(19) INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL
PORTUGAL

(11) *Número de Publicação:* **PT 758895 E**

(51) *Classificação Internacional:* (Ed. 6)
A61K031/485 A

(12) *FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO*

(22) *Data de depósito:* 1995.04.21

(30) *Prioridade:* 1994.04.22 US 231250

(43) *Data de publicação do pedido:*
1997.02.26

(45) *Data e BPI da concessão:*
2000.01.26

(73) *Titular(es):*
PENTECH PHARMACEUTICALS, INC.
417 HARVESTER COURT WHEELING, IL 60090 US

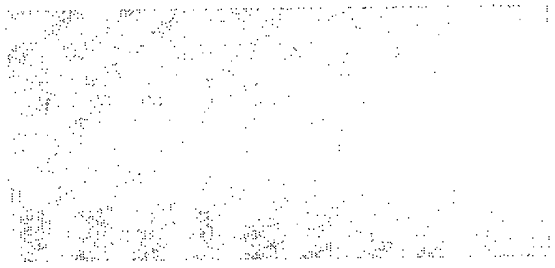
QUEEN'S UNIVERSITY AT KINGSTON
76 STUART STREET KINGSTON ONTARIO K7L 3N6 CA

(72) *Inventor(es):*
RAGAB EL-RASHIDY US
JEREMY P. W. HEATON CA
ALVARO MORALES CA
MICHAEL A. ADAMS CA

(74) *Mandatário(s):*
ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA
RUA DAS FLORES 74 4/AND. 1294 LISBOA PT

(54) *Epígrafe:* FORMAS DE DOSAGEM SUBLINGUAL CONTENDO APOMORFINA PARA USO NO TRATAMENTO DA DISFUNÇÃO ERÉCTIL

(57) *Resumo:*



DESCRIÇÃO

"Formas de dosagem sublingual contendo apomorfina para uso no tratamento da disfunção eréctil"

O presente invento refere-se ao uso de composições contendo apomorfina para melhorar a disfunção eréctil nos pacientes masculinos e para fins de diagnóstico.

Dá-se uma erecção normal em consequência de um evento vascular coordenado no pénis. Usualmente isto é iniciado neuralmente e consiste em vasodilatação e relaxamento do músculo liso no pénis e nos seus vasos arteriais de alimentação. O afluxo arterial provoca o alargamento da substância do corpo cavernoso. O refluxo venoso é impedido por este alargamento, permitindo pressões sanguíneas elevadas sustentadas no pénis suficientes para causar a rigidez. Os músculos do períneo também ajudam a criar e manter a rigidez peniana. A erecção pode ser induzida centralmente no sistema nervoso por pensamentos ou fantasias sexuais e habitualmente é reforçada localmente por mecanismos reflexos. A mecânica eréctil é sensivelmente semelhante na mulher quanto ao clítoris.

A impotência ou disfunção eréctil masculina é definida como a incapacidade de conseguir e manter uma erecção suficiente para o coito. A impotência, em qualquer caso dado pode resultar de perturbações psicológicas (psicogénica), de anormalidades fisiológicas em geral (orgânica), de deficiências neurológicas (neurogénica), deficiências hormonais (endócrina) ou de uma combinação das mesmas.

Todavia, estas descrições não são exactas. Não existe correntemente um método normalizado de diagnóstico ou de tratamento. Tal como aqui é usada, a impotência psicogénica é definida como impotência funcional sem uma base orgânica aparente dominante. Pode ser caracterizada por uma capacidade para ter uma erecção em resposta a alguns estímulos (por exemplo, masturbação, espontânea nocturna, espontânea manhã cedo, vídeos eróticos, etc.) mas não a outros (por exemplo, atenção do parceiro ou da esposa).

Têm sido sugeridos vários métodos para o tratamento da impotência, incluindo dispositivos exteriores, por exemplo, torniquetes (ver patente U.S. nº 2,818,855). Além disso, implantes penianos tais como hastes articuladas ou sólidas e modelos infláveis, accionados por mola ou hidráulicos foram usados durante algum tempo. A administração de drogas para efectuar e melhorar a erecção está referida na patente U.S. nº 4,127,118 concedida a LaTorre. Esta patente ensina um método para tratar a impotência masculina injectando no pénis um vasodilatador apropriado, em particular um agente bloqueador

adrenérgico ou um relaxador do músculo liso para efectuar e melhorar uma erecção. Mais recentemente, a patente U.S. nº 4,801,587 concedida a Voss *et al.* ensina a aplicação de um unguento para aliviar a impotência. O unguento é constituído por vasodilatadores como papaverina, hidralazina, nitroprussiato de sódio, fenoxibenzamina ou pentolamina e um suporte para auxiliar a absorção do agente primário através da pele. A patente U.S. nº 5,256,652 concedida a El-Rashidy ensina o uso de uma composição tópica aquosa de um vasodilatador tal como a papaverina juntamente com hidroxipropil-β-ciclodextrina.

Recentemente, foi estudado o efeito da apomorfina sobre a tumescência peniana nos pacientes masculinos afligidos pela impotência psicogénica. Estes estudos mostram que embora a apomorfina possa evidentemente induzir uma erecção num paciente masculino psicogénico, a dose necessária de apomorfina para conseguir uma resposta eréctil significativa é habitualmente acompanhada de náusea ou outros indesejáveis efeitos secundários sérios tais como hipertensão, congestionamento e diaforese. Os mecanismos específicos através dos quais a apomorfina actua para produzir uma resposta eréctil num paciente humano não são porém ainda completamente compreendidos.

Além disso, a apomorfina demonstrou ter uma biodisponibilidade oral muito deficiente; ver, por exemplo, Baldessarini *et al.*, em Gessa *et al.*, eds, Apomorphine and Other Dopaminomimetics, Basic Pharmacology, Vol. 1, Raven Press, N.Y. (1981), págs. 219-228 e Goodman & Gilman's, The Pharmacological Basic of Therapeutics, 8th Edition, 1990, pág. 57.

Assim, tem continuado a busca de um tratamento eficaz da impotência funcional nos pacientes masculinos bem como de métodos de diagnóstico que possam identificar tais pacientes. Verificou-se agora que os sistemas de administração sublingual para a apomorfina podem proporcionar uma terapêutica prática e/ou uma "janela" de diagnóstico embora reduzindo a possibilidade de efeitos secundários indesejáveis. Assim, o presente invento refere-se a este assunto tal como definido na reivindicação 1. As reivindicações 2 a 11 referem-se a concretizações preferidas.

Verificou-se que, para uma resposta eréctil óptima, os níveis de apomorfina no soro circulante em estado contínuo e no tecido do mesencéfalo têm de ser mantidos dentro de uma gama de valores relativos rigorosamente definida.

As formas de dosagem sublingual da apomorfina, que contêm habitualmente cerca de 2,5 mg a cerca de 10 mg de apomorfina e que se dissolvem em água dentro de um período de tempo de pelo menos cerca de 2 minutos mas em menos de 10 minutos, preferivelmente em

cerca de 3 minutos a cerca de 5 minutos, verificou-se serem eficazes nos pacientes masculinos que sofrem de disfunção eréctil psicogénica para a indução e manutenção de uma erecção suficiente para o coito (isto é, penetração vaginal) sem náuseas ou outros efeitos secundários indesejáveis. A apomorfina é administrada sublingualmente, preferivelmente 15 a 20 minutos antes da actividade sexual e de modo a manter uns níveis de apomorfina predeterminados no soro circulante e no tecido do mesencéfalo durante o período de actividade sexual.

As formas sublinguais anteriores de dosagem da apomorfina também são apropriadas para o rastreio de pacientes que se queixam de disfunção eréctil, de modo a identificar os pacientes com etiologia psicogénica.

Nos desenhos:

A Figura 1 é uma representação gráfica da função eréctil média, expressa em valores do monitor RIGISCAN™ em função da dose de apomorfina;

A Figura 2 é um gráfico de barras que mostra a percentagem de funções erécteis bem sucedidas para placebo, dose de 3 mg de apomorfina, e dose de 4 mg de apomorfina sob condições eróticas e neutras; e

A Figura 3 é um gráfico de barras que mostra ainda outra comparação da função eréctil referida no Estudo Piloto nº 4, em termos de pontuação com o monitor RIGISCAN™ em relação ao placebo, a 3 mg de apomorfina e a 4 mg de apomorfina sob condições eróticas e neutras.

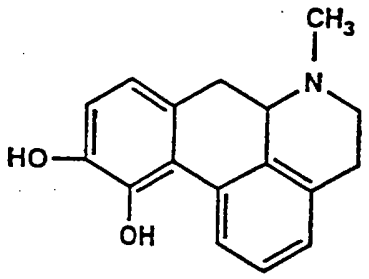
A apomorfina é um agonista receptor da dopamina que tem uma utilidade reconhecida como emético quando administrada subcutaneamente numa dose de cerca de 5 mg. Para as finalidades do presente invento, a apomorfina ou um agonista receptor da dopamina que actue analogamente é administrado numa quantidade suficiente para excitar células na região do mesencéfalo do paciente mas com o mínimo de efeitos secundários. Crê-se que esta excitação celular seja parte de uma cascata de estimulação que verosimilmente inclui neurotransmissão com serotonina e oxitocina.

Os receptores de dopamina na região do mesencéfalo de um paciente podem ser estimulados num grau suficiente para causar uma erecção por meio da administração sublingual da apomorfina durante um período de tempo da ordem de cerca de 2 a cerca de 10 minutos. A quantidade de apomorfina administrada sublingualmente durante este período de

tempo é preferivelmente, da ordem de cerca de 25 microgramas por quilograma (μg/kg) de peso corporal até cerca de 60 μg/kg de peso corporal.

Preferivelmente, a apomorfina é administrada cerca de 15 a cerca de 20 minutos antes da actividade sexual.

A apomorfina pode ser representada pela fórmula



e existe numa forma de base livre ou como sal de adição ácida. Para as finalidades do presente invento é preferido o cloridrato de apomorfina; todavia podem ser utilizadas também outras suas formas farmaceuticamente aceitáveis. O termo "apomorfina", tal como aqui é usado, inclui a forma de base livre deste composto e também os seus sais de adição ácida farmacologicamente aceitáveis. Além do sal cloridrato, outros sais de adição ácida aceitáveis são o bromidrato, o iodidrato, o bissulfato, o fosfato, o fosfato ácido, o lactato, o citrato, o tartarato, o salicilato, o succionato, o maleato, o gluconato e análogos.

Formas ilustrativas preferidas de dosagem sublingual estão expostas na Tabela I seguinte.

TABELA I

Comprimidos Sublinguais de Cloridrato de Apomorfina 150-mg

Comprimido de 3-mg	
Cloridrato de Apomorfina	2,00 % em peso
Manitol	66,67 % em peso
Ácido Ascórbico	3,33 % em peso
Ácido Cítrico	2,00 % em peso
Avicel PH102	15,00 % em peso
Metocel E4M	10,00 % em peso
Aspartame	0,67 % em peso
Estearato de Magnésio	0,33 % em peso

Comprimido de 4-mg	
Cloridrato de Apomorfina	2,66 % em peso
Manitol	66,00 % em peso
Ácido Ascórbico	3,33 % em peso
Ácido Cítrico	2,00 % em peso
Avicel PH102	15,00 % em peso
Metocel E4M	10,00 % em peso
Aspartame	0,67 % em peso
Estearato de Magnésio	0,33 % em peso

Comprimido de 5-mg	
Cloridrato de Apomorfina	3,33 % em peso
Manitol	65,34 % em peso
Ácido Ascórbico	3,33 % em peso
Ácido Cítrico	2,00 % em peso
Avicel PH102	15,00 % em peso
Metocel E4M	10,00 % em peso
Aspartame	0,67 % em peso
Estearato de Magnésio	0,33 % em peso

Caso se queira, e para facilitar a absorção e portanto a biodisponibilidade, as formas de dosagem agora consideradas também podem conter, além de excipente para formação de comprimidos, β-ciclodextrina ou um derivado da β-ciclodextrina tal como a hidroxipropil-β-ciclodextrina (HPBCD). Formas de dosagem ilustrativas contendo HPBCD estão expostas nas Tabelas II e III a seguir.

TABELA II

Comprimidos Sublinguais de Cloridrato de Apomorfina com Hidroxipropil-β-Ciclodextrina

	mg/Comprimido
Cloridrato de Apomorfina	4,0
HPBCD	5,0
Ácido Ascórbico	10,0
PEG8000	39,5
Manitol	39,5
Aspartame	2,0
TOTAL	100,0

TABELA III

Comprimidos Sublinguais de Cloridrato de Apomorfina com β-Ciclodextrina

	mg/Comprimido
Cloridrato de Apomorfina	5,0
β-Ciclodextrina	20,0
Ácido Ascórbico	5,0
Manitol	68,9
Estearato de Magnésio	1,0
Laca de Alumínio D&C Amarelo 10	0,1
TOTAL	100,0

O início da náusea pode ser eliminado ou retardado administrando a apomorfina com uma taxa de dissolução controlada de modo a proporcionar níveis de soro circulante e níveis de apomorfina no tecido do mesencéfalo suficientes para uma erecção sem indução de náusea. Quando a apomorfina é administrada em ou quase em quantidades relativamente mais elevadas que a supramencionada gama de dosagens, a possibilidade de início da náusea pode ser reduzida por administração simultânea de um agente ganglionar (inibidor da resposta ganglionar) tal como a nicotina ou sulfato de lobelina. Para esta finalidade, a relação ponderal da apomorfina para o agente ganglionar é da ordem de cerca de 10 para cerca de 1.

Outros agentes antieméticos que podem ser usados em conjunto com a apomorfina são agentes antidopaminérgicos tais como a metoclopramida e as fenotiazinas, por exemplo, a clorpromazina, a proclorperazina, a pipamazina, a tietilperazina, o cloridrato de oxipendilo, e análogos. Também são adequados os antagonistas da serotonina (5-hidroxitriptamina ou 5-HT) como a domperidona, o odansetron (disponível comercialmente como sal cloridrato com a designação Zofran®) e análogos, antagonistas da histamina tais como o cloridrato de buclizina, o cloridrato de ciclizina, dimenidrinato (Dramamina) e análogos, os depressores parassimpáticos como a escopolamina e análogos, bem como outros antieméticos como metopimazina, trimetobenzamida, cloridrato de benzquinamina, cloridrato de difenidol e análogos.

As formas de dosagem contendo nicotina e as formas de dosagem contendo domperidona estão expostas na seguinte Tabela IV.

TABELA IV
Comprimidos Sublinguais de Cloridrato de Apomorfina Contendo um Agente Anti-Emético

	mg/Comprimido
Cloridrato de Apomorfina	5,0
Ácido Ascórbico	5,0
Manitol	67,9
Estearato de Magnésio	1,0
Nicotina	1,0
β-Ciclodextrina	20,0
Pigmento de Alumínio D&C Amarelo 10	0,1
TOTAL	100,0

	mg/Comprimido
Cloridrato de Apomorfina	5,0
Ácido Ascórbico	5,0
Manitol	58,9
Estearato de Magnésio	1,0
Nicotina	10,0
β-Ciclodextrina	20,0
Pigmento de Alumínio D&C Amarelo 10	0,1
TOTAL	100,0

As formas preferidas de dosagem sublingual dissolvem-se dentro de um período de tempo de pelo menos cerca de 2 minutos mas menos de cerca de 10 minutos. Mais preferivelmente, o tempo de dissolução na água das formas de dosagem agora consideradas vai de cerca de 3 minutos a cerca de 5 minutos.

O presente invento é ainda ilustrado pelos estudos seguintes que foram orientados para dois objectivos específicos. O primeiro era determinar se, em relação à resposta ao placebo, os pacientes que apresentavam impotência "psicogénica" (isto é, pacientes que ainda eram capazes de conseguir erecções) mostravam uma função eréctil melhorada e/ou desejo sexual melhorado após administração de apomorfina sublingual (APO). O segundo objectivo era determinar quais a(s) dose(s) de várias formas de APO sublingual que são eficazes neste grupo de pacientes para induzir uma erecção que seja suficiente para a introdução vaginal.

Os pacientes participantes foram escolhidos entre aqueles que inicialmente se apresentaram queixando-se de impotência. Estes pacientes submeteram-se a um exame urológico completo por um urologista bem como a um exame por um psiquiatra. O diagnóstico de teste de dificuldades na erecção foi exaustivo e inclui o seguinte: perfil bioquímico, monitorização da tumescência peniana nocturna (NPT), estudos de fluxo por doppler, biotesiometria, testes de calibração corporal com injecção intracorporal de terapia tripla e cavernosometria dinâmica. Estes ensaios foram usados para eliminar qualquer causa arterial, venosa ou neural periférico de impotência. Quaisquer pacientes com anormalidades nestas três áreas foram excluídos da admissão nas experiências. Os critérios de inclusão/exclusão para todos os quatro estudos estão expostos na Tabela V a seguir. Os pacientes que correspondiam a todos os critérios foram diagnosticados como tendo impotência principalmente de origem psicogénica. Se não existiam contra-indicações médicas conhecidas para o uso de uma medicação dopaminérgica foi-lhes oferecida a admissão numa experiência da APO.

Foram dadas instruções quanto ao protocolo pelo clínico investigador e foi obtido um consentimento escrito. Os pacientes foram informados de que eram livres para se retirarem da experiência em qualquer momento sem penalidades ou prejuízos. Foram testados durante pelo menos três dias separados com três doses separadas (placebo e duas doses de medicação activa) com intervalos não inferiores a três dias entre as mesmas. O esquema experimental abaixo referido foi usado em todos os quatro estudos piloto.

Os pacientes foram sentados numa cadeira confortável e um monitor ambulatório de tumescência RIGISCAN™ (Dacomed Corp., Minneapolis, Minnesota) foi colocado sobre o paciente, sendo o computador regulado para o modo de monitorização em tempo real. A pressão sanguínea e o ritmo cardíaco foram registados antes da administração da dose de APO ou do placebo bem como após a administração da dose e no fim da sessão de teste. Gráficos análogos visuais (GAV) foram completados pelo paciente antes da administração da dose e depois da administração da dose (no fim da sessão de teste). Estes gráficos reflectiam a sensação de bem estar do paciente, o nível de sedação, tranquilidade, ansiedade, excitação ou quaisquer alterações quanto à produção de bocejos. De uma maneira cega única, foi administrada sublingualmente ao paciente a apomorfina ou o placebo. As doses de medicação activa variavam quanto à formulação da apomorfina administrada (líquido ou comprimido). Por causa da possibilidade de náusea e da tolerância a este efeito que a dosagem anterior acarreta, deram-se ao paciente doses crescentes em cada teste. Contudo, o paciente ignorava a dose que estava a receber (cegueira-única). Deram-se instruções ao paciente para não engolir a medicação mas para manter a mesma debaixo da sua língua e deixar a mesma ser aí absorvida.

Os sintomas, à medida que apareciam eram registados pelo clínico investigador. Se o paciente se queixava de náusea ou não se sentia bem de qualquer modo era convidado, caso quisesse, a interromper a experiência. Se a experiência era interrompida, o paciente recebia 50 mg de Gravol p.o. nesse momento. O paciente era monitorizado pelo clínico investigador até estes efeitos secundários desaparecerem. Pedia-se-lhe para regressar na semana seguinte para novo teste com a mesma dose e era instruído para iniciar tratamento com 10 mg de Domperidona p.o. TID no dia anterior e na manhã da sua sessão seguinte.

Os pacientes que não sofreram de náusea ou de quaisquer outros efeitos adversos significativos dentro de quinze minutos após receberem a dose de APO ou de placebo viam segmentos de vídeos eróticos normalizados para proporcionarem estimulação sexual. Foi vista a seguinte sequência de vídeos: um vídeo erótico de dez minutos, um vídeo neutro que durava entre cinco e dez minutos e finalmente outro vídeo erótico de dez minutos. A duração da sessão de teste para cada nível de dose durava entre 45 e 60 minutos. Após se determinar qual a dose mais eficaz de apomorfina para o paciente, era-lhe oferecida APO para experiência doméstica com essa dose.

Resultados dos Estudos Piloto 1 a 4

A frequência e a grandeza das respostas eréctеis foram documentadas para cada dose de apomorfina ou placebo. Os dados obtidos com o monitor RIGISCAN™ foram descarregados e cada sessão foi examidada. As respostas de erecção foram então pontuadas quanto à rigidez (%) e à tumescência (cm) tanto na ponta como na base do pénis e foi dada uma pontuação geral que correspondia a estes parâmetros durante o visionamento tanto dos segmentos de vídeo eróticos como dos neutros (ver Tabela VI, a seguir). Uma pontuação inferior a 16 indiciava disfunção eréctil e uma resposta deficiente à apomorfina nessa dose.

Gráficos visuais análogos (ver Tabela IX) foram comparadas tanto antes como depois da administração da dose e examinados quanto a mudanças na sensação de bem estar, níveis de alerta, ansiedade, sedação/tranquilidade e comportamento quanto a bocejos. A pressão sanguínea e o ritmo cardíaco também foram comparados antes e depois da administração da dose.

Os efeitos da apomorfina que eram tanto relatados como observados pelo clínico investigador foram agrupados em duas categorias: Efeitos Adversos (isto é, congestionamento, diaforese, náusea, vómitos, alterações da pressão sanguínea ou do ritmo cardíaco) ou Efeitos Primários (isto é, bocejos e erecções).

Cada estudo piloto foi revisto nas categorias acima mencionadas.

Estudo Piloto nº 1

A formulação inicial avaliada era apomorfina líquida administrada por via sublingual. A APO foi preparada por um farmacêutico clínico e dissolvida numa solução de metabissulfito de sódio e etilenodiamina ácido tetra-acético (EDTA). A concentração final era de 100 mg/ml. Os pacientes testados em três ocasiões separadas com três doses separadas (placebo; 10 mg; 20 mg).

Nesta experiência entraram 12 pacientes. Todos os pacientes tinham relatado disfunção eréctil com mais de um ano de duração. A gama de idades deste grupo ia dos 38 aos 60 anos. Um paciente retirou-se após o placebo e outro retirou-se após efeitos adversos com a dose de 20 mg. Isto deixou um grupo avaliável de dez. Todos os dez pacientes tinham recebido anteriormente ioimbina-HCl para a disfunção eréctil. Oito tinham tido insucesso numa experiência com ioimbina-HCl. Deste grupo de oito, seis foram bem sucedidos com a apomorfina.

Sete (70%) foram sucedidos (pontuação não inferior a 16 tanto nos segmentos de vídeo neutro como nos eróticos; Tabela VI e três (30%) foram classificados como insucessos com a apomorfina. Seis dos sete pacientes bem sucedidos continuaram com uma experiência doméstica com a dose que lhes deu a melhor resposta durante os testes. Três precisaram de tratamento com Domperidona no dia anterior e na manhã da utilização da apomorfina. A gama de utilização doméstica variou entre dois e sete meses.

A análise dos gráficos visuais análogos antes e depois da administração da dose com apomorfina indicou o seguinte. No fim da sessão os pacientes estavam relaxados mas não sedados. Não havia evidência de excitação ou ansiedade. O comportamento quanto a bocejos era evidentes nestes gráficos com a incidência dos bocejos a aumentar entre os 15 e os cinquenta minutos após a administração da dose e com cada aumento da dosagem. Cada paciente tinha entre dois e cinco bocejos por secção. Estas alterações não eram reveladas com o placebo.

O efeito primário de bocejar foi relatado tanto pelos doentes como observado com ambas as doses de 10 mg e 20 mg. Com o placebo não eram mencionados bocejos. Foram relatados efeitos adversos em ambos os níveis de dosagem. Dois pacientes que não tiveram náuseas nem diaforese foram investigados quanto a semelhanças nos seus perfis de paciente

mas não foram encontradas nenhumas. De qualquer modo, entre os dez a quinze minutos após a administração da dose, os outros oito pacientes apresentaram súbitos inícios de vários níveis de náusea (e de vómitos, num caso) diaforese, tonturas, visão dupla ou enevoada, diminuição da pressão sanguínea e do ritmo cardíaco e cor pálida ou acinzentada. Os efeitos secundários variaram entre serem transitórios e breves até durarem entre 30 a 40 minutos. Um paciente queixou-se de nariz entupido aproximadamente 30 minutos após a administração da dose, o que durou aproximadamente 10 minutos. Não foram relatados efeitos adversos após a administração do placebo.

O anterior Estudo Piloto leva às conclusões seguintes:

1. A apomorfina é eficaz para induzir episódios erécteis sem aumentar a libido no macho impotente "psicogenicamente".

2. Ambas as doses de 10 mg e de 20 mg produzem respostas erécteis.

3. Ambas as doses produziam porém efeitos adversos (náusea, vómitos, diaforese, etc.) que seriam inaceitáveis para os pacientes e seus parceiros. Estes efeitos podem ser contrariados com a utilização de Domperidona.

Estudo Piloto nº 2

As primeiras formulações de comprimidos comprimidos sublinguais avaliadas continham 2,5 e 5 mg. Os pacientes foram testados em três ocasiões separadas com três doses distintas (placebo; 2,5 mg e 5 mg).

Nesta experiência entrou um total de oito pacientes. Todos os pacientes se queixavam de dificuldades erécteis durante mais de dois anos. A idade ia de 38 a 62 anos. Todos tinham tido insucesso numa experiência com ioimbina-HCl. Um paciente retirou-se da experiência após sofrer de efeitos adversos com a dose de 5 mg. Isto deixou um total de sete pacientes avaliáveis.

Dois (29%) foram bem sucedidos (pontuação não inferior a 16; Tabela VI) e cinco (71%) foram mal sucedidos durante o ensaio laboratorial. Os dois pacientes bem sucedidos continuaram com uma experiência doméstica da apomorfina em doses de 2,5 mg que eram as mais eficazes e não produziam efeitos adversos. Ambos os pacientes usaram a apomorfina em casa durante não menos de dois meses com resultados satisfatórios.

A análise dos gráficos visuais análogos antes e depois da administração da dose de apomorfina indicou as mesmas tendências que com a preparação líquida de apomorfina. Os pacientes estavam relaxados mas não sedados. Não foi notada evidência de excitação ou ansiedade.

O efeito primário de bocejar foi relatado por ambos os pacientes e observado com ambas as doses de 2,5 e 5 mg. A incidência dos bocejos aumentou entre os quinze e os quarenta minutos após a administração da dose. Com a dose de 2,5 mg todos os pacientes mal sucedidos no teste tinham apenas um ou dois bocejos por sessão. A dose de 5 mg não só produzia efeitos adversos (náusea, diaforese, vertigens, visão enevoada, congestão facial, queda no ritmo cardíaco e na pressão seguinte) mas também aumentava as respostas com bocejos até três ou cinco vezes por sessão. Os dois pacientes bem sucedidos tinham três a cinco bocejos com ambas as doses 2,5 mg e 5 mg. As alterações não eram evidentes com o placebo.

No final do Estudo Piloto nº 2 foram tiradas as conclusões seguintes:

1. Parece haver uma correlação entre a eficácia da dose e a resposta de bocejos (os que menos respondiam bocejavam menos).

2. Ambas as doses de 2,5 e 5 mg produziam respostas eréctеis em alguns pacientes. A taxa aparente de sucesso de 28% era devida apenas ao uso laboratorial (não foi dada droga para levar para casa aos que tiveram insucesso) e à falta de doses intermédias disponíveis.

3. Nalguns casos, a dose de 5 mg pode produzir efeitos adversos (isto é, náusea, diaforese, etc.) que podem ser inaceitáveis para os pacientes e seus parceiros. Estes efeitos podem ser contrariados com a administração de Domperidona ou nicotina (por exemplo, fumando).

4. Os comprimidos sublinguais eram fáceis de administrar e dissolviam-se dentro de cinco minutos.

Estudo Piloto nº 3

A apomorfina foi avalidada como um aerossol aquoso intranasal (1,25 mg por pulverização). O primeiro paciente era um homem ansioso de 53 anos de idade que tinha sofrido de disfunção eréctil durante dois anos. Este paciente tinha sido mal sucedido anteriormente com uma experiência de ioimbina.

Foi testado em três ocasiões separadas com três doses separadas (placebo; 2,5 mg; 3,75 mg) e foi classificado como um insucesso com a pontuação inferior a menos de dezasseis tanto nos segmentos eróticos de vídeo como nos neutros. Bocejou tanto com 2,5 mg como com 3,75 mg e foi bem sucedido com esta experiência durante dois meses até ter aumentado inadvertidamente a dose. Ocorreram efeitos adversos dentro de cinco minutos após a administração da dose (náusea e vómitos, tonturas, visão dupla e enevoada, diaforese e coloração cinzenta). O paciente recusou-se a experimentar novamente a medicação após este incidente. Declarou que não gostava desta formulação.

O paciente nº2 era um homem de vinte e dois anos de idade com problemas erécteis com três anos de duração. Tinha sido mal sucedido num curso anterior com ioimbina-HCl. Dez minutos após a administração da dose de apomorfina a 2,5 mg bocejou dando um total de cinco bocejos e depois experimentou efeitos adversos hemodinâmicos importantes. Estes incluíam coloração pálida e acinzentada, diaforese, náusea e vómitos, visão enevoada, e hipotensão com a pressão sanguínea a 70/50. Vinte minutos após os efeitos adversos, os sinais vitais estavam estáveis. O paciente estava a sentir-se bem e a coloração era boa. Este paciente depois foi dispensado de mais testes.

Embora a administração intranasal fosse eficaz para provocar uma erecção, a experimentação ulterior desta formulação intranasal de apomorfina foi interrompida por causa de possível overdose e efeitos secundários aumentados. A experiência anterior mostra porém a necessidade de formas de dosagem fiáveis e relativamente mais seguras.

Estudo Piloto nº 4

Foram avaliadas novas formulações de comprimido sublingual com doses de 3,4 e 5 mg (Tabela I, acima). Os pacientes foram testados pelo menos em três ocasiões separadas com pelo menos três doses separadas (placebo; 3 mg; e 4 mg). Uma dose sublingual de 5 mg também foi testada em alguns pacientes. Os resultados deste estudo estão nas Tabelas VII e VIII A-C, a seguir.

À data doze pacientes foram completamente avaliados com esta formulação. Todos os pacientes relataram disfunção eréctil durante mais de dois anos. A gama de idades dos pacientes ia de trinta e nove a sessenta e seis anos. Três pacientes tinham sido bem sucedidos no passado com "yohimbine" HCl e dois não tinham experimentado anteriormente este composto. Sete pacientes deste grupo de doze tinham anteriormente sido mal sucedidos numa experiência de "yohimbine" HCl. Deste último grupo de sete, quatro foram tratados

com sucesso com a apomorfina.

Oito (67%) têm sido bem sucedidos até à data com a apomorfina. Quatro (33%) foram insucessos com a apomorfina. Ambas as doses de 3 mg e 4 mg produziam respostas eréctcis. Vários pacientes continuaram com uma experiência da dose sublingual de 5 mg que não parece ser mais eficaz que as doses relativamente menores em termos de resposta eréctil. Todos os oito dos pacientes bem sucedidos continuaram com o uso doméstico durante um período de tempo de um a quatro meses. Todos os pacientes relataram boa actividade eréctil sem efeitos secundários.

A análise dos gráficos visuais análogos, tanto antes como depois da administração da dose de apomorfina, indicou novamente que os pacientes estavam relaxados mas não sedados e não tinham sensações de excitação ou ansiedade após a administração da dose. As novas formulações testadas (3 mg; 4 mg; e 5 mg) eram isentas de efeitos adversos. Os pacientes sentiam-se bem após os ensaios e não relataram nem demonstraram quaisquer efeitos adversos que tinham sido tradicionalmente vistos com a administração das anteriores preparações, líquida e intranasal, de apomorfina (Estudos Piloto nº1 e nº3). O efeito primário de bocejar era ainda relatado e observado em todas as doses, mas o número e a frequência dos bocejos eram pequenos (um ou dois).

O anterior estudo piloto mostra que doses de apomorfina de 3 mg, 4 mg e 5 mg são eficazes para induzir erecções penianas e também que não existem efeitos adversos sérios com estas preparações. O uso doméstico destas preparações era bem aceite pelos pacientes e os seus parceiros. Estavam satisfeitos com a comodidade da administração da droga cerca de 15 minutos antes da actividade sexual. Todos os pacientes declararam que isto era mais aceitável que lidar com administração da droga numa base de rotina.

(Segue Tabela V)

TABELA V

Critérios de Inclusão/Exclusão

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

1. Idade 18-66 anos.
2. Aumento de circunferência de NPT de 1,5 cm ou mais numa noite e >70% de rigidez.
3. Aumento de circunferência de ICI 1,5 cm ou mais e >70% de rigidez.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

1. Doença usualmente grave ou sistémica ameaçadora da vida.
2. Anormalidades no ECG clinicamente significativas.
3. História de epilepsia pessoal ou familiar em 1° grau.
4. Anormais: Função hepática/renal
   Hematologia
5. Baixa: Testosterona pré-experiência
   Baixa ou Alta: LH
   Alta: Prolactina
6. Hipertensão requerendo tratamento.
7. História de depressão requerendo tratamento com antidepressores,ECT ou hospitalização.
8. Doença cardíaca isquémica sintomática/ou MI nos últimos três meses.
9. Diabetes.
10. Não obtenção de consentimento informado.
11. Casos legais.
12. Incapacidade ou falta de vontade de cumprir o protocolo.
13. Beber mais de (em média) 45 unidades de álcool por semana ou o uso de drogas ilícitas.
14. História de síncope.
15. Drogas proibidas: drogas dos tipos simpático e parassimpático, bloqueadores Beta, tranquilizantes, tiazidas, Captopril, Verapmil, Furosemida, Espirolactona, Metoclopramida, Cimetidina ou outras drogas que possam influenciar a função eréctil.

TABELA VI
Resposta ao Vídeo Erótico

1. Aumento máximo da circunferência peniana

Circunferência		Pontuação
0 - <0,5 cm		0
0,5 - <1,0 cm		1
1,0 - <1,5 cm		2
1,5 - <2,0 cm		3
2,0 - <2,5 cm,	permanece < 1 min.	4
2,5 ou mais,	permanece < 1 min.	5
2,0 - <2,5 cm,	permanece pelo menos 1 min.	6
2,5 ou mais,	permanece pelo menos 1 min.	7
3,0 ou mais,	permanece pelo menos 5 min.	8
3,0 ou mais,	permanece pelo menos 10 min.	9

	Pontuação
A. Aumento máximo da circunferência da ponta peniana	_____
B. Aumento máximo da circunferência da base peniana	_____

2. Rigidez peniana máxima

Rigidez (%)	Pontuação
0 - <10	0
10 - <20	1
20 - <30	2
30 - <40	3
40 - <50	4
50 - <60	5
60 - <70	6
70 - <80	7
80 - <90	8
90 - 100	9

	Pontuação
C. Rigidez máxima da ponta peniana	_____
D. Rigidez máxima da base peniana	_____

3. Pontuação total (A, B, C & D) _____

Uma pontuação inferior a 16 indica disfunção eréctil

TABELA VII

Sumário de Resultados do Estudo Piloto nº 4 em Pacientes psicogénicos

Paciente nº (peso/kg)		PLACEBO		Comprimido Sublingual Apomorfina–HCl									
				3 mg Dose (μg/kg)				4 mg Dose (μg/kg)				5 mg Dose (μg/kg)	
		Erótico nº 1	Neutro nº 1	Erótico nº 2		Neutro nº 2		Erótico nº 3		Neutro nº 3		Erótico nº 4	Neutro nº 4
401	(68,5)	31	28	29	(44)	27	(44)	33	(58)	27	(58)		
402	(70,3)	12	4	12	(43)	4	(43)	17	(57)	6	(57)		
403	(118)	16	4	22*	(25)	5	(25)	22*	(34)	25	(34)		
404	(83,5)	24	10	26*	(36)	17	(36)	25*	(48)	17	(48)		
405	(78)	11	1	18*	(38)	6	(38)	12	(51)	8	(51)	10 (64)	5 (64)
406	(80)	14	5	18*	(38)	17	(38)	17*	(50)	2	(50)		
407	(100)	8	0	18*	(30)	4	(30)	10	(40)	3	(40)		
408	(86,2)	28	18	32	(35)	21	(35)	34	(46)	22	(46)		
409	(93)	2	0	4	(32)	1	(32)	8	(43)	6	(43)	5 (54)	4 (54)
410	(80)	3	0	13	(38)	16	(38)	8	(50)	7	(50)		
411	(98)	13	5	26*	(31)	23*	(31)	24*	(42)	20	(42)		
412	(73)	7	3	7	(41)	1	(41)	28*	(55)	19*	(55)		

* Pacientes com pontuação superior a 16 (ver Tabela de pontuação) são indivíduos que reagem positivamente.

De 12 pacientes que foram tratados neste estudo, 5 mostraram melhoras tanto com a dose de 3 mg como com a dose de 4 mg. Dois (2) deram resposta apenas com uma dose.

Não houve melhoria da resposta clínica com a dose de 5 mg.

Os dados do Estudo Piloto nº 4 foram analisados de duas maneiras. Primeiramente, a função eréctil média foi comparada através do placebo e das doses de 3 mg e 4 mg sob bases de estmulo, erótica e neutra. A seguir as pontuações da função eréctil foram dicotimizadas, com valores inferiores a dezasseis considerados como reflectindo insuficiência eréctil.

A. Função eréctil média

A Tabela VIII A mostra médias e erros padrão para todos os três tratamentos sob ambas as bases, erótica e neutra. As médias foram comparadas usando um modelo linear generalizado de possibilidade máxima restrita contendo dois efeitos principais, tratamento e estímulo, e o tratamento por interacção de estímulo. Uma estrutura de variância-coveriância apropriada foi estabelecida para o modelo estatístico subjacente usando o critério de Akaike. A Tabela VIII B apresenta os resultados estatísticos para os efeitos principais de tratamento e de estímulo, para o tratamento por interacção de estímulo e para os contrastes ortogonais dentro das condições erótica e neutra. Pode-se ver que o efeito principal do tratamento (isto é, a diferença geral através das condições de tratamento sem considerar a base de estímulo) é estatisticamente significativa; que o efeito principal de estímulo (isto é, a diferença geral através das bases de estímulo sem considerar o tratamento) é significativa estatisticamente; e que o tratamento por interacção de estímulo não é estatisticamente significativo. Estas verificações implicam que o tratamento activo é mais eficaz que o placebo e que esta constatação, embora mais forte quando se usa um estímulo erótico, é verdadeira qualquer que seja a base de estímulo (ver Figura 1). Os contrastes ortogonais (estatisticamente independentes) confirmam que o tratamento activo é superior a um nível estatisticamente significativo sob ambas as condições, erótica e neutra, e também indicam que a diferença entre as doses de 3 mg e 4 mg não excede a esperada em probabilidade para o número de pacientes (12) usado neste estudo.

B. Percentagem de função eréctil bem sucedida

A Figura 2 e a Tabela VIII C mostram que a superioridade estatisticamente significativa do tratamento activo sobre o placebo, qualquer que seja a base de estímulo, é mantida quando as pontuações da função eréctil são classificadas como reflectindo sucesso (pontuação de pelo menos 16) ou insucesso (pontuação inferior a 16).

TABELA VIII A

Média e Percentagem de Função Eréctil Bem Sucedida

Estímulo	Tratamento	N	Média (EP)	Percentagem (EP)
Erótico	Placebo	12	14,08 (2,69)	33,33 (13,61)
	3 mg	12	18,75 (2,51)	66,67 (13,61)
	4 mg	12	19,83 (2,67)	66,67 (13,61)
Neutro	Placebo	12	6,50 (2,45)	16,67 (10,76)
	3 mg	12	11,83 (2,45)	50,00 (14,43)
	4 mg	12	13,50 (2,61)	50,00 (14,43)

Nota: Média (EP) a partir de SAS PROC UNIVARIATE. Percentagem (EP) a partir de SAS PROC CATMOD.

TABELA VIII B

Anova para Função Eréctil Média

EFEITO	DF	F	Valor-P
Tratamento	2,66	11,56	0,0000
Estímulo	1,66	37,14	0,0000
Tratamento por Estímulo	2,66	0,10	0,9046
Contrastes			
Erótico: Placebo contra tratamento	1,66	9,30	0,0033
Erótico: 3 mg contra 4 mg	1,66	0,30	0,5849
Neutro: Placebo contra tratamento	1,66	13,03	0,0006
Neutro: 3 mg contra 4 mg	1,66	0,71	0,4014

Nota: Análise restrita de semelhança máxima realizada utilizando SAS PROC MIXED.

TABELA VIII C

Regressão Logística para a Percentagem de Função Eréctil Bem Sucedida

EFEITO	**DF**	**X^2**	**Valor-P**
Tratamento	2	15,36	0,0005
Estímulo	1	5,14	0,0233
Tratamento por Estímulo	2	0,00	1,0000
Contrastes			
Erótico: Placebo contra tratamento	1	9,60	0,0019
Erótico: 3 mg contra 4 mg	1	0,00	1,0000
Neutro: Placebo contra tratamento	1	9,60	0,0019
Neutro: 3 mg contra 4 mg	1	0,00	1,0000

Nota: Análise realizada usando SAS PROC CATMOD.

TABELA IX

Gráfico Análogo Visual (GAV)

(a ser completado pelo paciente)

É favor marcar cada linha claramente no ponto que indica como se está a sentir exactamente agora. Cada linha representa a gama total de cada sensação. (Não existem respostas certas ou erradas).

				Pontuação (mm)
1.	Alerta	_____	Sonolento	_____
2.	Calmo	_____	Excitado	_____
3.	Bocejante	_____	Não bocejante	_____
4.	Estonteado	_____	Mente Clara	_____
5.	Bem coordenado	_____	Encarquilhado	_____
6.	Cansado	_____	Enérgico	_____
7.	Contente	_____	Desinteressado	_____
8.	Perturbado	_____	Tranquilo	_____
9.	Mentalmente lento	_____	Alerta	_____
10.	Tenso	_____	Relaxado	_____
11.	Atento	_____	Sonhador	_____
12.	Estômago Alterado	_____	Sente-se bem	_____
13.	Ansioso	_____	Sem preocupações	_____

(medir da esquerda para a direita)

Estudo de Avaliação da Dose

A resposta clínica à administração sublingual da apomorfina foi avaliada utilizando um grupo de 60 pacientes impotentes não vasculogénicos. Cada paciente tinha uma história de disfunção eréctil de pelo menos 3 meses, resposta de biotesiometria normal e resultados de cavernosometria normais.

Os pacientes foram divididos em sete grupos. Cada grupo recebeu uma dosagem de apomorfina durante 20 dias na forma de comprimidos de cloridrato de apomorfina 20 minutos antes do coito. Foram avaliadas sete dosagens diferentes - 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg e 10 mg. Os componentes do comprimido eram os apresentados na anterior Tabela I. A apreciação da resposta foi feita com base no relatório do paciente sobre a sua experiência. Uma resposta era considerada positiva quando o paciente tinha uma erecção suficientemente rígida para efectuar a penetração. Efeitos secundários como a náusea e/ou vómitos também foram anotados.

Os resultados deste estudo estão compilados na Tabela X, a seguir.

TABELA X

Resultados do Estudo de Avaliação da Dose

Nº de pacientes	**Dosagem, mg**	**Respostas positivas**		**Náusea**		**Vómitos**	
		Nº	%	Nº	%	Nº	%
4	3	0	0	0	0	0	0
5	4	2	40	1	20	1	20
10	5	5	50	2	20	1	10
10	6	7	70	3	20	2	20
10	7	7	70	2	20	2	20
10	8	7	70	3	30	3	30
10	10	8	80	4	40	4	40

Através da Tabela anterior pode observar-se que, com uma dose de 4 mg, 40 porcento dos pacientes tinham uma resposta positiva, com uma dose de 5 mg, 50 porcento dos pacientes tinha uma resposta positiva, com doses de 6 mg, 7 mg e 8 mg, 70 porcento dos pacientes tinham uma resposta positiva e, com uma dose de 10 mg, 80 porcento dos pacientes tinham uma resposta positiva. Contudo, a incidência de efeitos secundários aumentava na medida em que a dose aumentava.

As supramencionadas formas de dosagem de apomorfina são também bem apropriadas para o diagnóstico de pacientes humanos masculinos que sofrem de disfunção eréctil masculina. Para fins de diagnóstico são administrados pelo menos cerca de 3 mg de apomorfina sublingualmente ao paciente e o paciente é exposto a um estímulo erótico visual, por exemplo um vídeo erótico, enquanto a resposta do paciente ao mesmo é monitorizada. Se for considerado desejável para fins de diagnóstico, podem ser administrados até cerca de 10 mg de apomorfina ao paciente.

Em particular, são determinados o aumento máximo da circunferência peniana do paciente (preferivelmente na ponta bem como na base) e a máxima rigidez peniana do paciente (preferivelmente na ponta bem como na base). O aumento circunferencial determinado e os valores da rigidez são depois comparados com um valor base pré-determinado. Podem ser utilizados métodos equivalentes para determinar a rigidez e a tumescência.

A anterior descrição e os estudos relatados destinam-se a ilustrar o invento.

Lisboa, -1. MAR. 2000

Por PENTECH PHARMACEUTICALS, INC. e
QUEEN'S UNIVERSITY AT KINGSTON
- O AGENTE OFICIAL -
O ADJUNTO

ENG.º ANTÓNIO JOÃO
DA CUNHA FERREIRA
Ag. Of. Pr. Ind.
Rua das Flores, 74 - 4.º
1200 LISBOA

REIVINDICAÇÕES

1 - Utilização da apomorfina ou de um seu sal de adição ácida farmaceuticamente aceitável para o fabrico de uma forma de dosagem farmacêutica sublingual, que contém apomorfina ou o seu sal de adição ácida numa quantidade suficiente para tratar a impotência funcional de pacientes masculinos, sem causar náuseas.

2 - Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a quantidade de apomorfina ou do seu sal de adição ácida na forma de dosagem é da ordem de 25 a 60 microgramas por quilograma do peso corporal do paciente.

3 - Utilização de acordo com a reivindicação 1, em que a forma de dosagem contém 2 a 10 mg de apomorfina ou do seu sal de adição ácida.

4 - Utilização de apomorfina ou de um seu sal de adição ácida farmaceuticamente aceitável para o fabrico de uma forma de dosagem farmacêutica sublingual, que contém apomorfina ou o seu sal de adição ácida, numa quantidade de pelo menos 2,5 mg para diagnosticar a impotência funcional de pacientes masculinos.

5 - Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que o sal de adição ácida é o cloridrato de apomorfina.

6 - Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, em que a forma de dosagem inclui β-ciclodextrina ou um derivado da β-ciclodextrina.

7 - Utilização de acordo com a reivindicação 6, em que o derivado da β-ciclodextrina é a hidroxipropil-β-dextrina.

8 - Utilização de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 7, em que a forma de dosagem inclui manitol e ácido ascórbico.

9 - Forma de dosagem sublingual de apomorfina, compreendendo 2 a 10 miligramas de apomorfina ou de um seu sal de adição ácida farmaceuticamente aceitável, β-ciclodextrina ou um derivado de β-ciclodextrina.

10 - Forma de dosagem de acordo com a reivindicação 9, na qual o derivado da β-ciclodextrina é a hidroxipropil-β-ciclodextrina.

11 - Forma de dosagem de acordo com as reivindicações 9 ou 10, que adicionalmente compreende manitol e ácido ascórbico.

Lisboa, -1. MAR. 2000

Por PENTECH PHARMACEUTICALS, INC. e
QUEEN'S UNIVERSITY AT KINGSTON
- O AGENTE OFICIAL -
O ADJUNTO

ENG.º ANTÓNIO JOÃO
DA CUNHA FERREIRA
Ag. Of. Pr. Ind.
Rua das Flores, 74 - 4.º
1200 LISBOA

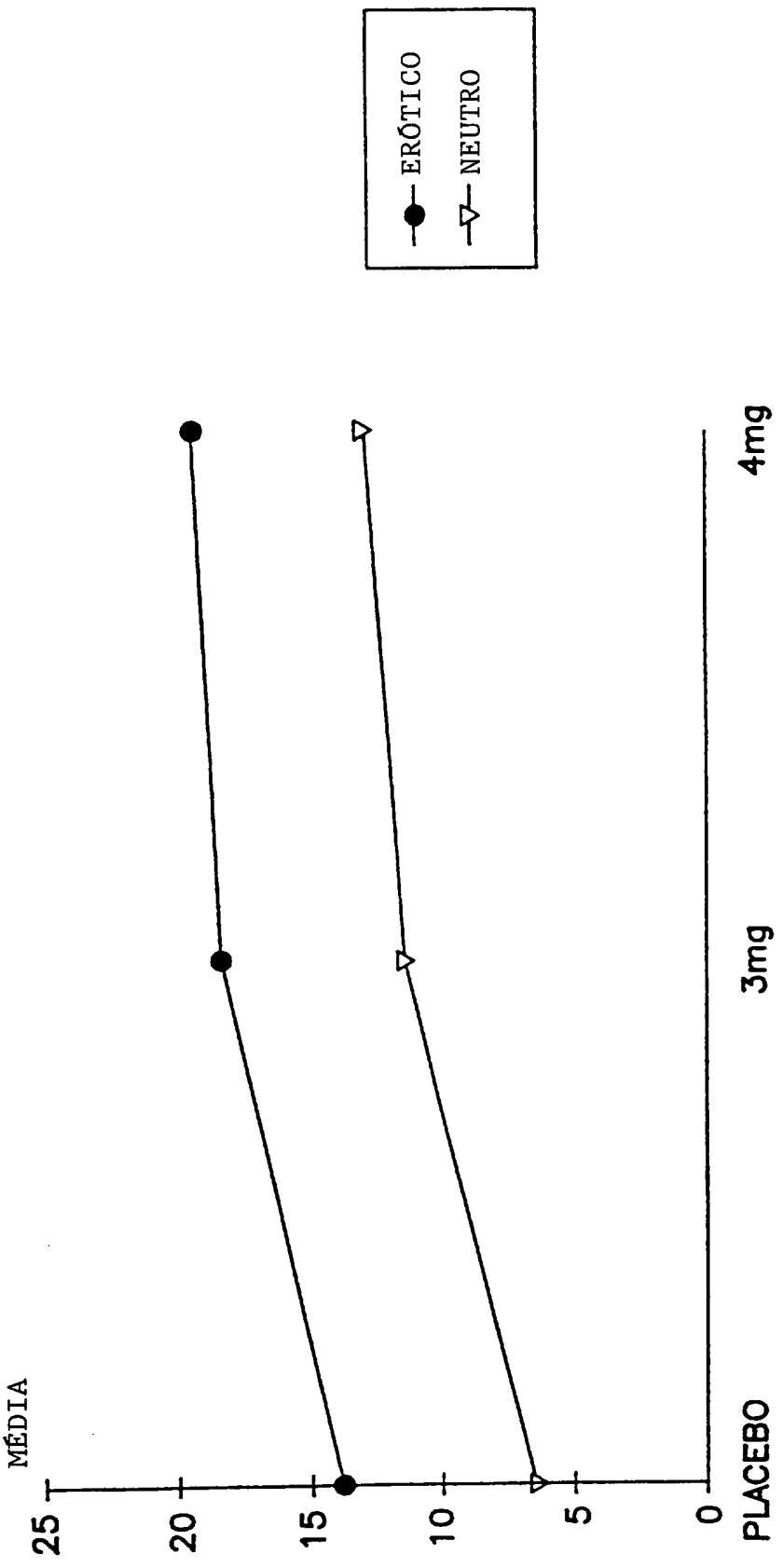


FIG. 1

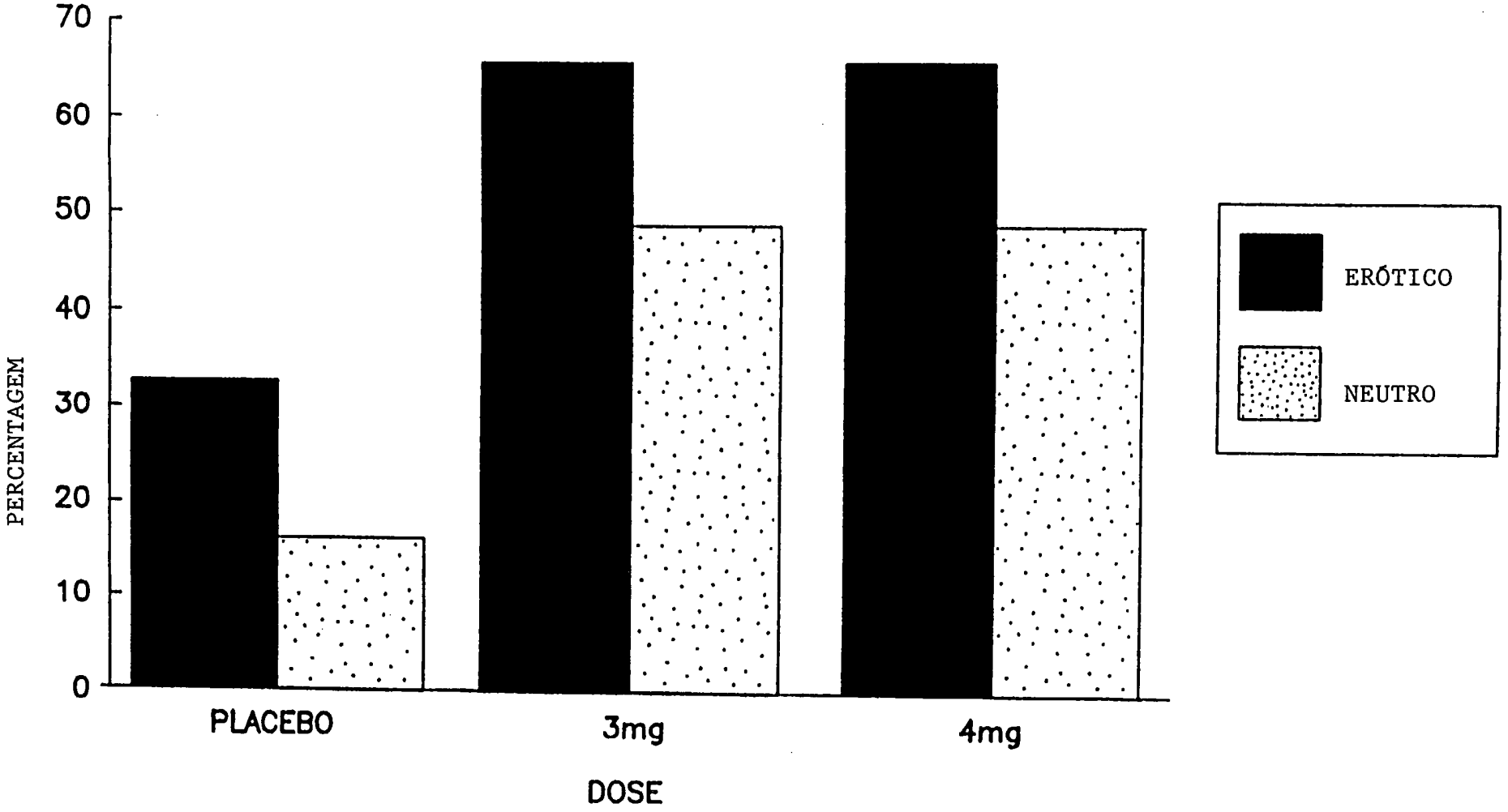

70
60
50
40
30
20
10
0
PERCENTAGEM
PLACEBO
3mg
4mg
DOSE
ERÓTICO
NEUTRO

FIG. 2

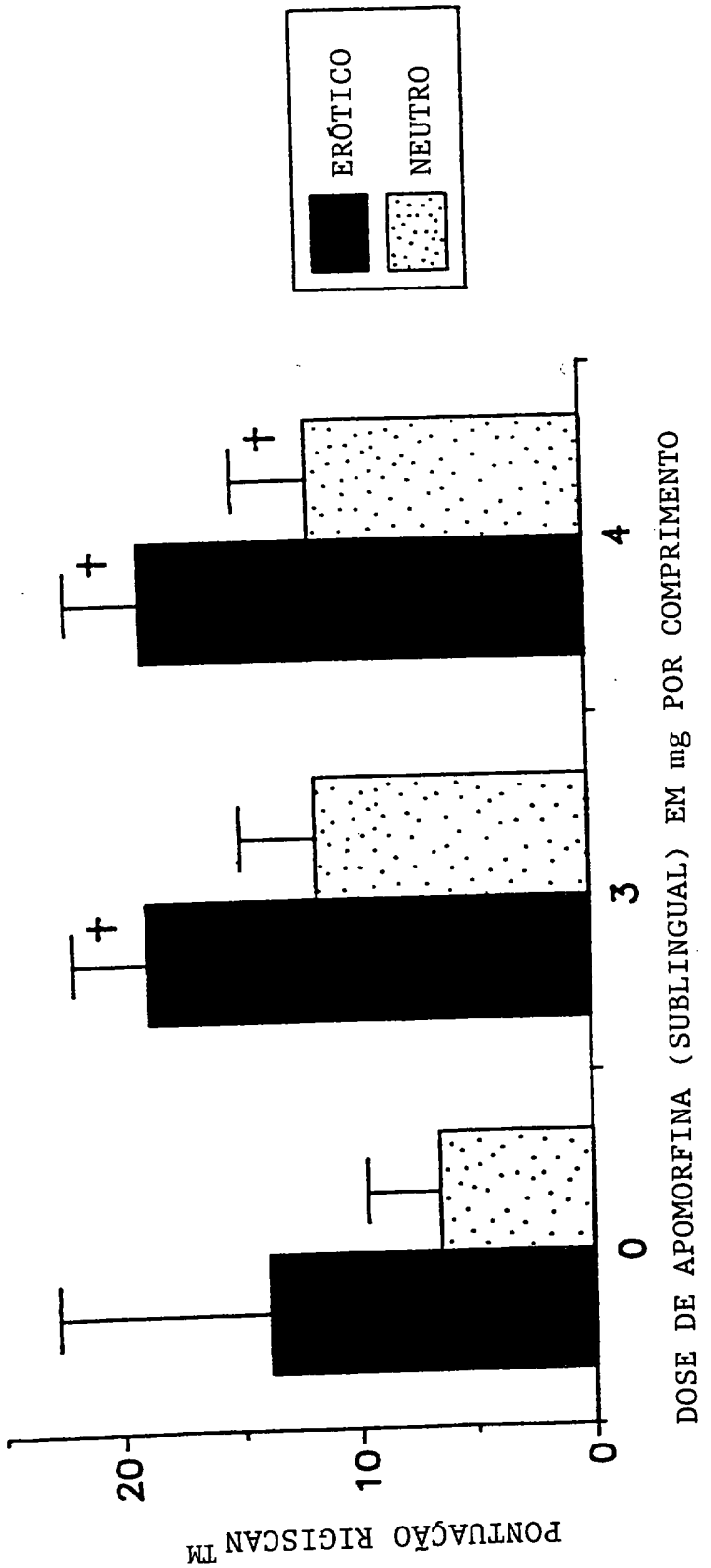

ERÓTICO
NEUTRO
PONTUAÇÃO RIGISCAN TM
20
10
0
0
3
4
+
+
+
DOSE DE APOMORFINA (SUBLINGUAL) EM mg POR COMPRIMENTO
+ - p<0,01 COMPARADA COM O PLACEBO

FIG. 3