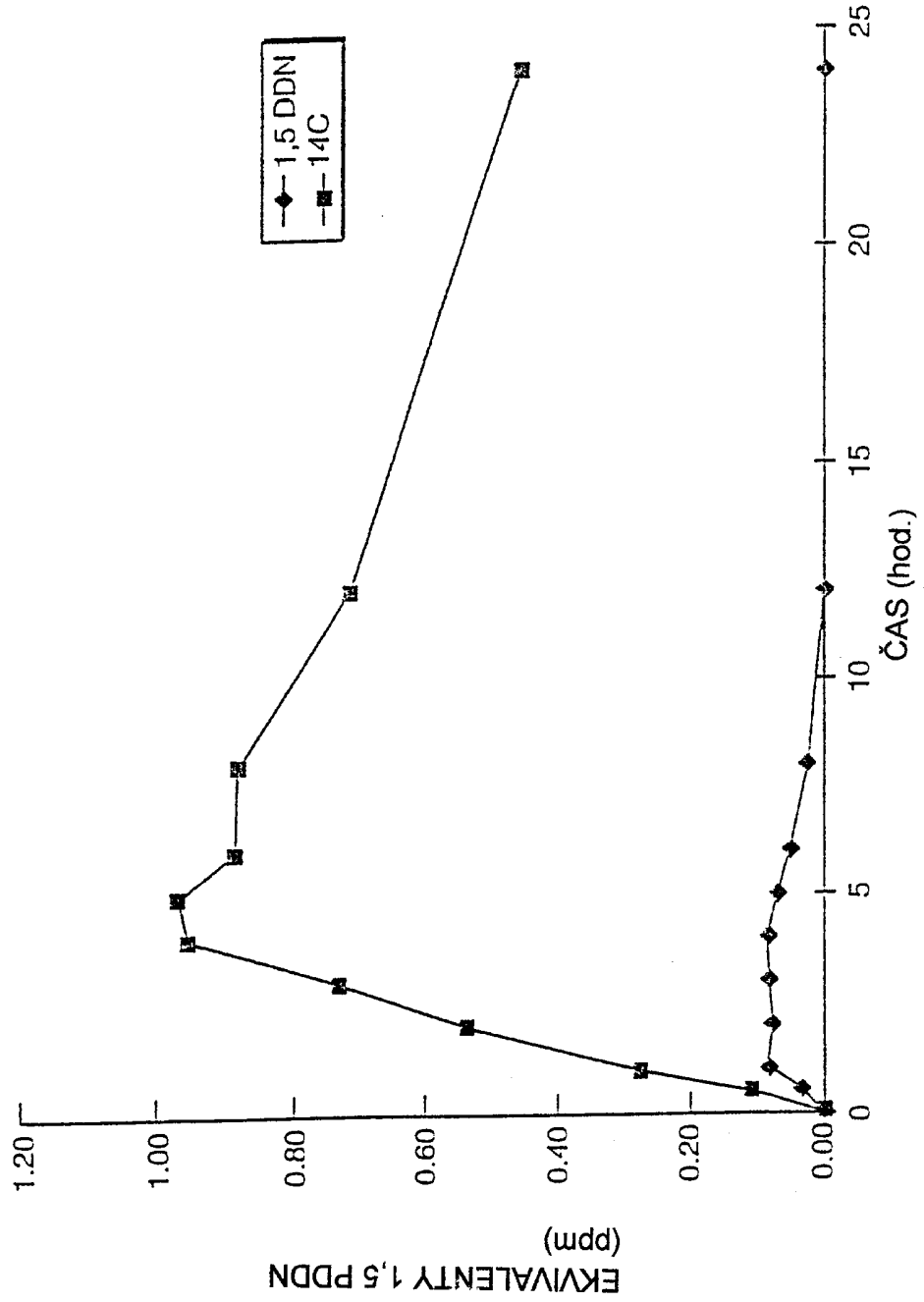
Obr. 12



08.02.01

PV 2000-4271

13/13



Obr. 13