



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

**Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării**

(21) Nr. cerere: **97-01998**

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(22) Data de depozit: **26.04.1996**

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(30) Prioritate: **28.04.1995 US 08/431.145;**

(86) Cerere internațională PCT:

Nr. **US 96 / 05816 26.04.1996**

(41) Data publicării cererii:

BOPI nr.

(87) Publicare internațională:

Nr. **WO 96/33705 31.10.1996**

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
30.07.2001 BOPI nr. **7/2001**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
US 4217118

(45) Data eliberării și publicării brevetului:
BOPI nr.

(71) Solicitant: **ZONAGEN INC., THE WOODLANDS, TEXAS, US;**

(73) Titular: **ZONAGEN INC., THE WOODLANDS, TEXAS, US;**

(72) Inventatori: **LOWREY FRED, LINCOLN, NEBRASKA, US;**

(74) Mandatar: **S.C. ROMINVENT S.A., BUCUREȘTI**

(54) **COMPOZIȚIE PENTRU MODULAREA RĂSPUNSULUI SEXUAL**

(57) **Rezumat:** Invenția se referă la compoziție pentru modularea răspunsului sexual, îmbunătățită, pentru administrarea de agenți vasodilatatori în circulația sanguină a omului. Compoziția conform invenției conține 20...60 părți agent vasodilatator, 16 părți dezinte-

grant, precum și excipienți acceptabili farmaceutic până la 400 părți, părțile fiind exprimate în greutate, condiționată sub formă de tablete, cu un timp de dizolvare în intervalul de la 1 la 10 min.

Revendicări: 13

RO 116866 B1



Cererea de brevet de invenție se referă la compoziție pentru modularea răspunsului sexual care este o compoziție îmbunătățită pentru administrarea de substanțe vasodilatatoare în circulația sanguină a omului.

Răspunsul sexual uman, atât la femei cât și la bărbați rezultă dintr-o interdependență complexă de factori psihologici, hormonal și alte influențe fiziologice. Un aspect important al răspunsului sexual uman este, atât la bărbați, cât și la femei, răspunsul erectil care rezultă, el însuși, dintr-o interacțiune între sistemul nervos autonom, sistemul endocrin și sistemul circulator.

Insuficiența răspunsului erectil este mai comună la bărbați și este cunoscută sub numele de impotență. Impotența reprezintă incapacitatea bărbatului de a obține sau păstra o erecție a penisului suficientă pentru penetrare vaginală și raport sexual. S-au făcut numeroase demersuri în încercarea de a trata impotența. Acestea includ utilizarea de proteze peniene implantate extern sau intern (vezi, de exemplu, **US 5065744**, Zumanowsky). S-au folosit, de asemenea, o varietate de medicamente și de metode de administrare a medicamentelor, în încercarea de a trata impotența. De exemplu, **US 3943246**, Stürmer, are ca obiect tratamentul impotenței la bărbați, prin administrarea bucală și perorală de doze zilnice de 300 - 1500 de unități internaționale (U.I.) de oxitocină, sau de doze zilnice divizate de 150 - 250 U.I. de dezamino-oxitocină. Brevetul declară că administrarea bucală a 100 de U.I., de trei ori pe zi, timp de 14 zile, determină ameliorarea în *impotentia erectionis* în 12 din 16 cazuri tratate.

US 4530920, Nestor și colaboratorii sugerează posibilitatea ca administrarea de analogi nonapeptidici și decapeptidici ai agoniștilor hormonului eliberator de LH (hormon luteinizant) să fie folositori în inducerea sau îmbunătățirea comportamentului sexual sau a terapiei impotenței sau frigidității. Nestor și colaboratorii, sugerează numeroase căi de administrare a analogilor, incluzând căile: bucală, sublinguală, orală, parenterală (administrare subcutană, intramusculară și intravenoasă, inclusiv), intrarectală, intravaginală și altele.

US 4139617, Grunwell și colaboratorii are ca obiect administrarea bucală și pe alte căi, a androst-5-enelor 19 oxigenate pentru creșterea mediată endocrin a libidoului la om.

US 4863911, Anderson și colaboratorii se referă la metode pentru tratarea disfuncțiilor sexuale la mamifere, folosind un derivat estrogenic, biooxidabil, care penetrează bariera hematoencefalică. Unul dintre obiectele susținute de invenția lui Anderson și colaboratorii este tratamentul "impotenței fiziologice" la bărbați. Rezultatele testelor au arătat că medicamentele folosite în studiu au stimulat comportamentul de montă, intromisiunea, și potențialul de montă la șobolani castrați.

Un număr de publicații au propus utilizarea unor diverși vasodilatatori pentru tratamentul impotenței la bărbați. Tentativele de utilizare a vasodilatatorilor în tratamentul impotenței au fost sugerate de faptul că un procent semnificativ de cazuri de impotență au fost desemnate ca fiind de cauză vasculară, adică datorate insuficienței vasculare.

Voss și colaboratorii în **US 4801587**, publicat în 31 ianuarie 1989, prezintă utilizarea unui unguent ce conține un agent vasodilatator și un material de suport, pentru aplicație locală, la nivelul penisului unui pacient de sex masculin cu impotență. Brevetul lui Voss și colaboratorii descrie, de asemenea, aplicarea unui astfel de

unguent în uretra peniană, folosind un cateter, precum și un regim treptat de aplicare a unui vasodilatator pe pielea penisului. În plus, Voss și colaboratorii, propune îndepărtarea chirurgicală a unei porțiuni din teaca fibroasă ce înconjoară corpul cavernos, facilitând astfel penetrarea unguentului ce conține vasodilatator în corpul cavernos. Vasodilatatori ce pot fi utilizați în acest scop, sugerați de Voss și colaboratorii includ: papaverină, hidralazină, nitroprusiat de sodiu, fenoxibenzamină, și fentolamină. Totuși, brevetul lui Voss și colaboratorii nu furnizează nici o informație privind eficacitatea reală a tratamentelor propuse sau natura răspunsului la astfel de tratamente.

50

US 4127118, Latorre, descrie tratarea impotenței la bărbați prin injectare directă de medicamente vasodilatatoare în corpul cavernos și în corpul spongios al penisului, folosind o seringă și unul sau mai multe ace hipodermice. Mai precis, brevetul lui Latorre propune injectarea intracavernoasă și intraspongioasă de amine simpatomimetice cum este clorhidratul de nilidrin, de blocanți adrenergici cum este clorhidratul de tolazolină și de vasodilatatori cu acțiune directă cum sunt clorhidratul de izoxsuprină și alcoolul nicotinic.

55

Brindely, G.S. (Br.J.Pharmac.87; 495-500, 1986) a arătat că, atunci când se injectează direct în corpul cavernos, cu ajutorul unui ac hipodermic, anumite medicamente cu acțiune relaxantă pe mușchiul neted, și anume fenoxibenzamină, fentolamină, timoxamină, imipramină, verapamil, papaverină sau naftidrofurul, se obține erecția. Acest studiu a consemnat faptul că injectarea unei "doze adecvate de fenoxibenzamină sau papaverină este urmată de o erecție severă cu durată de ordinul orelor" Injectarea unor alte medicamente, aflate în studiu, a indus erecții cu durată de la 11 min, la aproape 6,5 h.

65

Zorgniotti și colaboratorii *J.Urol.* 133;39-41 (1985) au demonstrat că injectarea intracavernoasă a unei combinații de papaverină și fentolamină ar putea determina erecție la un bărbat cu impotență. În mod similar, Althof și colaboratorii *J.Sex.Marital Ther.* 17(2):101-112(1991) au raportat că injectarea intracavernoasă de clorhidrat de papaverină și mesilat de fentolamină a determinat o îmbunătățire a capacității de erecție la aproape 84% din pacienții injectați. Totuși, în cadrul acestui studiu, rata abandonării tratamentului a fost de 57% la 26% din cazuri s-au dezvoltat noduli fibroși, la 30% din cazuri s-au înregistrat valori anormale ale funcției hepatice, iar la 19% din cazuri au apărut echimoze.

70

Alte studii care descriu injectarea intracavernoasă de substanțe medicamentoase, folosind ace hipodermice, pentru tratamentul impotenței, includ: Brindley, *J.Physiol.* 342:24P (1983); Brindley, *Br.J.Psychiatr.* (43:312-337(1983); Virag, *Lancet* il: 978(1982); și Virag și colaboratorii *Angiology* 35:79-87(1984).

80

Cu toate că injectarea intracavernoasă poate fi folositoare pentru inducerea erecției la bărbatul impotent, tehnica are numeroase neajunsuri. Dezavantaje evidente includ: durerea, riscul de infecție, inconveniența și interferența cu spontaneitatea actului sexual. De asemenea, priapismul (erecție prelungită și dureroasă) apare ca o problemă posibilă în condițiile utilizării metodelor prin injectare (Vezi, de exemplu, Brindley (1986)). O altă problemă care apare în unele cazuri de injectare intracavernoasă constă în formarea de leziuni fibroase la nivelul penisului. (Vezi, de exemplu, Corriere, și colaboratorii *J.Urol.* 140:615-617(1988) și Larsen, și colaboratorii *J.Urol.* 137:292-293(1987)).

85

90

Fentolamina, pentru care s-a arătat că are capacitatea de a induce erecție atunci când este injectată intracavernos, a fost, de asemenea, obiectul administrării orale pentru a testa efectele ei la bărbați având insuficiență erectilă nespecifică. (Gwinup, *Ann.Int.Med.* 15 iulie 1988, pp.162-163). În acest studiu, 16 pacienți au ingerat, fie un placebo, fie o doză de 50 mg administrată oral de fentolamină. Unsprezece din cei 16 pacienți (inclusiv trei pacienți care au fost tratați cu placebo) au devenit turgescenți, au devenit mai receptivi la stimularea sexuală, și au fost capabili să obțină o erecție suficientă pentru penetrare vaginală, așteptând 1,5 h, pentru a încerca raportul sexual.

Sonda și colaboratorii *J.Sex & Marital Ther.* 16(1): 15-21(an) au raportat că ingestia de iohimbina a determinat o îmbunătățire subiectivă a capacității de erecție la 38% din bărbații impotenți tratați, dar numai 5% din pacienții tratați s-au declarat pe deplin satisfăcuți.

Zorgnotti și colaboratorii **PCT/US 94/09048**, descrie administrarea trans-mucoasă a unei varietăți de vasodilatatori, incluzând mesilat de fentolamină, pentru modularea răspunsului sexual uman.

De interes pentru fondul invenției este brevetul **US 4885173** lui Stanley și colaboratorii, care are ca obiect metode de administrare a medicamentelor cu activitate cardiovasculară și renovasculară prin intermediul utilizării unor bomboane care ușurează mult absorbția medicamentului prin țesuturile mucoase de la nivelul cavității bucale, faringelui și esofagului. Brevetul lui Stanley și colaboratorii, arată că un număr mare de medicamente administrate sub formă de bomboane pot îmbunătăți funcția cardiovasculară, incluzând medicamente ce prezintă efecte vasodilatatoare directe, inclusiv blocați ai canalelor de calciu, agenți blocați β -adrenergici, agenți blocați ai receptorilor pentru serotonină, agenți antianginoși alți agenți antihipertensivi, agenți de stimulare cardiacă și agenți care îmbunătățesc funcția renovasculară.

US 5050603, Rubin, descrie administrarea locală la nivelul penisului, de isoxsuprină și cofeină, și administrarea de nitroglicerină și cafeină împreună cu compuși de suport adecvați, pentru tratamentul impotenței.

Continuă să existe în acest domeniu, necesitatea de mijloace eficiente pentru a modula răspunsul sexual uman, și, în special, pentru sporirea capacității de erecție la bărbații care suferă de impotență. În mod ideal, astfel de mijloace ar trebui să fie comode și ușor de utilizat, să nu necesite un regim constant de dozare sau doze multiple pentru obținerea rezultatelor dorite, să fie noninvaziv și să permită o capacitate rapidă și previzibilă de a iniția funcția erectilă la cerere și ca răspuns la stimularea sexuală normală.

Compoziția pentru modularea răspunsului sexual, conform invenției, conține 20...60 părți agent vasodilatator, 16 părți dezintegrant, precum, și excipiente acceptabile farmaceutic până la 400 părți, părțile fiind exprimate în greutate, condiționată sub formă de tablete, cu un timp de dizolvare în intervalul, de la 1 la 10 min. Compoziția poate conține ca agent vasodilatator 20...60 părți fentolamină, de la 5...80 mg fentolamină, sau 80 mg fentolamină, sau 40 mg fentolamină, 20...60 părți mesilat de fentolamină, de la 5...80 mg mesilat de fentolamină, 80 mg mesilat de fentolamină, sau 40 mg mesilat de fentolamină, 20...60 părți clorhidrat de mesilat de fentolamină, de la 5 mg până la 80 mg clorhidrat de fentolamină, 80 mg clorhidrat de mesilat de fentolamină, sau 40 mg clorhidrat de mesilat de fentolamină.

Avantajul invenției este acela de a produce o compoziție care îmbunătățește capacitatea erectilă, excluzând necesitatea unei terapii continue.

Compoziția este îmbunătățită prin administrarea unui agent vasodilatator în circulație, pentru modularea răspunsului sexual uman, într-o cantitate eficace pentru creșterea debitului sanguin în zona genitală. Conform invenției, modularea răspunsului sexual uman la bărbat și la femeie este asigurată la cerere, prin administrarea unei cantități eficace de vasodilatator din agentul respectiv, într-o formulare orală. Agenții vasodilatatori utili în prezenta invenție includ, dar nu numai, grupul format din mesilat de fentolamină, clorhidrat de fentolamină, fenoxibenzamină, iohimbina, nitrați organici (de exemplu, nitroglicerina), timoxamină, imipramină, verapamil, izoxsuprină, naftidrofuril, tolazolină și papaverină. Agentul vasodilatator imediat preferat este mesilatul de fentolamină. Formularea orală imediat preferată cuprinde în combinație, un agent vasodilatator într-o tabletă rapid dizolvabilă. Tablete rapid dizolvabile preferate au un timp de dezintegrare, de la aproape un minut, la aproape 10 min. Cele mai preferate sunt tabletele rapid dizolvabile, având timpi de dezintegrare de mai puțin de un minut. Doze orale preferate de mesilat de fentolamină în formulările prezentei invenții sunt, de la aproape 5, la aproape 80 mg.

Prezenta invenție se referă în mod specific, la îmbunătățirea tratamentului a impotenței masculine, prin administrarea unui agent vasodilatator într-o cantitate capabilă să crească fluxul sanguin la nivelul penisului, fiind posibilă capacitatea de erecție la cerere prin administrarea orală a vasodilatatorului.

În mod preferabil, cantitatea de agent vasodilatator folosit în aplicarea invenției pentru tratamentul impotenței masculine devine eficace pentru îmbunătățirea capacității de erecție, într-o perioadă, de la aproape un minut până, la aproape 60 min, după administrarea agentului.

Invenția se referă, de asemenea, în mod specific pentru modularea fazelor de excitație și de platou ale răspunsului sexual feminin, la cerere, prin administrare orală a unei cantități eficace de agent vasodilatator.

Compoziția, conform invenției, este utilă în pregătirea pentru raportul sexual, în virtutea capacității de a modula răspunsul sexual, atât la bărbați, cât și la femei.

Prezenta invenție descrie utilizarea într-o compoziție, a unei substanțe având activitate vasodilatatoare pentru fabricarea unui medicament pentru administrare orală care să modifice, la cerere, răspunsul sexual la om și mai precis, să îmbunătățească capacitatea erectilă ca răspuns la stimularea sexuală. Substanțe vasodilatatoare utile pentru fabricarea medicamentului includ, dar nu numai, mesilat de fentolamină, clorhidrat de fentolamină, fenoxibenzamină, iohimbina, nitrați organici, timoxamină, imipramină, verapamil, izoxsuprină, naftidrofuril, tolazolină și papaverină.

Răspunsul sexual uman, atât la bărbat, cât și la femeie implică o interdependență complexă între factori endocrini, neurologici și fiziologici, care determină anumite răspunsuri fiziologice și anatomice, atât la bărbați, cât și la femei.

Deși sunt diferențe evidente de răspuns sexual între bărbați și femei, răspunsul erectil este un aspect comun. Răspunsul erectil, atât la bărbați, cât și la femei este rezultatul îmbibării cu sânge a țesuturilor erectile ale aparatului genital, ca răspuns la stimularea sexuală (fizică, fiziologică sau ambele).

Vascularizația care deservește țesutul erectil, atât la bărbați, cât și la femei este similară. Mai precis, atât la bărbați, cât și la femei, circulația arterială a țesuturilor erectile ale aparatului genital derivă din artera iliacă comună, care se ramifică

185 din aorta abdominală. Artera iliacă comună se bifurcă în arterele iliace externă și internă. Artera rușinoasă internă derivă din cea mai mică dintre cele două ramuri terminale ale trunchiului anterior al arterei iliace interne. La femeie, artera rușinoasă internă se ramifică, dând artera perineală superficială care vascularizează labiile. O altă ramură a arterei rușinoase interne este artera bulbară care vascularizează bulbii vestibulari și țesutul erectil al vaginului. Artera corpului cavernosm o altă ramură din artera rușinoasă internă, vascularizează corpul cavernos al clitorisului. Încă o altă ramură a arterei rușinoase interne este artera dorsală a clitorisului care vascularizează zona dorsală a clitorisului și se termină în gland și în pliurile membranoase care încojoară clitorisul și care corespund prepuțului de la bărbat.

195 La bărbat, artera rușinoasă internă se ramifică în artera dorsală a penisului (care și ea se ramifică într-o ramură stângă și una dreaptă), și artera corpului cavernos, toate alimentând cu sânge corpul cavernos. Artera dorsală a penisului este analoagă arterei dorsale clitoridiene de la femeie, în timp ce artera corpului cavernos de la bărbat este analoagă arterei cu același nume de la femeie.

200 Răspunsul erectil la bărbat este reglat de sistemul nervos autonom care controlează fluxul sanguin în penis prin interacția nervilor periferici asociați vaselor arteriale din interiorul și din jurul corpului cavernos. În stare neirigată sau de repaus, arterele ce deserveșc corpul cavernos sunt menținute într-o stare de constricție relativă, limitând prin aceasta fluxul de sânge în corpul cavernos. Totuși, în stare irigată, mușchii netezi ai arterelor se relaxează sub influența catecolaminelor și fluxul sanguin în corpul cavernos crește mult, determinând expansiunea și rigidizarea penisului. Brindley, *supra* (1986) lansează ipoteza că prin contracția mușchilor netezi se deschid valvule prin care sângele poate curge de la corpul cavernos în venele extra-cavernoase. În conformitate cu afirmațiile lui Brindely (1986), când mușchii netezi respectivi se relaxează, valvulele se închid, diminuând scurgerea venoasă a sângelui din corpul cavernos, aceasta determinând îmbibarea cu sânge a corpului cavernos și erecție.

215 Răspunsul sexual preorgasmic la femei poate fi divizat în două etape distincte. Atât, faza de excitație, cât și faza de platou implică vasodilatație și îmbibare cu sânge arterial (congestie vasculară) a aparatului genital, într-un mod similar cu răspunsul erectil de la bărbat.

220 Faza de excitație a răspunsului sexual la femeie este caracterizată prin congestie vasculară în pereții vaginului, care determină transudația secrețiilor vaginale și lubrifierea vaginului. În plus, treimea internă a vaginului se dilată, iar colul și corpul uterului vor fi ascensionate. Aceasta se asociază cu aplatizarea și ascensiunea labiilor mari și cu o creștere a dimensiunii clitorisului. [Kolodny și colaboratorii, *Textbook of Sexual Medicine*, Little și Brown, Boston, MA (1979)].

225 Faza de platou urmează după faza de excitație, în cadrul răspunsului sexual la femeie, și este caracterizată printr-o congestie vasculară pronunțată la nivelul treimii externe a vaginului, determinând o îngustare a orificiului vaginal și o retracție a frâului și glandului clitoridian pe simfiza pubiană. Aceste răspunsuri se însoțesc și de congestie vasculară marcată a labiilor [Kolodny, *supra* (1979)].

230 Aspectele vasculocongestive ale răspunsului sexual feminin nu sunt limitate doar la aparatul genital și anume, apare și congestia areolară, astfel, încât maschează câteodată, întărirea sfârcurilor care apare anterior, însoțind de obicei faza de excitație.

Insuficiența răspunsului erectil la bărbat care nu permite realizarea penetrării vaginale și raportul sexual, este numită impotență. Impotența are numeroase cauze posibile care se pot împărți în câteva clasificări generale. Impotența de cauză endocrină, poate rezulta din insuficiență gonadală primară, diabet zaharat avansat, hipotiroidism, și ca una dintre sechelele secundare adenomului hipofizar, hipogonadism idiopatic sau dobândit, hiperprolactinemie și alte disfuncții endocrine.

235

Bolile sistemice cronice precum ciroza, insuficiența renală cronică, neoplazii și alte boli sistemice pot, de asemenea, să determine impotență. Impotența neurogenă care are origine în sistemul nervos central poate fi determinată de dereglări ale lobului temporal cauzate de traumatisme, epilepsie, neoplasme și lovituri, leziuni intra-medulare ale măduvei spinale, paraplegie, și boli demielinizante. Cauzele neurogene de impotență care au originea în sistemul nervos periferic includ neuropatii somatice sau autonome, neoplasme pelvine, granuloame, traumatisme și altele. Cauze urologice de impotență includ prostatectomia completă, traumatisme locale, neoplasme, boala lui Peyronie și altele. În plus, așa cum s-a discutat mai sus, un procent semnificativ de cazuri de impotență sunt de natură vasculară.

240

245

Aproape jumătate din cazurile de impotență masculină pot fi psihogene, deoarece nu se decelează nici o cauză organică imediată. Chiar și când se pare că există o cauză organică la baza impotenței, și factorii psihologici pot juca un rol semnificativ în sensul acesta.

250

Prezenta invenție este concepută pentru a modifica aspectele circulației ale răspunsului erectil, la cerere, utilizând agenți vasoactivi administrați în circulație, folosind compoziții rapid dizolvabile administrate oral.

Se pot folosi în aplicarea acestei invenții un număr de agenți vasoactivi, pe baza demonstrării eficacității lor sistemice ca vasodilatatori. Substanțe vasodilatatoare utile le includ pe acelea clasificate, în mod general, ca antagoniști α -adrenergici, amine simpatomimetice și pe acei agenți care prezintă activitate directă de relaxare a mușchilor netezi vasculari. Antagoniști α -adrenergici tipici includ clorhidrat de fentolamină, mesilat de fentolamină, fenoxibenzamină, tolazolină, dibenamină, iohimbina și alții. Mesilatul de fentolamină este un agent vasodilatator α -adrenergic preferat pentru utilizare în aplicarea prezentei invenții. O amină simpatomimetică tipică, studiată pentru utilizarea în metoda prezentei invenții este nilidrina și, de asemenea, este studiată și utilizarea altor amine simpatomimetice având activitate vasodilatatoare.

255

260

Acidul nicotinic (sau alcoolul nicotinilic) are activitate vasodilatatoare directă utilă în aplicarea prezentei invenții. Este, de asemenea, studiată utilizarea papaverinei, un relaxant nespecific al mușchiului neted, care posedă activitate vasodilatatoare și care a fost utilizat pentru tratarea impotenței masculine prin injectare directă în corpul cavernos, fie singur, fie în combinație cu alte substanțe, cum ar fi fentolamina. Nitrații organici precum nitroglicerina și nitratul de amil au activitate vasodilatatoare pronunțată, în virtutea capacității lor de a relaxa mușchii netezi vasculari și sunt astfel studiați în scopul utilizării, conform invenției. Alte substanțe vasoactive utile în aplicarea prezentei invenții includ, fără limitare, timoxamină, imipramină, verapamil, naftidrofurul și izoxsuprină.

265

270

Compoziția exclude necesitatea unei terapii continue, prin furnizarea unei singure doze pentru obținerea unei capacități de erecție rapid ameliorabilă, la cerere.

275

Conform prezentei invenții, agentul vasodilatator este administrat oral sub forma unei tablete rapid dizolvabile, a unei tablete rapid dizolvabile care se mestecă, sub formă de soluții, formulări efervescente și alte formulări administrate oral care permit introducerea rapidă a substanței vasodilatatoare în circulație, astfel, încât să amelioreze capacitatea de erecție într-o perioadă scurtă de timp (la cerere), după administrarea unei doze unice de agent.

Compoziția, prezentei invenții, este astfel mult mai convenabilă și ajută la diminuarea oricăror efecte secundare care ar putea apărea ca rezultat al unei administrări continue sau zilnice de medicamente. În plus, permit mai multă spontaneitate în activitatea sexuală decât alte metode precum injectarea de vasodilatatori intracavernos.

Seria de exemple care urmează, intenționează a fi ilustrative pentru prezenta invenție și nu limitează domeniul invenției, care este stabilit în revendicările anexate.

Se dau mai jos, mai multe exemple de realizare ale invenției:

Exemplul 1 descrie compoziții, rapid dizolvabile pentru administrarea orală a agenților vasodilatatori. Exemplul 2 descrie biodisponibilitatea mesilatului de fenolamină atunci când se administrează, utilizând o formulare orală rapid dizolvabilă. Exemplul 3 descrie efectul administrării unei formulări orale rapid dizolvabile de mesilat de fentolamină asupra capacității erectile masculine. Exemplul 4 descrie alți agenți vaso-activi utili în modularea răspunsului sexual uman. Exemplul 5 se adresează aplicării prezentei invenții în modularea răspunsului erectil la femei.

Exemplul 1. *Formulări rapid dizolvabile pentru administrarea orală de agenți vasodilatatori*

Prezenta invenție se referă la compoziții rapid dizolvabile administrate oral pentru eliberarea rapidă a agenților vasodilatatori în circulația sistemică, permițând prin aceasta o declanșare rapidă (la cerere), a unei capacități ameliorate de erecție ca răspuns la stimularea sexuală. Invenția se referă, de asemenea, și la alte compoziții administrate oral pentru ameliorarea "la cerere" a capacității erectile ca răspuns la stimularea sexuală, incluzând tablete de mestecat, formulări efervescente, soluții, pastile, comprimate, pulberi, soluții, suspensii, emulsii, sau pulberi încapsulate cu capsule de gelatină sau de alt tip.

O compoziție tipică de tabletă rapid dizolvabilă care include mesilat de fentolamină este expusă în tabelul 1:

Tabelul 1

	mg/tabletă
Mesilat de fentolamină, USP	40
Dioxid de siliciu, NF	8
Acid stearic, NF	4
Lactoză NF	212
Celuloză microcristalină, NF	120
Croscarmeloză sodică NF	16
Greutate totală tabletă	400

Ingredientele stabilite în tabelul 1 (și acele formulări de tablete utilizate, stabilite mai jos) au fost divizate fin și amestecate complet, înainte de a fi formate prin compresie în tablete având greutate totală de 400 mg. Alte metode de amestecare și formare de tablete vor fi ușor de imaginat pentru cei specializați în domeniu. Caracteristici fizice ale tabletei preparate prin această metodă includ o duritate medie de 10,7 kp, o grosime medie de aproape 0,20 inch și un timp de dezintegrare mediu de aproape 0,71 min.

Așa cum se arată în tabelul 1, dezintegrantul, croscarmeloză sodiu, NF (disponibil ca Ac-Di-Sol^(R), de la FMC Corporation) a fost folosit pentru a accelera dizolvarea tabletei, deși și alți dezintegranți, precum aceia descriși mai jos pot fi utilizați pentru a obține același efect.

Tabletele utile, în aplicarea prezentei invenții, pot include și alte excipiente farmaceutice, săruri acceptabile din punct de vedere farmaceutic, materiale de suport, și alte substanțe bine cunoscute în domeniu. Agenți tampon; agenți aromatizanți; umpluturi inerte precum lactoză, sucroză, amidon de porumb; agenți de legare precum gumă arabică, amidon de porumb, sau gelatină. Dezintegranți, precum amidon din cartof și acid analgezic, precum și alți dezintegranți disponibili din punct de vedere comercial, incluzând Explotab^(R) glicolat amidon de sodiu, Polyplasdne XL^(R) crospovidonă NF, Amidon 1500^(R) amidon pregelatinizat NF. Gissinger *et al*, în "O evaluare comparativă a proprietăților câtorva dezintegranti de tablete", *Drug Development and Industrial Pharmacy* 6(5):511-536(1980) descrie, de asemenea, alți dezintegranti și metode de măsurare a timpului de dezintegrare al tabletelor și este conținut în prezenta prin referință. O metodă pentru măsurarea timpilor de dezintegrare a tabletelor este, de asemenea, precizată în *European Pharmacopeia 1980* și care este, de asemenea, conținută în prezenta prin referință. Timpii de dezintegrare preferați, pentru aplicarea prezentei invenții, sunt sub 20 min. Mai preferați sunt timpii de dezintegrare de 2 min sau mai puțin. Cel mai preferat este un timp de dizolvare de mai puțin de un minut. Timpii de dizolvare preferați pot varia în funcție de proprietățile farmacocinetice ale agentului vasodilatator.

Compoziția utilă în aplicarea prezentei invenții poate varia, atât cât compoziția își menține proprietățile de dizolvare rapidă și biodisponibilitate îmbunătățită a ingredientelor sau ingredientului activ.

Alt exemplu de formulare pentru o tabletă rapid dezintegrabilă este descris în **US 5298261**, Pebley și colaboratorii (brevetul 261), care este conținut în prezenta prin referință. Acest brevet descrie o tabletă rapid dizolvabilă, conținând o substanță medicamentoasă și o rețea matrice care a fost uscată în vid, sub punctul de echilibru de înghețare a matricei, dar deasupra temperaturii ei de prăbușire. Rețeaua matrice precizată în brevetul menționat conține, de preferat o gumă, un hidrocarbonat, și substanța medicamentoasă. Gume preferate includ guma arabică, guar, xantina, carrageenan sau gumă tragacantă. Hidrocarbonați preferați descriși în brevetul menționat includ manitol, dextroză, suncroză, lactoză, maltoză, maltodextrina sau solide din sirop de porumb.

O altă formulare rapid dizolvabilă este descrisă în brevetul **US 5079018**, Ecanow care este conținută în prezenta prin referință. Brevetul menționat descrie un material de suport rapid dizolvabil care conține un medicament, o structură - schelet provizorie dintr-un material spumant sau gel hidratibil, de preferat un material proteinaceu.

Compozițiile de mai sus sunt date cu scop de exemplu, putând fi imaginate și alte formulări rapid dizolvabile de către cei specializați în domeniu.

Exemplul 2. Biodisponibilitatea mesilatului de fentolamină sub formă de formulare rapid dizolvabilă administrată oral

Studii preliminare au fost îndreptate în sensul comparării biodisponibilității unei doze unice de 40 mg de mesilat de fentolamină, când se administrează sub formă de tabletă rapid dizolvabilă administrată oral cu biodisponibilitatea mesilatului de fentolamină, când se administrează într-o tabletă compactă cu eliberare standard.

Tabletele rapid dizolvabile conținând 40 mg de mesilat de fentolamină au fost preparate așa cum este descris în tabelul 1. Tabletele compacte cu eliberare standard conținând 40 mg de mesilat de fentolamină au fost preparate după cum urmează:

Tabelul 2

Tabletă compactă cu eliberare standard

	mg/tabletă
Mesilat de fentolamină, USP	40
Dioxid de siliciu, NF	8
Acid stearic, NF	4
Fosfat dicalcic, dibazic, USP	228
Celuloză microcristalină, NF	128
Greutate totală a tabletei	400

Tabletele au fost formate prin comprimare directă. Caracteristici fizice ale tabletelor preparate conform tabelului 2 includ o duritate de 11,5 Kp, o grosime medie a tabletei de 0,16 inch și un timp mediu de dezintegrare de aproape 26,33 min.

În cursul studiilor preliminare, s-a administrat unui grup de voluntari, o doză unică de 40 mg de fentolamină, fie într-o compoziție de tabletă rapid dizolvabilă, fie într-o tabletă compactă cu eliberare standard.

S-au recoltat probe de sânge de 5 ml, de la fiecare individ, înainte de administrarea dozei, la 0,25, 0,50, 0,75, 1,00, 1,5 și 2 h, după administrarea formulării și s-a determinat nivelul plasmatic de fentolamină, utilizând cromatografia în gaz cu detectarea captării de electroni după cum urmează.

S-au extras fentolamină (CIBA GEIGY AG) și BA 11038 standard intern (CIBA GEIGY AG) din plasmă umană alcalinizată și heparinizată cu alcool izopropilic 5% în toluen. Compușii de interes au fost extrași din nou din stratul organic cu o soluție acidă (de exemplu, 0,05 M acid sulfonic) se alcalinizează din nou și se extrag cu alcool izopropilic 5% în toluen. Solventul organic a fost apoi evaporat și extractele uscate au fost reconstituite cu hexan derivatizate cu heptafluorbutirilimidazol. Extractele au fost apoi spălate și reconstituite cu hexan. Apoi, au fost analizate prin injectare într-un cromatograf cu gaz echipat cu o coloană capilară cu calibru mare DB-5 și cu un detector al captării de electroni. Domeniul liniar al concentrației de fentolamină prin această metodă a fost de 5-400 ng/ml și limita cea mai joasă de cuantificare precisă

RO 116866 B1

a fost de 5 ng/ml. Nivelele de fentolamină au fost determinate prin comparație cu o curbă standard generală, folosind concentrații cunoscute de fentolamină în soluție prelucrată, utilizând procedeul descris mai sus.

Tabelul 3 precizează concentrația plasmatică de fentolamină la voluntari ce primesc o doză de 40 mg de mesilat de fentolamină într-o formulare de tabletă compactă cu eliberare standard arătată în tabelul 2, la diverse intervale de timp de la administrare.

Tabelul 3

Concentrații plasmatice de fentolamină individuale și medii (ng/ml) după administrarea a 40 mg de mesilat de fentolamină într-o tabletă compactă cu eliberare standard

VOLN	0,25 h	0,50 h	0,75 h	1,00 h	1,50 h	2,00 h
1	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0
2	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	8,3
3	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0
MEDIE	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,8
STD.DEV	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	4,8
C.V.(%)	0	0	0	0	0	171
SEM	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,8
N	3	3	3	3	3	3
MIN	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0
MAX	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	8,3

După cum se poate vedea în tabelul 3, nivele cuantificabile de fentolamină au fost detectate doar la unul din cei trei voluntari testați și au fost detectate, doar la 2 h, după administrarea tabletei.

Totuși, după cum se vede în tabelul 4 de mai jos, când acelorași voluntari li s-a administrat o doză, de 40 mg de mesilat de fentolamină într-o formulare de tabletă rapid dizolvabilă arătată în tabelul 1, s-au detectat în plasmă nivele cuantificabile de fentolamină chiar, la 0,25 h după administrare, cu un nivel plasmatic de vârf, care apare în intervalul, dintre 0,5 și 0,75 h de la administrare, scăzând sub valori cuantificabile în intervalul, dintre 1,5 și 2 h, după administrare.

Tabelul 4

Concentrații plasmatice de fentolamină (ng/ml) individuale și medii după administrarea a 40 mg de mesilat de fentolamină într-o tabletă rapid dizolvabilă

Voluntar	0,25 h	0,50 h	0,75 h	1,00 h	1,50 h	2,00 h
1	14,0	22,6	17,9	13,7	6,2	< 5,0
2	11,2	15,9	14,7	12,6	6,6	< 5,0
3	13,7	13,2	10,3	9,9	7,2	< 5,0
MEDIE	13,0	17,2	14,3	12,1	6,7	0,0

Tabelul 4 (continuare)

Voluntar	0,25 h	0,50 h	0,75 h	1,00 h	1,50 h	2,00 h
STD.DEV	1,5	4,8	3,8	2,0	0,5	0,0
C.V.(%)	11,5	27,9	26,6	16,5	7,5	0
S.E.M.	0,9	2,8	2,2	1,2	0,3	0,0
N	3	3	3	3	3	3
MIN	11,2	13,2	10,3	9,9	6,2	< 5,0
MAX	14,0	22,6	17,9	13,7	7,2	< 5,0

Având în vedere că datele arătate deasupra demonstrează că formularea orală rapid dizolvabilă de mesilat de fentolamină permite o absorbție mai rapidă a mesilatului de fentolamină în fluxul sanguin, decât în cazul formulărilor orale cu eliberare standard, s-a întreprins un studiu mai extins asupra biodisponibilității câtorva nivele de dozaj de mesilat de fentolamină administrat în formulare orală rapid dizolvabilă descrisă mai sus (40 mg de mesilat de fentolamină). Compozițiile au fost preparate după cum urmează:

Tabelul 5

	mg/tabletă
Mesilat de fentolamină, USP	20
Dioxid de siliciu, NF	8
Acid stearic, NF	4
Lactoză, NF	232
Celuloză microcristalină, NF	120
Croscarmeloză sodică, NF	16
Greutate totală a tabletei	400

Tabelul 6

	mg/tabletă
Mesilat de fentolamină, USP	60
Dioxid de siliciu, NF	8
Acid stearic, NF	4
Lactoză, NF	192
Celuloză microcristalină, NF	120
Croscarmeloză sodică, NF	16
Greutate totală a tabletei	400

După amestecarea ingredientelor, tabletele au fost preparate prin comprimare directă. Caracteristicile fizice ale tabletelor, preparate conform tabelelor 5 și 6, sunt foarte asemănătoare cu acelea descrise pentru tabletele preparate conform tabelului 1.

490

În acest studiu șapte subiecți de sex masculin au fost selectați pe baza istoricului medical și al examenului fizic. Toți pacienții aveau impotență de cauză organică cu o durată de mai puțin de 3 - 4 ani.

În acest studiu, subiecții de sex masculin au primit una din compozițiile indicate mai sus de mesilat de fentolamină în dozele indicate. S-au recoltat 5 ml de sânge de la fiecare pacient înainte și la 0,083, 0,125, 0,167, 0,250, 0,50, 0,750, 1,0, 1,5, 2,0, 4,0, 6,0 și 8 h, după administrarea dozei și s-a măsurat nivelul plasmatic de fentolamină, așa cum s-a descris mai sus.

495

Tabelele 7, 8 și 9 arată rezultatele acestor studii.

500

Tabelul 7 ilustrează nivelul plasmatic de mesilat de fentolamină după administrarea a 20 mg doză de medicament într-o formulare de tabletă orală rapid dizolvabilă, așa cum este arătată în tabelul 5.

Așa cum se observă în tabelul 7, nivelele plasmatice medii de fentolamină ating un vârf de aproape 5,4 ng/ml în intervalul de timp, dintre 0,25 și 0,50 h, cu o scădere ulterioară a nivelului de fentolamină începând în intervalul, dintre 0,50 și 0,75 h.

505

Tabelul 8 ilustrează nivelele plasmatice medii de fentolamină după administrare de 40 mg doză în formulare orală rapid dizolvabilă arătată în tabelul 1.

Aceste date arată că nivele plasmatice medii de fentolamină ating un vârf de aproape 16,7 ng/ml la aproape 0,5 h, după administrare, în timp ce nivelele cuantificabile de medicament au fost păstrate, timp de 2 h după administrare, iar doi pacienți au prezentat nivele cuantificabile, chiar și la 4 h după administrare.

510

Tabelul 9 ilustrează concentrații plasmatice individuale și medii de fentolamină după administrarea unei doze, de 60 mg de mesilat de fentolamină într-o formulare orală, rapid dizolvabilă, arătată în tabelul 6.

515

RO 116866 B1

Tabelul 7

Concentrații plasmatice de fentolamină individuale și medii
(ng/ml) pentru o tabletă rapid dizolvabilă de 20 mg de mesilat de fentolamină

VOLN	0,000 h	0,083 h	0,125 h	0,167 h	0,250 h	0,500 h	0,750 h	1,000 h	1,500 h	2,000 h	4,000 h	6,000 h	8,000 h
1	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	6,7	9,6	11,4	7,8	6,2	< 5,0	< 5,0	< 5,0
2	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	8,1	5,0	< 5,0	5,9	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0
3	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	9,0	9,1	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0
4	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	7,7	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0
5	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	8,2	6,6	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0
6	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	7,1	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0
7	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	10,3	16,7	10,9	7,2	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0
MEDIE	0,0	0,0	0,0	0,0	2,6	5,4	5,1	4,0	4,1	0,9	0,0	0,0	0,0
STD. DEV	0,0	0,0	0,0	0,0	4,6	6,1	5,0	5,1	3,9	2,3	0,0	0,0	0,0
CV(%)	0	0	0	0	177	113	98,0	128	95,1	256	0	0	0
S.B.M.	0,0	0,0	0,0	0,0	1,7	2,3	1,9	1,9	1,5	0,9	0,0	0,0	0,0
N.	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
MIN	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 1,0
MAX	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	10,3	16,7	10,9	11,4	7,8	6,2	< 5,0	< 5,0	< 5,0

520

525

530

535

RO 116866 B1

Tabelul 8

Concentrații plasmatice individuale și medii de fentolamină
(ng/ml) pentru o tabletă de 40 mg de mesilat de fentolamină

540

545

550

555

VOLN	0,000 h	0,083 h	0,125 h	0,167 h	0,250 h	0,500 h	0,750 h	1,000 h	1,500 h	2,000 h	4,000 h	6,000 h	8,000 h
1	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	8,2	38,2	25,9	16,3	11,6	6,7	< 6,3	< 5,0	< 5,0
2	< 5,0	< 5,0	< 5,0	6,1	13,0	20,1	13,5	10,5	10,0	7,7	< 5,0	< 5,0	< 5,0
3	< 5,0	< 5,0	< 5,6	< 5,0	8,0	20,6	15,9	14,3	13,7	9,6	< 5,0	< 5,0	< 5,0
4	< 5,0	< 5,0	5,6	5,4	8,2	11,8	17,9	15,3	10,6	9,2	5,3	< 5,0	< 5,0
5	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	9,7	9,3	< 5,0	< 5,0	< 5,0
6	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	11,0	15,1	17,0	11,4	< 5,0	< 5,0	< 5,0
7	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	6,8	26,2	NS	20,0	14,4	10,8	< 5,0	< 5,0	< 5,0
MEDIE	0,0	0,0	0,8	1,6	6,3	16,7	14,0	13,1	12,4	9,5	1,7	0,0	0,0
STD. DEV	0,0	0,0	2,1	2,8	4,7	13,9	8,6	6,4	2,7	1,2	2,8	0,0	0,0
CV(%)	0	0	263	175	74,6	83,2	61,4	48,9	21,8	12,6	165	0	0
S.B.M.	0,0	0,0	0,8	1,1	1,8	5,3	3,5	2,4	1,0	0,5	1,1	0,0	0,0
N.	7	7	7	7	7	7	6	7	7	7	7	7	7
MIN	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	9,7	7,7	< 5,0	< 5,0	< 5,0
MAX	< 5,0	< 5,0	5,6	6,1	13,0	38,2	25,9	20,0	17,0	11,4	6,3	< 5,0	< 5,0

RO 116866 B1

Tabelul 9

Concentrații plasmatice individuale și medii de fentolamină
pentru o tabletă de 60 mg de mesilat de fentolamină

VOLN	0,000 h	0,083 h	0,125 h	0,167 h	0,250 h	0,500 h	0,750 h	1,000 h	1,500 h	2,000 h	4,000 h	6,000 h	8,000 h
1	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	8,1	20,1	15,5	13,4	16,3	18,6	12,4	5,3	< 5,0
2	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	42,2	41,0	25,1	17,2	13,7	8,1	< 5,0	< 5,0
3	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 15,4	38,2	43,8	27,7	16,3	7,1	< 5,0	< 5,0
4	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	13,7	32,1	23,5	14,6	8,0	< 5,0	< 5,0
5	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	20,1	11,4	12,2	10,3	6,7	< 5,0	< 5,0	< 5,0
6	< 5,0	< 5,0	< 5,0	5,7	11,8	12,8	21,2	17,4	25,2	13,5	5,8	< 5,0	< 5,0
7	< 5,0	< 5,0	< 5,0	5,3	24,6	49,7	46,1	37,7	25,3	16,7	8,3	< 5,0	< 5,0
MEDIE	0,0	0,0	0,0	1,6	6,4	22,9	27,7	26,0	20,8	14,3	7,1	0,6	0,0
STD. DEV	0,0	0,0	0,0	2,7	9,4	17,3	13,5	12,3	6,3	3,8	3,7	2,0	0,0
CV(%)	0	0	0	169	147	75,5	48,7	47,3	30,3	26,6	52,1	250	0
S.B.M.	0,0	0,0	0,0	1,0	3,6	6,5	5,1	4,6	2,4	1,4	1,4	0,8	0,0
N.	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
MIN	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	< 5,0	13,7	12,2	10,3	6,7	< 5,0	< 5,0	< 5,0
MAX	< 5,0	< 5,0	< 5,0	5,7	24,6	49,7	46,1	43,8	27,7	18,6	12,4	5,3	< 5,0

Rezultatele din tabelul 9 arată că nivelele plasmatice la pacienți primind 60 mg de fentolamină într-o formulare orală rapid dizolvabilă au atins un vârf de aproape 2,27 ng/ml, după aproape 0,75 h de la administrare, în timp ce nivele cuantificabile de medicament au rămas în plasmă pentru cel puțin 4 h de la administrare.

Deși, studiile descrise mai sus au fost realizate utilizând o formulare rapid dizolvabilă, și alte formulări care permit absorbția rapidă a unui agent vasodilatator activ și ameliorarea corespunzătoare a capacității erectile sunt cuprinse în domeniul prezentei invenții. De exemplu, prezenta invenție include și o formulare pentru o tabletă de mestecat arătată în tabelul 10.

Tabelul 10

	mg/tabletă
Mesilat de fentolamină, USP	40
Dioxid de siliciu, NF	12
Acid stearic, NF	12
Lactoză, NF	100
Sweetrex	348
Aspartam	40
ProSweet	8
Aromă de mentă 860-172	40
Greutate totală tabletă	600

Exemplul 3. *Efectul administrării unei formulări orale rapid dizolvabile de mesilat de fentolamină asupra capacității erectile*

Cu scopul de a testa efectul unei formulări orale rapid dizolvabile de mesilat de fentolamină, asupra capacității de erecție, s-a făcut o singură probă.

Totți pacienții aveau impotență de etiologie organică. Pacienții au fost selectați în vederea includerii în lotul de probă pe baza istoricului medical și a examenului fizic, având o durată a impotenței de mai puțin de 3 - 4 ani. Fiecare pacient a primit două tablete; o tabletă ce conține 40 mg de mesilat de fentolamină (vezi tabelul 1) și o tabletă placebo din care lipsește mesilatul de fentolamină.

Pacienții au fost rugați să ia o tabletă, cu 20 - 30 min înainte de a încerca raportul sexual. După una sau mai multe zile de la utilizarea primei tablete, pacienții au repetat cu cea de-a doua tabletă.

Pacienții au fost sfătuiți să nu consume alcool înainte de utilizarea tabletelor, și li s-a spus să nu se aștepte la apariția erecției fără stimulare sexuală. Pacienților li s-a spus că fiecare tabletă se poate dovedi a fi benefică și li s-a cerut să raporteze rezultatele și anume apariția erecției, penetrarea vaginală sau insuficiența obținerii unei erecții necesare pentru penetrarea vaginală. Pacienții au fost, de asemenea, rugați să raporteze efectele secundare. Rezultatele acestui studiu sunt ilustrate în tabelul 11.

Tabelulul 11

Grupa	Tableta A medicament		Tableta B (placebo)	
	S	U	S	U
A	2	2	0	4
B	1	3	0	4
Total	3	5	0	8

S = erecție suficientă pentru penetrare vaginală

U = erecție insuficientă pentru penetrare vaginală.

După cum se poate vedea în tabelul 11, 50% din pacienții din grupul A care au luat compoziția orală rapid dizolvabilă, au fost capabili să obțină erecție suficientă pentru penetrare vaginală într-un interval, de 30 min de la administrarea medicamentului, în timp ce numai 33% din pacienții din grupul B au avut succes. De asemenea, așa cum se arată în tabelul 11, nu au existat pacienți care să răspundă la preparatul placebo.

Deși s-a obținut un succes semnificativ folosind o doză de 40 de mg de mesilat de fentolamină, se așteaptă ca doze cuprinse, între aproape 5 mg și, aproape 100 mg de fentolamină, să fie utile în aplicarea prezentei invenții.

Exemplul 4. *Agenți vasoactivi utili în modularea răspunsului sexual uman*

Un număr de alți agenți vasoactivi pot fi folosiți în aplicarea prezentei invenții pe baza eficacității lor demonstrate ca vasodilatatori. Medicamente vasodilatatoare utile le includ pe acelea clasificate ca antagoniști α -adrenergici, amine simpatomimetice și acei agenți care prezintă acțiune directă relaxantă pe mușchiul neted vascular.

Antagoniști α -adrenergici tipici includ clorhidrat de fentolamină, mesilat de fentolamină, fenoxibenzamină, tolazolină, dibenamină, iohimbina și alții. Mesilatul de fentolamină este preferat în aplicarea prezentei invenții. O amină simpatomimetică tipică studiată pentru prezenta invenție este nilidrina, deși și alte amine simpatomimetice având activitate vasodilatatoare sunt, de asemenea, cuprinse de invenție.

Acidul nicotinic (sau alcoolul nicotinic) are o activitate vasodilatatoare directă care este utilă în aplicarea prezentei invenții. Papaverina este, de asemenea, un microrelaxant nespecific al mușchiului neted, care are activitate vasodilatatoare și care a fost folosit pentru tratarea impotenței masculine prin injectare directă în corpul cavernos, fie singură, fie în combinație cu alte medicamente, precum fentolamina.

Nitrații organici, precum nitroglicerina și nitratul de amil, au de asemenea, o activitate vasodilatatoare pronunțată, în virtutea capacității lor de a relaxa mușchiul neted vascular. Alte substanțe medicamentoase vasoactive ce se pot utiliza în practica prezentei invenții includ și, nu numai, timoxamina, imipramina, verapamil, nafidrofuril, izoxsuprina și altele.

În aplicarea prezentei invenții, acești agenți vasoactivi sunt administrați sub formă de preparat rapid dizolvabil pentru administrare orală, sau sub formă de alte preparate precum, comprimate, pastile, tablete de mestecat, formulări efervescente, pulberi, soluții și alte formulări care asigură o eliberare rapidă a agentului vasodilatator în circulația sistemică și care asigură la cerere avantajele prezentei invenții.

Doze adecvate pentru fiecare dintre agenții vasoactivi și pentru fiecare cale de administrare sunt rapid determinate de aceia, care sunt în mod obișnuit specializați în domeniu. De exemplu, pentru a determina doza adecvată pentru fiecare dintre agenții vasodilatatori ai prezentei invenții, o persoană specializată în domeniu poate folosi ca punct de plecare, dozajul obișnuit publicat al vasodilatatorului. Dozele orale uzuale pentru vasodilatatori disponibili în comerț, pot fi găsite în Physician's Desk Reference publicat anual de Medical Economic data, Montvale New Jersey, și în literatura medicală disponibilă.

665

670

Ca exemplu, Pavabid^(R), clorhidrat de papaverină, orală, este disponibil de la Marion Merrell Dow și se administrează în mod normal către 150 mg, la 12 h pentru a obține efectele vasodilatatoare.

Doza orală de Calon^(R) (clorhidrat de verapamil) disponibil de la Searle este determinată prin dozare la pacientul respectiv cu, de la 120 la aproape 240 mg, de medicament la 12 h, doza specifică depinzând de răspunsul individual al pacientului la medicament.

675

Clorhidratul de iohimbină, disponibil ca Daytohimbin^(R) (Dayzon Pharmaceuticals), Yacon^(R) (Palisades Pharmaceuticals), și Yohimex^(R) (Kramer) este administrat oral, 5,4 mg de trei ori pe zi.

680

Clorhidratul de imipramină este disponibil de la Geigy sub denumirea de Tofranil și este administrat oral de 4 ori pe zi, într-o doză totală cuprinsă, între 50 și în jur de 150 mg pe zi.

Pamoatul de imipramină este, de asemenea, disponibil de la Geigy și se administrează în doze orale de întreținere, de 150 mg/zi.

685

Folosind dozajele orale stabilite, ca puncte de plecare, dozajul optim pentru calea specifică de administrare poate fi determinat prin măsurarea fluxului sanguin arterial bazal în circulația genitală a pacientului înainte de administrarea medicamentului, folosind un velocimetru ultrasonic Doppler, așa cum s-a descris în **PCT/US 94/09048**, Zorngiotti et al. Alte metode precum termografia, pletismografia, metode radiometrice sau scintigrafice, și alte metode bine cunoscute în domeniu, pot fi, de asemenea, utilizate pentru a evalua fluxul sanguin în zona genitală. Având stabilit fluxul sanguin liniar de bază, pot fi administrate diverse dozaje din vasodilatatorii respectivi, folosind formulările cuprinse de prezenta invenție și poate fi măsurat efectul lor asupra fluxului sanguin. Amplitudinea creșterii fluxului sanguin necesară pentru a modula sau a crește răspunsul sexual la om poate varia de la individ la individ, dar este rapid determinată așa cum este descris în **PCT/US 94/09048**, Zorngiotti și colaboratorii. În plus, la pacienți luați individual se poate determina dozajul optim prin titrare cu diverse doze din vasodilatatorii respectivi.

690

695

700

Studiile fluxului vascular pot fi, de asemenea, cuplate cu evaluările responsivității sexuale, fapt demonstrat prin ameliorarea capacității erectile ca răspuns la stimulare sexuală.

Exemplul 5. Modularea răspunsului sexual la femeie

Așa cum am discutat mai sus, există similitudini evidente între anatomia vasculară a aparatului genital masculin și feminin, precum și în ceea ce privește răspunsul erectil facilitat de această vascularizație. Atât la bărbați, cât și la femei, răspunsul erectil apare când, sub influența stimulării fiziologice și fizice, fluxul sanguin în zona genitală crește în virtutea relaxării mușchilor netezi în arterele ce vascularizează aparatul genital.

705

710

Metode și formulări ale prezentei invenții pot fi utilizate pentru a ameliora sau a spori răspunsul erectil la femeia al cărui răspuns sexual este alterat, fapt demonstrat prin capacitate diminuată de a produce lubrifiere vaginală suficientă pentru a facilita o penetrare confortabilă și prin alte simptome de responsivitate sexuală alterată, care ar putea fi corelate cu răspunsul erectil.

Ca și în cazul răspunsului sexual la bărbat, în absența oricărei disfuncții diagnosticate clinic a răspunsului erectil feminin, metodele prezentei invenții pot fi utilizate pentru sporirea răspunsului sexual normal al femeii. Aspectul "la cerere" al prezentei invenții va permite un răspuns mai rapid la stimulare sexuală împreună cu o senzație intensificată asociată cu fazele de excitație și de platou ale răspunsului sexual feminin, în virtutea fluxului sanguin crescut în țesuturi.

În practică, creșterea răspunsului sexual feminin folosind prezenta invenție se realizează aproape în același fel ca în cazul aceloră descrise pentru bărbați, așa cum s-a descris mai sus.

O doză vasodilatatoare eficace de agent vasodilatator este administrată la o femeie sub forma preparatelor prezentei invenții. Dozele adecvate pentru agentul vasodilatator particular pot fi rapid determinate utilizând metodele descrise în exemplul 4. Răspunsul femeii poate fi măsurat utilizând metodele descrise în Masters, W.H. și Johnson, V.E., *Human Sexual Response*, Little Brown, și colaboratorii, Boston 81966) care este conținută în prezenta prin referință. Pot fi folosite metode pentru măsurarea fluxului sanguin, inclând velocimetria ultrasonică Doppler, termografia, utilizând de exemplu, un transductor de flux sanguin izotermic, metode radioscintigrafice, fotopletismografie, dar și alte metode bine cunoscute în domeniu. În plus se poate măsura contracția treimii distale a vaginului, deoarece este caracteristică fazei de platou a răspunsului sexual feminin, folosind metode și echipament bine cunoscute în domeniu, incluzând, dar nu numai calibre în tensiune sau alte dispozitive pentru măsurarea contracției musculare sau a tensiunii musculare.

În plus, răspunsul sexual crescut poate fi măsurat într-un mod mult mai subiectiv, pur și simplu cerând subiectului de sex feminin să descrie orice schimbare a senzației adusă de administrarea vasodilatatorului prin metodele prezentei invenții. Martori placebo adecvați ar trebui, de asemenea, utilizați pentru a se constata dacă efectul este sau nu atribuit administrării de vasodilatator.

Concretizări preferate ale prezentei invenții implică administrarea de la aproape 5 la aproape 80 mg de mesilat de fentolamină într-o formulare orală rapid dizolvabilă a prezentei invenții cu aproape un minut până la aproape o oră înainte de, și în timpul pregătirii raportului sexual. Totuși, poate fi utilizat oricare dintre agenții vasodilatatori cuprinși în domeniul prezentei invenții.

Revendicări

1. Compoziție pentru modularea răspunsului sexual, **caracterizată prin aceea că**, conține 20...60 părți agent vasodilatator, 16 părți dezintegrant, precum și excipiente acceptabile farmaceutic până la 400 părți, părțile fiind exprimate în greutate, condiționată sub formă de tablete, cu un timp de dizolvare în intervalul, de la 1 la 10 min.

2. Compoziție pentru modularea răspunsului sexual, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**, conține ca agent vasodilatator 20...60 părți fentolamină, părțile fiind exprimate în greutate.

3. Compoziție pentru modularea răspunsului sexual, conform revendicării 2, **caracterizată prin aceea că**, conține, de la 5...80 mg fentolamină.

760

4. Compoziție pentru modularea răspunsului sexual, conform revendicării 3, **caracterizată prin aceea că**, conține 80 mg fentolamină.

5. Compoziție pentru modularea răspunsului sexual, conform revendicării 3, **caracterizată prin aceea că**, conține 40 mg fentolamină.

6. Compoziție pentru modularea răspunsului sexual, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**, conține ca agent vasodilatator 20...60 părți mesilat de fentolamină, părțile fiind exprimate în greutate.

765

7. Compoziție pentru modularea răspunsului sexual, conform revendicării 6, **caracterizată prin aceea că**, conține, de la 5...80 mg mesilat de fentolamină.

8. Compoziție pentru modularea răspunsului sexual, conform revendicării 7, **caracterizată prin aceea că**, conține 80 mg mesilat de fentolamină.

770

9. Compoziție pentru modularea răspunsului sexual, conform revendicării 7, **caracterizată prin aceea că**, conține 40 mg mesilat de fentolamină.

10. Compoziție pentru modularea răspunsului sexual, conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că**, conține ca agent vasodilatator 20...60 părți clorhidrat de mesilat de fentolamină, părțile fiind exprimate în greutate.

775

11. Compoziție pentru modularea răspunsului sexual, conform revendicării 10, **caracterizată prin aceea că**, conține ca agent vasodilatator 5...80 mg clorhidrat de fentolamină.

12. Compoziție pentru modularea răspunsului sexual, conform revendicării 11, **caracterizată prin aceea că**, conține 80 mg clorhidrat de mesilat de fentolamină.

780

13. Compoziție pentru modularea răspunsului sexual, conform revendicării 11, **caracterizată prin aceea că**, conține 40 mg clorhidrat de mesilat de fentolamină.

Președintele comisiei de examinare: **biochim. Crețu Adina**

Examinator: **farm. Anghel Doina**

