



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 75580

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 31/138

A61P 15/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) ЗАСТОСУВАННЯ ДАПОКСЕТИНУ АБО ЙОГО ФАРМАЦЕВТИЧНО ПРИЙНЯТНОЇ СОЛІ В ЛІКАРСЬКОМУ ЗАСОБІ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РОЗЛАДУ СТАТЕВОЇ ФУНКЦІЇ ТА ПРОМИСЛОВИЙ ВИРІБ ДЛЯ ЙОГО ЗАСТОСУВАННЯ**

1

(21) 2002031755
(22) 22.08.2000
(24) 15.05.2006
(86) PCT/US00/20788, 22.08.2000
(31) 60/152,435
(32) 03.09.1999
(33) US
(46) 15.05.2006, Бюл. № 5, 2006 р.
(72) Тор Карл Брюс, US
(73) АПБІ Холдінгс, ЛЛК, US
(56) ZA A 9300694 03.06.93
M.H.BEERS and R. BERKOW: "The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, Seventeenth Edition", January 1999
(57) 1. Застосування дапоксетину або його фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського засобу, що вводиться за потребою, призначеного для лікування розладу статевої функції у ссавця або боротьби з таким розладом.
2. Застосування за п. 1, причому ссавцем є людина чоловічої статі.
3. Застосування за п. 1 або 2, причому розлад статевої функції вибраний з групи, до якої входять передчасна еякуляція, уповільнена еякуляція, низький статевий потяг, статева відраза і пригнічений оргазм.
4. Застосування за п. 3, причому розладом статевої функції є передчасна еякуляція.
5. Застосування за будь-яким із пп. 1-4, причому лікарський засіб є таким, що вводиться у проміжок часу, що починається у момент часу безпосередньо перед статевою активністю і завершується за приблизно 12 год. до статевої активності.
6. Застосування за будь-яким із пп. 1-4, причому лікарський засіб є таким, що вводиться у проміжок часу, що починається у момент часу безпосередньо перед статевою активністю і завершується за приблизно 8 год. до статевої активності.
7. Застосування за будь-яким із пп. 1-4, причому лікарський засіб є таким, що вводиться у проміжок часу, що починається у момент часу безпосередньо перед статевою активністю і завершується за приблизно 4 год. до статевої активності.
8. Застосування за будь-яким із пп. 1-4, причому лікарський засіб є таким, що вводиться у проміжок

2

часу, що починається у момент часу безпосередньо перед статевою активністю і завершується за приблизно 3 год. до статевої активності.
9. Застосування за будь-яким із пп. 1-4, причому лікарський засіб є таким, що вводиться безпосередньо перед статевою активністю.
10. Застосування за будь-яким із пп. 1-9, причому лікарський засіб представлений дозованою формою, що надає від приблизно 0,001 мг до приблизно 350 мг дапоксетину за одне введення.
11. Застосування за будь-яким із пп. 1-9, причому лікарський засіб представлений дозованою формою, що надає від приблизно 0,01 мг до приблизно 200 мг дапоксетину за одне введення.
12. Застосування за будь-яким із пп. 1-9, причому лікарський засіб представлений дозованою формою, що надає від приблизно 0,1 мг до приблизно 120 мг дапоксетину за одне введення.
13. Застосування за будь-яким із пп. 1-12, причому лікарський засіб представлений дозованою формою для перорального введення.
14. Застосування за п. 13, причому лікарський засіб представлений твердою дозованою формою для перорального введення.
15. Застосування за п. 14, причому лікарський засіб представлений лікарською формою для швидкого виділення.
16. Застосування дапоксетину або його фармацевтично прийнятної солі для виготовлення лікарського засобу, що вводиться за потребою у дозованій формі, яка надає від приблизно 0,01 мг до приблизно 200 мг дапоксетину або його фармацевтично прийнятної солі за одне введення, та у проміжок часу, що починається у момент часу безпосередньо перед статевою активністю і завершується за приблизно 8 год. до статевої активності, причому цей лікарський засіб призначений для лікування передчасної еякуляції у людини чоловічої статі або для боротьби з цим розладом.
17. Застосування за п. 16, причому лікарський засіб вводиться у проміжок часу, що починається у момент часу безпосередньо перед статевою активністю і завершується за приблизно 4 год. до статевої активності.

(13) C2

(11) 75580

(19) UA

18. Застосування за п. 16, причому лікарський засіб вводиться у проміжок часу, що починається у момент часу безпосередньо перед статевою активністю і завершується за приблизно 3 год. до статевої активності.

19. Застосування за п. 16, причому лікарський засіб вводиться безпосередньо перед статевою активністю.

20. Застосування за будь-яким із пп. 1-19, причому лікарський засіб додатково містить терапевтично ефективну кількість додаткового терапевтичного агента для лікування другого, іншого розладу статевої активності, або для боротьби з ним.

21. Промисловий виріб, до складу якого входять пакувальний матеріал та фармацевтична речовина, що міститься у пакувальному матеріалі, причому пакувальний матеріал має напис, який вказує, що фармацевтична речовина може застосовуватись для лікування передчасної еякуляції у людини чоловічої статі за потребою перед

статевою активністю, причому зазначена фармацевтична речовина містить дапоксетин або його фармацевтично прийнятну сіль.

22. Промисловий виріб за п. 21, який **відрізняється** тим, що напис вказує, що дапоксетин повинен вводиться у проміжок часу, що починається у момент часу безпосередньо перед статевою активністю і завершується за приблизно 4 год. до статевої активності.

23. Промисловий виріб за п. 21, який **відрізняється** тим, що напис вказує, що дапоксетин повинен вводиться у проміжок часу, що починається у момент часу безпосередньо перед статевою активністю і завершується за приблизно 3 год. до статевої активності.

24. Промисловий виріб за п. 21, який **відрізняється** тим, що напис вказує, що дапоксетин повинен вводиться безпосередньо перед статевою активністю.

Цей винахід належить до способів запобігання, лікування або подолання розладу статевої функції у ссавців, зокрема, передчасної еякуляції у чоловіків, шляхом введення терапевтично ефективної кількості швидкодіючого селективного інгібітора реабсорбції серотоніну або його фармацевтично прийнятної солі за потребою незадовго до статевої активності.

Нормальна ерекція відбувається як результат координованого судинного явища у статевому члені, яке, як правило, ініціюється нервовою системою та включає розширення кровоносних судин та релаксацію гладеньких м'язів статевого члена та артеріальних судин, якими до нього постачається кров. Артеріальний приплив викликає збільшення речовини печеристого тіла. Це збільшення перешкоджає здійсненню венозного відтоку, завдяки чому у статевому члені постійно підтримується тиск крові, як правило, достатній для забезпечення ригідності. М'язи промежини також приймають участь у створенні та підтримці ригідності статевого члена. Ерекція може також індукуватись централізовано у нервовій системі завдяки сексуальним думкам або фантазіям і, як правило, підсилюється локально рефлекторними механізмами. Еректильна механіка у жінок є по суті такою ж для клітора. У чоловіків, однак, еякуляція відбувається, як правило, з оргазмом.

Передчасна еякуляція, однак, є однією з найбільш поширених статевих скарг. За приблизними оцінками на неї страждають від 30% до 40% чоловіків, тобто приблизно 36 мільйонів чоловіків-американців [Derogatis L.P. (Derogatis L.R.), *Med. Aspects Hum. Sexuality*, 14:1168-76 (1980); Франк Е (Frank E.) та інші, *Engl. J. Med.*, 299:111-115 (1978); Шейн М. (Schein M.) та інші, *Fam. Pract. Res. J.*, 7 (3):122-134 (1988)]. Передчасна еякуляція означає постійну або періодичну еякуляцію з мінімальним статевим стимулюванням перед, під час або незабаром після проникнення та до того як особа цього бажає. Така еякуляція, яка відбувається скоріше, аніж бажано, часто викликає засмучення і може привести до інших порушень статевих функцій, у

тому числі труднощів з ерегуванням, жіночої іноргазмії, низького статевого потягу та статевої відрази [Раст Дж. (Rust J.) та інші, *Br. J. Psychiat.*, 152:629-631 (1988)]. Поведінкова терапія, така як метод паузи за Семансом (Semans), метод паузистискання за Мастерсом (Masters) та Джонсоном (Johnson) або метод початку-зупинки за Капланом (Kaplan), вважається золотим стандартом для лікування передчасної еякуляції [Сефтел А.Д. (Seftel A.D.), Алтохоб СЕ. (Althob S.E.), "Premature Ejaculation", *Diagnosis and Management of Male Sexual Dysfunction*, редактор Дж.Дж. Малкаї (J.J. Mulcahy), Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, Igaku-Shoin, (1977), Розділ 11, сторінки 196-203]. Незважаючи на те, що ці методи є нешкідливими, як правило, безболісними, та успішними у межах від 60% до 95% [Seftel (Сефтел); Хайтон К. (Hawton K.) та інші, *Behav. Res. Ther.*, 24:377 (1986)], вони потребують кооперації партнерів і поліпшення є недовготривалим [Банкрофт Дж. (Bancroft J.) та Коулз Л. (Coles L.), *Brit. Med. J.*, 1:1575 (1976) та Де Амікус Л.А. (De Amicus L.A.) та інші, *Arch. Sex. Behav.*, 14:467 (1985)].

Передчасна еякуляція рідко має фізичну причину, однак залученими до цього можуть бути запалення передміхурової залози або захворювання нервової системи. Лікування може включати застосування певних селективних інгібіторів реабсорбції серотоніну, наприклад, флуоксетину (fluoxetine), пароксетину (paroxetine) або сертраліну (sertraline) [Merck Manual of Medical Information, 421-422, Home Edition, Merck Research Laboratories (1977)]; дивись також патенти США №5,597,826 (сертралін), №5,276,042 (пароксетин) та №5,151,448 (флуоксетин). Незважаючи на те, що еякуляційна латентність знаходиться під впливом психологічних та/або когнітивних механізмів, залученими є також соматичні фактори [Алтохоб СЕ. (Althob S.E.), *Psychiatr. Clin. N. Amer.*, 18 (1):85-94 (1995); Роуланд Д.Л. (Rowland D.L.) та інші, *J. Sex. Marital. Ther.*, 19:189 (1993)]. Еякуляція частково опосередковується нервовим рефлексом, який стимулюється припливом сенсорних чутливих ім-

пульсів до статевго члена, і закінчується скороченням гладеньких та поперечносмугастих м'язів, наслідком якого є виділення сперми та її випорскування. Сігрейвз (Segraves) висунув гіпотезу, суть якої полягає у тому, що підвищена серотонінергічна активація може пов'язуватись із пригніченням оргазму [Arch. Gen. Psychiatry, 46:275-284 (1989)], та повідомляє про те, що еякуляція, як видається, опосередковується активацією альфа₁-рецепторів, можливо, на периферійному рівні холінергічними волокнами, які відіграють модуляторну роль. Залучення серотонінергічної системи до процесу еякуляції може відбуватись на рівні головного або спинного мозку.

Повідомлялось, що декілька психіатричних лікарських засобів мають побічні ефекти, які полягають у пригніченні еякуляції. Завдяки цьому, пероральну фармакотерапію для передчасної еякуляції з використанням таких лікарських засобів, як трициклічні антидепресанти або певні селективні інгібітори реабсорбції серотоніну, досліджували як альтернативу поведінкової терапії [дивись, наприклад, Merck Manual of Medical Information, 421-422, Home Edition, Merck Research Laboratories (1997)]. Результати досліджень "з відкритою етикеткою" та за визначеною програмою (у контрольованих умовах) засвідчили, що ці сполуки ефективно підвищують інтравагінальну еякуляційну латентність з одночасним запобіганням побічних ефектів у суб'єктів із передчасною еякуляцією.

Наприклад, у патенті США №5,672,612 розкривають композиції аморфного пароксетину гідрохлориду-етанолу для використання у ролі терапевтичного засобу для передчасної еякуляції. У цьому посиланні повідомляється також, що розлад статевої функції, який, як правило, пов'язують з антидепресантами, у тому числі уповільнена та повністю ліквідована еякуляція, був об'єктом численних історій хвороб, досліджень та статей. [Дивись, наприклад, Depression, 2:233-240 (1994/1995); J. Clin. Psychiatry, 54:209-212 (1993); J. Clin. Psychopharmacol., 3:76-79 (1983)]. Антидепресанти-вибірні інгібітори реабсорбції серотоніну, як видається, є безпечним варіантом лікування для пацієнтів із передчасною еякуляцією, зокрема у випадках безуспішного психологічного лікування, хоча інші засоби для лікування гострого відчуття тривоги, такі як хлордіазепоксид (chlordiazepoxide) (LIBRIUM®) та діазепам (diazepam) (VALIUM®), не є придатними для лікування передчасної еякуляції. [Дивись також Clin. Neuropharmacology, 20 (5):466-471 (1997) (лікування передчасної еякуляції флуоксетином) та Clin. Neuropharmacology, 20 (3):210-214 (міансерин (mianserin) для лікування розладу статевої функції, який був викликаний вибірними інгібіторами реабсорбції серотоніну)].

У патенті США №5,151,448 розкривають тривале введення флуоксетину, за переважним варіантом перорально, у кількості у межах від приблизно 5мг до приблизно 80мг на день, за переважним варіантом приблизно 20мг на день для лікування передчасної еякуляції. Композиції вводять впродовж періоду часу, який становить як мінімум приблизно 3 місяці, за переважним варіантом як мінімум приблизно 6 місяців. У деяких випадках тривале введення флуоксетину здійсню-

ється весь період часу, впродовж якого пацієнт залишається статевно активним.

У патенті США №5,276,042 розкривають тривале введення пароксетину, за переважним варіантом перорально, у кількості у межах від приблизно 3мг до приблизно 30мг на день, за переважним варіантом приблизно 10мг на день для лікування передчасної еякуляції. Композиції вводять впродовж періоду часу, який становить як мінімум приблизно 3 місяці, за переважним варіантом як мінімум приблизно 6 місяців. У деяких випадках тривале введення пароксетину здійснюється весь період часу, впродовж якого пацієнт залишається статевно активним.

У патенті США №5,597,826 розкривають введення сертраліну та агоніста або антагоніста рецептора серотоніну 1 (5-HT₁) і використання таких композицій для лікування або запобігання стану, який обирають із великого переліку розладів, у тому числі розладу статевої функції, такого як передчасна еякуляція. Ці композиції, за описом, належить вводити щоденно, наприклад, від одного до чотирьох разів на день.

Макмаон (McMahon) повідомляє, що 37 статевно активних чоловіків із передчасною еякуляцією лікували шляхом введення сертраліну (50мг, перорально) та плацебо у рандомізованому сліпому перехресному дослідженні за визначеною програмою. Тривалому лікуванню "з відкритою етикеткою" були піддані 29 пацієнтів, еякуляційну латентність у яких, порівняно із тривалістю до лікування, було підвищено завдяки лікуванню активним лікарським засобом. [Макмаон (McMahon), J. Urology, 159 (6):1935-1938 (1998)]. Макмаон дійшов висновку, що сертралін видається придатним лікарським засобом та добре переноситься у разі перорального введення під час лікування передчасної еякуляції впродовж 1-2 тижнів, причому у декількох пацієнтів контрольний рівень зберігався після лікування, тривалість якого становила декілька місяців.

У патентах США №5,770,606 та №5,624,677 розкривають психогенну імпотенцію або еректильну дисфункцію, яке може ідентифікуватись у пацієнтів та лікуватись, без значних небажаних побічних ефектів, шляхом сублінгвального введення стандартних дозованих форм апоморфіну (apomorphine) для підтримання концентрації у плазмі на рівні, який не перевищує приблизно 5,5нг/мл.

Повідомлялось, що певні селективні інгібітори реабсорбції серотоніну є придатними для різних показань. Наприклад, у патенті США №5,135,947 розкривають 1-феніл-3-нафталенілоксипропанаміни та способи їх використання для лікування різноманітних розладів, які пов'язуються зі зменшеною нейротрансмісією серотоніну у ссавців, у тому числі ожиріння, депресії, алкоголізму, болю, втрати пам'яті, тривоги, паління тощо.

У вищезазначених посиланнях йдеться, перш за все, про тривале введення терапевтичних засобів для лікування передчасної еякуляції, але не обговорюється введення за потребою. Як обговорювалось перед тим, лікування передчасної еякуляції може мати на увазі введення певних селек-

тивних інгібіторів реабсорбції серотоніну, таких як флуоксетин, пароксетин або сертралін, для уповільнення еякуляції. Дія лікарського засобу цього типу полягає у підвищенні кількості серотоніну у тілі і його можна вводити щоденно [Merck Manual of Medical Information, 421-422, Home Edition, Merck Research Laboratories (1997)].

Пейк (Paick) та інші нещодавно повідомляли про дослідження автотерапії таблетками сертраліну, яке здійснювали шляхом тривалого введення зазначеного лікарського засобу з подальшим введенням за потребою на день статевого акту. [Пейк Дж.С. (Paick J.S.) та інші, J. Urology, 159 (S5):241 (червень 1998)]. Це дослідження здійснювали із 24 чоловіками впродовж шести тижнів і автори повідомляють, що для лікування передчасної еякуляції впродовж 2 тижнів вводили 50мг дози з подальшою автотерапією, яка полягала у введенні 50мг або 100мг сертраліну за потребою о 5 годині вечора. Згадані автори дійшли висновку, що така терапія еректильної дисфункції може бути настільки ж привабливою, як і автоін'єкційна терапія.

[Макмаон (McMahon) та Тума (Touma), J. Urol., 161, 1826-1839 (1999)] показали на 26 пацієнтах, які страждали на передчасну еякуляцію, що наслідком введення 20мг таблеток пароксетину за потребою за 3-4год до статевого акту було статистично значуще підвищення еякуляційної латентності впродовж другого-четвертого тижнів лікування пароксетином, але не впродовж першого тижня, зі згадкою про те, що необхідною умовою є введення "праймінг-доз" пароксетину впродовж 1-2 тижнів. Частота статевих актів значно підвищувалась лише через 3 тижні лікування пароксетином за потребою.

У подальшій роботі [Макмаон (McMahon) та Тума (Touma), International J. Impotence Research, 11, 241-246 (1999)], показали, що введення 20мг пароксетину за потребою поліпшувало еякуляційну латентність лише у 42% їхніх пацієнтів, а підвищення еякуляційної латентності набувало статистичної значущості лише після 4 тижнів лікування, знову згадуючи про необхідність "праймінг-доз" пароксетину. На додаток до цього, 37% пацієнтів, які початково продемонстрували поліпшення еякуляційної латентності за умови постійного введення флуоксетину, у подальшому втратили перевагу після переключення на введення за потребою. Подібним же чином, [Салем (Salem) та інші, J. Urol., 163 (S4), 197 (2000)], показали, що 100% пацієнтів, які початково продемонстрували поліпшення еякуляційної латентності за умови постійного введення флуоксетину, у подальшому втратили зазначену перевагу після переключення на введення за потребою.

Відповідне лікування передчасної еякуляції спричинює не лише подолання ранньої еякуляції, але і забезпечення того, що пацієнт набуває можливості здійснення поліпшеної регуляції її часового розподілу. Доступні варіанти лікування передчасної еякуляції потребують також, як правило, щоденного введення лікарського засобу для підтримання відповідних рівнів у плазмі. Наслідком щоденного або тривалого застосування традиційних селективних інгібіторів реабсорбції серотоніну та споріднених сполук для такого лікування мо-

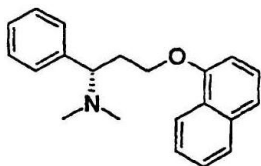
жуть бути негативні ефекти, які очікуються у разі постійного введення або введення таких сполук у високих дозах. На додаток до цього, тривале або щоденне введення традиційних селективних інгібіторів реабсорбції серотоніну є обтяжливою вимогою до пацієнта. Крім того, латентний період, починаючи з часу введення лікарського засобу до прийняття участі у статевій активності, пов'язаний із традиційними селективними інгібіторами реабсорбції серотоніну, є ще однією перешкодою, з якою повинен упоратись пацієнт. Врешті-решт, обтяжливою є також відсутність переваги у разі одноразового або першого введення лікарського засобу. Бажано, таким чином, знайти сполуку та, зокрема, спосіб лікування розладу статевої функції для забезпечення можливості здійснення поліпшеної регуляції часового розподілу еякуляції. Зокрема, бажано досягти благодійного терапевтичного ефекту запобігання, лікування або подолання порушення статевої функції з одночасним зменшенням або запобіганням негативних ефектів, пов'язаних з існуючими протоколами здійснення лікування розладу статевої функції. Зокрема, бажано постійно досягати максимального терапевтичного ефекту у прийнятних часових межах після здійснення фармакотерапії за потребою, які не перевищують 4год, для надання пацієнту можливості координування фармакотерапії з часом статевого акту після одноразової або першої дози.

Цей винахід охоплює способи та сполуки зі здійсненням введення лікарського засобу за потребою, яке є відомим також, як введення лікарського засобу *pro re nata* (у цьому описі воно згадується як "prn dosing"), для запобігання, лікування або подолання порушення статевої функції. Не бажаючи зв'язувати себе теоретичними викладками, гадають, що ці способи та сполуки забезпечують можливість лікування завдяки здійсненню як мінімум однієї з наведених далі умов: підвищення ефекту моноамінів у ссавця, підвищення рівня серотоніну у ссавця, пригнічення або запобігання реабсорбції серотоніну на нервових закінченнях ссавця. Введення за потребою зменшує ймовірність та/або запобігає виникненню негативних ефектів, які можуть бути наслідком тривалого лікування терапевтичним засобом. Таким чином, способи запобігання, лікування або подолання розладу статевої функції за цим винаходом включають введення терапевтично ефективної кількості активного агента пацієнту, який потребує лікування, безпосередньо перед або за приблизно 12год до передбачуваної пацієнтом статевої активності. За переважним варіантом терапевтично ефективна кількість активного агента вводиться пацієнту, який потребує лікування, безпосередньо перед або за приблизно 10год до передбачуваної пацієнтом статевої активності, за більш переважним варіантом безпосередньо перед або за приблизно 8год до передбачуваної пацієнтом статевої активності, та за найпереважнішим варіантом безпосередньо перед або за приблизно 4год до передбачуваної пацієнтом статевої активності. На додаток до цього, терапевтично ефективна кількість активного агента може вводиться пацієнту, який потребує лікування, безпосередньо перед передбачуваною пацієнтом статевою активністю. Таким чином,

цей винахід ліквідує необхідність у тривалому або щоденному введенні активного агента перед передбачуваною статевою активністю.

За типовим варіантом зазначеним пацієнтом є ссавець, наприклад, собака, кінь, пацюк, миша або людина, але зокрема, зазначеним пацієнтом є людина. За переважним варіантом здійснення цього винаходу людиною є чоловік, який має або знаходиться під загрозою розладу статевої функції, наприклад, передчасної еякуляції.

Одним із варіантів здійснення цього винаходу є спосіб лікування або подолання розладу статевої функції у ссавця, що потребує лікування, який включає в себе введення за потребою зазначеному ссавцю терапевтично ефективної кількості швидкодіючого селективного інгібітора реабсорбції серотоніну. Прикладом швидкодіючого селективного інгібітора реабсорбції серотоніну є дапоксетин (dapoxetine) або його фармацевтично прийнятна сіль. Зазначений термін "дапоксетин", який використовується у цьому описі, означає сполуку, яка має наведену далі формулу



і яку називають також (S)-(+)-N,N-диметил-1-феніл-3-(1-нафталенілокси)-пропанаміном або (S)-(+)-N,N-диметил- α -[2-(1-нафталенілокси)етилбензолметанаміном. Пересічному фахівцю у цій галузі зрозуміло, що спосіб за цим винаходом включає введення швидкодіючого селективного інгібітора реабсорбції серотоніну, такого як дапоксетин, у формі вільної основи або його фармацевтично прийнятної солі, такої як хлористоводнева сіль.

Цей варіант втілення цього винаходу переважно охоплює лікування, запобігання та/або подолання таких розладів із використанням разової стандартної дозованої лікарської форми, до складу якої входить дапоксетин або його фармацевтично прийнятна сіль. Способи введення дапоксетину або його фармацевтично прийнятної солі також є придатними у поєднанні з додатковим терапевтичним агентом, таким як традиційний селективний інгібітор реабсорбції серотоніну, для лікування, запобігання або подолання розладу статевої функції, такого як передчасна еякуляція. Цей винахід охоплює лікування, запобігання та/або подолання розладу статевої функції та його симптомів за допомогою дапоксетину. Цей винахід за переважним варіантом охоплює лікування, запобігання та/або подолання таких розладів за допомогою разової стандартної дозованої лікарської форми, до складу якої входить дапоксетин або його фармацевтично прийнятна сіль. Однак слід визнати, що розглядається також комбінована терапія шляхом роздільного введення композицій за цим винаходом та додаткового терапевтичного агента, такого як інший селективний інгібітор реабсорбції серотоніну. Гадають, що способи та композиції, опис яких наведено, забезпечують краще або по-

ліпшене лікування порівняно до попередніх способів та композицій із залученням пароксетину, флуоксетину, венлафаксину (venlafaxine), флувоксаміну (fluvoxamine) або сертраліну за відсутності дапоксетину або його фармацевтично прийнятної солі.

Цей винахід додатково надає спосіб лікування або подолання розладу статевої функції у ссавця, що потребує лікування, який включає в себе введення ссавцю за потребою терапевтично ефективної кількості швидкодіючого селективного інгібітора реабсорбції серотоніну.

Цей винахід забезпечує поліпшення гнучкості часового розподілу, яке полягає у тому, що терапевтично ефективна кількість швидкодіючого селективного інгібітора реабсорбції серотоніну визначається відповідно до участі пацієнта у статевій активності і, таким чином, представляє поліпшені схеми застосування лікарського засобу.

Цей винахід надає також неочікувану перевагу завдяки введенню дапоксетину за потребою порівняно із введенням за потребою або безперервним введенням нешвидкодіючого селективного інгібітора реабсорбції серотоніну, такого як пароксетин, флуоксетин та сертралін, яка полягає у тому, що поліпшення еякуляційної латентності у разі введення дапоксетину за потребою відбувається після самої першої дози або разової дози.

Цей винахід демонструє також поліпшення здатності швидкодіючого селективного інгібітора реабсорбції серотоніну, переважно дапоксетину, який вводиться за потребою, до лікування повного діапазону пацієнтів із передчасною еякуляцією, наприклад, таких пацієнтів, які розглядають свій випадок як тяжкий (дивись таблиці 13a та 13b) або помірний (дивись таблиці 14a та 14b), а також пацієнтів, які мають вихідну еякуляційну латентність нижчою за 1хв (дивись таблиці 10a та 10b) або нижчою за 2хв (дивись таблиці 11a та 11b). Дапоксетин підвищує також еякуляційну латентність у пацієнтів із вихідною латентністю більшою за або такою, яка дорівнює 1хв (дивись таблиці 16a та 16b), більшою за або такою, що дорівнює 2хв (дивись таблиці 15a та 15b). Останні данні свідчать про те, що введення швидкодіючого селективного інгібітора реабсорбції серотоніну було б корисним для чоловіка, який не страждає на передчасну еякуляцію per se, але хотів би мати тривалішу еякуляцію.

Цей винахід надає додаткову перевагу, яка полягає у можливості введення терапевтично ефективної дози швидкодіючого селективного інгібітора реабсорбції серотоніну без спричинення накопичення зазначеного лікарського засобу у разі щоденного введення завдяки тому, що зазначений лікарський засіб має нетривалий період напіввиведення. Прикладом швидкодіючого селективного інгібітора реабсорбції серотоніну з нетривалим періодом напіввиведення є дапоксетин.

На Фіг.1 показано швидкий початок дії з досягненням максимальної концентрації у плазмі з подальшим швидким метаболізмом (тобто нетривалим періодом напіввиведення) на 20 волонтерах, які прийняли 40мг дозу дапоксетину у час нуль на 14 день щоденного введення.

На Фіг.2 відображено зміну еякуляційної лате-

тності у хвилинах у залежності від періоду часу, який пройшов після введення плацебо, 20мг дапоксетину та 40мг дапоксетину.

Цей винахід представляє поліпшення загальної терапії відносно доступної на сьогодні технології лікування розладу статевої функції.

За іншим аспектом, цей винахід надає використання швидкодіючого селективного інгібітора реабсорбції серотоніну або його фармацевтично прийнятної солі за потребою для виготовлення лікарського засобу для лікування або подолання розладу статевої функції.

За ще іншим аспектом цей винахід надає використання швидкодіючого селективного інгібітора реабсорбції серотоніну або його фармацевтично прийнятної солі за потребою для запобігання або лікування розладу статевої функції.

Цей винахід додатково надає промисловий виріб, до складу якого входить пакувальний матеріал та фармацевтичний агент, який знаходиться у зазначеному пакувальному матеріалі, причому зазначений фармацевтичний агент є ефективним для лікування передчасної еякуляції у людини чоловічої статі і де зазначений пакувальний матеріал включає етикетку, яка вказує на те, що зазначений фармацевтичний агент може використовуватись для лікування передчасної еякуляції у людини чоловічої статі, і де зазначений фармацевтичний агент включає в себе швидкодіючий селективний інгібітор реабсорбції серотоніну або його фармацевтично прийнятну сіль.

Цей винахід охоплює способи запобігання, лікування або подолання розладу статевої функції у ссавця, який потребує лікування, шляхом введення за потребою терапевтично ефективної кількості швидкодіючого селективного інгібітора реабсорбції серотоніну або його фармацевтично прийнятної солі. Швидкодіючий селективний інгібітор реабсорбції серотоніну вводять ссавцю з метою, наприклад, підвищення ефекту моноамінів, підвищення або підсилення ефектів серотоніну та/або пригнічення або запобігання реабсорбції серотоніну нервовими закінченнями. Зокрема, цей винахід охоплює сполуки та способи введення за потребою терапевтично ефективної кількості швидкодіючого селективного інгібітора реабсорбції серотоніну або його фармацевтично прийнятної солі людині, яка потребує лікування, для запобігання, лікування або подолання розладу статевої функції. Придатним швидкодіючим селективним інгібітором реабсорбції серотоніну за цим винаходом є дапоксетин. Далі цей винахід обговорюється докладніше. Для більшого розуміння обговорення, конкретний приклад дапоксетину використовують у цьому описі, як приклад використання швидкодіючих селективних інгібіторів реабсорбції серотоніну у цьому винаході. Цей винахід включає також швидкодіючі селективні інгібітори реабсорбції серотоніну, які є селективними інгібіторами реабсорбції серотоніну нетривалої дії.

Цей винахід включає використання дапоксетину, зокрема (a) (\pm) -N,N-диметил-1-феніл-3-(1-нафталенілокси)-пропанаміну або його фармацевтично прийнятної солі; (b) (S)-(+)-N,N-диметил-1-феніл-3-(1-нафталенілокси)-пропанаміну (дапоксетину) або його фармацевтично прийнятної солі;

та (c) (R)-(-)-N,N-диметил-1-феніл-3-(1-нафталенілокси)-пропанаміну або його фармацевтично прийнятної солі, а також будь-якого з його активних метаболітів. Зокрема, до активних метаболітів належать, але ними не обмежуються, моно-дезметилдапоксетин та ди-дезметилдапоксетин. За типовим варіантом введена сполука буде включати лише одну з цих альтернативних форм, але може включати і більш ніж одну у різних кількостях.

Терміни "Me", "Et", "Pr", "EtOAc", "THF" та "DMF", які використано у цьому описі, означають метил, етил, пропіл, етилацетат, тетрагідрофуран та диметилформамід, відповідно.

Термін "статева активність", який використано у цьому описі, означає активність, яка викликає статеве збудження, впродовж якого пацієнт бажає уникнути розладу статевої функції, наприклад, передчасної еякуляції. Прикладами статевої активності є статеві стосунки, мастурбація, статевий акт тощо. Перевага надається статевому акту.

Термін "статево збудження", який використано у цьому описі, означає налиття статевого органа кров'ю. Прикладами статевих органів є статевий член та клітор.

Термін "налиття кров'ю", який використано у цьому описі, означає збільшення плинності крові до статевого органа.

Термін "статеві стосунки", який використано у цьому описі, означає фізичну стимуляцію між індивідами, яка залучає статеві органи як мінімум однієї особи, наприклад, введення одного органу до іншого.

Термін "введення одного органу до іншого", який використано у цьому описі, означає введення або період введення статевого члену до отвору. Прикладом отвору є піхва.

Термін "швидкодіючий селективний інгібітор реабсорбції серотоніну", який використано у цьому описі, означає лікарський засіб із фармакокінетичним профілем, де T_{max} є постійно меншим ніж приблизно 4год. За альтернативними варіантами втілення цього винаходу термін "швидкодіючий селективний інгібітор реабсорбції серотоніну" означає лікарський засіб із фармакокінетичним профілем, де T_{max} є постійно меншим ніж приблизно 3год або постійно меншим ніж приблизно 2год. Дапоксетин є прикладом швидкодіючого селективного інгібітора реабсорбції серотоніну.

Термін "селективний інгібітор реабсорбції серотоніну нетривалої дії", який використано у цьому описі, означає лікарський засіб із фармакокінетичним профілем, де $T_{1/2}$ є меншим, аніж приблизно 20год. За альтернативними варіантами втілення цього винаходу, термін "селективний інгібітор реабсорбції серотоніну нетривалої дії" означає лікарський засіб із фармакокінетичним профілем, де $T_{1/2}$ є меншим ніж приблизно 13год або меншим ніж приблизно 7год.

Термін "рацемічна", який використано у цьому описі, означає суміш (R) та (S) енантіомерів сполуки, де зазначені (R) та (S) енантіомери присутні у приблизному співвідношенні 1:1.

Термін "по суті вільна від (R) стереоізомеру", який використано у цьому описі, означає, наприклад, що до складу сполуки входить значно більша

пропорція дапоксетину відносно його (R) стереоізомеру. За переважним варіантом втілення цього винаходу до складу сполуки входить як мінімум приблизно 90% (мас.) дапоксетину та приблизно 10% (мас.) або менше його (R) стереоізомеру. За більш переважним варіантом втілення цього винаходу термін "по суті вільна від (R) стереоізомеру", який використано у цьому описі, означає, що до складу сполуки входить як мінімум приблизно 95% (мас.) дапоксетину та приблизно 5% (мас.) або менше його (R) стереоізомеру. За найбільш переважним варіантом втілення цього винаходу термін "по суті вільна від (R) стереоізомеру", який використано у цьому описі, означає, що до складу сполуки входить як мінімум приблизно 99% (мас.) дапоксетину та приблизно 1% (мас.) або менше його (R) стереоізомеру. За найбільш особливо переважним варіантом втілення цього винаходу, термін "по суті вільна від (R) стереоізомеру", який використано у цьому описі, означає, що до складу сполуки входить майже 100% (мас.) дапоксетину.

Термін "по суті вільна від (S) стереоізомеру", який використано у цьому описі, означає, наприклад, що до складу сполуки входить значно більша пропорція (R)-(-)-N,N-диметил-1-феніл-3-(1-нафталенілокси)-пропанаміну відносно його (S) стереоізомеру. За переважним варіантом втілення цього винаходу до складу сполуки входить як мінімум приблизно 90% (мас.) (R)-(-)-N,N-диметил-1-феніл-3-(1-нафталенілокси)-пропанаміну та приблизно 10% (мас.) або менше його (S) стереоізомеру. За більш переважним варіантом втілення цього винаходу термін "по суті вільна від (S) стереоізомеру", який використано у цьому описі, означає, що до складу сполуки входить як мінімум приблизно 95% (мас.) (R)-(-)-N,N-диметил-1-феніл-3-(1-нафталенілокси)-пропанаміну та приблизно 5% (мас.) або менше його (S) стереоізомеру. За найбільш переважним варіантом втілення цього винаходу термін "по суті вільна від (S) стереоізомеру", який використано у цьому описі, означає, що до складу сполуки входить як мінімум приблизно 99% (мас.) (R)-(-)-N,N-диметил-1-феніл-3-(1-нафталенілокси)-пропанаміну та приблизно 1% (мас.) або менше його (S) стереоізомеру. За найбільш особливо переважним варіантом втілення цього винаходу термін "по суті вільна від (S) стереоізомеру", який використано у цьому описі, означає, що до складу сполуки входить майже 100% (мас.) (R)-(-)-N,N-диметил-1-феніл-3-(1-нафталенілокси)-пропанаміну.

Дапоксетин та його фармакологічно прийнятні солі можуть бути легко одержані за методами, добре відомими пересічним фахівцям у цій галузі. Дивись, наприклад, патент США №5,135,947, який було видано 4 серпня 1992 року, розкриття якого включено до цього опису як посилання. На додаток, для одержання різних придатних проміжних сполук дапоксетину, дивись патент США №5,292,962, який було видано 8 березня 1994 року, розкриття якого включено до цього опису як посилання.

За одним із варіантів втілення цього винаходу швидкодіючий селективний інгібітор реабсорбції серотоніну або його фармацевтично прийнятна сіль можуть вводитись тварині у поєднанні зі спо-

лукою, здатною до підвищення або підсилення ефекту моноамінів або серотоніну у ссавців, і є придатним для використання у способах та сполуках за цим винаходом. До переважних сполук, які підсилюють ефект моноамінів, належать, але ними не обмежуються, амітриптилін (amitriptyline) (ELAVIL™ та VANATRIP™), амітриптилін та хлордіазепоксид (chlordiazepoxide) (LIMBITROL™), амітриптилін та перфеназин (perphenazine) (ETRAFON™ та TRIAVIL™), амоксапін (amoxapine) (ASENDIN™), кломіпрамін (clomipramine) (ANAFRANIL™), циталопрам (citalopram) (CELEXA™), дапоксетин (dapoxetine), дезипрамін (desipramine) (NORPRAMIN™ та PERTOFRANE™), доксепін (doxepin) (ADAPIN™, SINEQUAN™, XEPIN™ та ZONALON™), дулоксетин (duloxetine), флуоксетин (fluoxetine) (PROZAC™), флувоксамін (fluvoxamine) (LUVOX™), іміпрамін (imipramine) (JANIMINE™, TOFRANIL™ та TOFRANIL-PM™), ізокарбоксазид (isocarboxazid) (MARPLAN™), міртазапін (mirtazapine) (REMERON™), нортриптилін (nortriptyline) (PAMELOR™), пароксетин (paroxetine) (PAXIL™), фенелзин (phenelzine) (NARDIL™), протриптилін (protriptyline) (VIVACTIL™), рефазодон (refazodone) (SERZONE™), селегілін (selegiline) (ALZENE™, CARBEX, DEPRENYL™ та ELDEPRYL™), сертралін (sertraline) (ZOLOFT™), транілципромін (tranylcypromine) (PARNATE™), тразадон (trazadone) (DESYREL™), триміпрамін (trimipramine) (SURMONTIL™) та венлафаксин (venlafaxine) (EFFEXOR™).

Для усіх варіантів втілення цього винаходу, опис яких наведено, слід також визнати, що комбінована терапія, яка полягає у роздільному введенні сполук за цим винаходом та додаткового терапевтичного агента, такого як один або кілька лікарських засобів (наприклад, йохімбін (yohimbine)) для іншого, другого розладу статевої функції, розглядається також.

Різні сполуки, наведені перед тим разом із торговою назвою, є, як правило, комерційно доступними. Інші сполуки можна легко виготовити або одержати пересічним фахівцем у галузі фармацевтики. Наприклад, пересічний фахівець у цій галузі може легко синтезувати дапоксетин або його фармацевтично прийнятну сіль, а також його метаболіти, оптично чисті стереоізомери або солі для використання у сполуках та способах за цим винаходом, наприклад, відповідно до опису до патенту США №5,135,947. [Дивись також В.Дж. Уїлер (W.J. Wheeler) та інші, "A Chiral Synthesis of Dapoxetine Hydrochloride, a Serotonin Re-uptake Inhibitor, and its ¹⁴C Isotopomer", J. Labeled Compounds Radiopharmaceuticals, 31 (4):305-315 (1992)].

Кожен із термінів "композиція(-ії)", "активний агент(-и)" та сполука(-и)", які використано у цьому описі, означає: (a) композицію(-ії) для підвищення ефекту моноамінів; (b) композицію(-ії) для збільшення серотоніну у ссавця; (c) композицію(-ії), яка пригнічує або запобігає реабсорбції серотоніну нервовими закінченнями ссавця; та (d) інгібітор(-и) серотонін-селективної реабсорбції; або їхні фармацевтично прийнятні солі. Терміни "композиція(-

ії)", "активний агент(-и)" та "сполука(-и)" включають також будь-який оптично чистий ізомер або його фармацевтично прийнятну сіль, а також будь-який активний метаболіт або його фармацевтично прийнятну сіль вищезазначеної сполуки(сполук).

Термін "додатковий терапевтичний агент(-и)", який використано у цьому описі, означає використання сполук, які можуть використовуватись на додаток до зазначеної сполуки для запобігання, лікування або подолання розладу статевої функції у пацієнта, який потребує лікування. Наприклад, йохімбін або оксид азоту можуть використовуватись для лікування еректильної дисфункції на додаток до сполуки, як обговорюється у цьому описі за винаходом. До інших придатних додаткових терапевтичних агентів належать, але ними не обмежуються, ейкозаноїди, такі як алпростадил (alprostadil), та інгібітори фосфодієстерази, такі як сидденафіла цитрат (sildenafil citrate) (VIAGRA®) та IC351.

Термін "фармацевтично прийнятна сіль", який використано у цьому описі, означає солі сполук, які розкриваються у цьому описі, які є по суті нетоксичними для живих організмів. До типових фармацевтично прийнятних солей належать солі, одержані внаслідок реакції сполук за цим винаходом із фармацевтично прийнятною мінеральною або органічною кислотою. Такі солі є відомі як солі, які одержують шляхом додання кислоти. До фармацевтично прийнятних солей належать також сполуки, які входять до складу лікарської форми, T_{\max} якої є меншим ніж приблизно 4 год.

Кислотами, які традиційно використовують для одержання солей, які одержують доданням кислоти, є неорганічні кислоти, такі як хлористоводнева кислота, бромистоводнева кислота, йодистоводнева кислота, сірчана кислота, фосфорна кислота тощо, та органічні кислоти, такі як р-толуолсульфонова кислота, метансульфонова кислота, щавлева кислота, р-бромфенілсульфонова кислота, вугільна кислота, бурштинова кислота, лимонна кислота, бензойна кислота, оцтова кислота тощо. Прикладами таких фармацевтично прийнятних солей є сульфат, піросульфат, бісульфат, сульфат, бісульфат, фосфат, кислий монофосфат, кислий дифосфат, метафосфат, пірофосфат, бромід, йодид, ацетат, пропіонат, деканоат, каприлат, акрилат, форміат, гідрохлорид, дигідрохлорид, ізобутират, капроат, гептаноат, пропіонат, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себацат, фумарат, малеат, бутан-1,4-діоат, гексин-1,6-діоат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, гідроксибензоат, метоксибензоат, фталат, ксилосульфат, фенілацетат, фенілпропіонат, фенілбутират, цитрат, лактат, α -гідроксибутират, гліколят, тартрат, метансульфонат, пропансульфонат, нафталін-1-сульфонат, нафталін-2-сульфонат, манделат тощо. До переважних фармацевтично прийнятних солей, які одержують доданням кислоти, належать солі, одержані за допомогою мінеральних кислот, таких як хлористоводнева кислота та бромистоводнева кислота, а також солі, одержані за допомогою органічних кислот, таких як малеїнова кислота та метансульфонова кислота.

Слід визнати, що природа конкретного проти-

она, який утворює частину будь-якої солі за цим винаходом, не має, як правило, критичного значення доти, доки зазначена сіль як ціле є фармакологічно прийнятною та доти, доки зазначений протиіон не надає небажаної властивості зазначеній солі як цілому. Додатково слід розуміти, що вищезазначені солі можуть утворювати гідрати або існувати у по суті безводній формі.

До фармацевтичних сполук, що використовуються у способах за цим винаходом, які є стерильними у відповідних випадках, належать будь-які з вищезазначених сполук або їхні фармацевтично прийнятні солі як активний інгредієнт. Зазначені сполуки можуть також включати в себе фармацевтично прийнятний носій або наповнювач та факультативно інші терапевтичні інгредієнти.

Сполуки для використання у способах за цим винаходом можуть включати придатні наповнювачі або носії, такі як крохмалі, цукри, мікрокристалічну целюлозу, розріджувачі, грануляційні агенти, зм'яцувальні речовини, в'язучі речовини, дезінтегратори тощо. Прикладами таких наповнювачів є вода, фізіологічний сольовий розчин, розчин Рінгера-Локка, розчин декстрази, збалансований сольовий розчин Хенкса та інші водні фізіологічно збалансовані сольові розчини. Використовуватись можуть також неводні носії, такі як нелеткі масла, кунжутна олія, етилолеат або тригліцериди. Іншими придатними лікарськими формами є суспензії, до складу яких входять в'язкі стимулювальні агенти, такі як натрійкарбоксиметилцелюлоза, сорбіт або декстран. До складу наповнювачів можуть входити також незначні кількості домішок, таких як речовини, які підсилюють ізотонічність або хімічну стабільність. Прикладами буферів є фосфатний буфер, бікарбонатний буфер та трис-буфер, у той час як прикладами консервантів є тимеросал, о-крезол, формалін та бензиловий спирт. Стандартні лікарські форми можуть бути або рідкі розчини, призначені для впорскування, або тверді речовини, які можуть розчинятись у придатній рідині з одержанням суспензії або розчину для впорскування. Так, у не рідкій лікарській формі, наповнювач може включати декстразу, людський сироватковий альбумін, консерванти тощо, до яких перед введенням може додаватись стерильна вода або сольовий фізіологічний розчин.

Стандартними дозованими формами є таблетки, пастилки, дисперсії, суспензії, розчини, капсули, таблетки овальної форми, облатки, пов'язки, гелеві ковпачки, сиропи, еліксири, гелі, порошки, рідкі мазі, коржички, мазі, креми, пасти, пластирі, лосьйони, диски, супозиторії, носові або пероральні спреї, аерозолі тощо.

Завдяки легкому введенню, таблетки та капсули представляють собою найпереважнішу пероральну дозовану стандартну лікарську форму; у цьому випадку застосовуються тверді фармацевтичні носії. На таблетки, у разі необхідності, може наноситись покриття за стандартними водними або неводними методами.

На додаток до стандартних дозованих лікарських форм, які були згадані перед тим, сполуки за цим винаходом можуть також вводитись для полегшення введення за потребою засобами з регульованим виділенням або засобами для доставки,

які є добре відомими пересічним фахівцям у цій галузі, такі, наприклад, опис яких наведено у патентах США №3,845,770; №3,916,899; №3,536,809; №3,598,123; №4,008,719; №5,674,533; №5,059,595; №5,591,767; №5,120,548; №5,073,543; №5,639,476; №5,354,556 та №5,733,566, розкриття кожного з яких включено до цього опису як посилання. Ці фармацевтичні композиції можуть використовуватись для забезпечення повільного або контрольованого виділення одного або декількох активних інгредієнтів, які входять до їх складу, з використанням, наприклад, гідропропілметилцелюлози, інших полімерних матриць, гелів, проникних мембран, осмотичних систем, багатошарових покриттів, мікрочастинок, ліпосом, мікросфер тощо, або комбінації зазначеного для забезпечення бажаного профілю виділення у різних пропорціях. Придатні лікарські форми з контрольованим виділенням, відомі пересічним фахівцям у цій галузі, у тому числі ті лікарські форми, опис яких наведено, можуть легко обиратись для використання з фармацевтичними сполуками та способами за цим винаходом. Так, цим винаходом розглядаються разові стандартні дозовані лікарські форми, придатні для перорального введення, такі як таблетки, капсули, гелеві ковпачки, таблетки овальної форми (caplets) тощо, адаптовані для контрольованого виділення. Термін "лікарська форма(-и) з контрольованим виділенням", який використано у цьому описі, означає лікарську форму, адаптовану для забезпечення тривалого виділення активного інгредієнта(-ів) під час необхідності у лікуванні. Наприклад, але без жодного наміру до обмеження цього винаходу, лікарська форма з контрольованим виділенням за цим винаходом може виділяти активний інгредієнт(-и) впродовж періоду часу, який становить від 2год до 8год.

Загальною метою усіх фармацевтичних продуктів із контрольованим виділенням є вдосконалення лікування лікарськими засобами порівняно з рівнем, досягнутим при їхньому неконтрольованому виділенні. У ідеальному випадку, використання оптимально сконструйованого препарату з контрольованим виділенням під час лікування за цим винаходом характеризується мінімальною кількістю лікарського засобу, який використовується для лікування або контролювання стану у разі потреби здійснення лікування. Переваги лікарських форм із контрольованим виділенням за цим винаходом можуть включати: 1) активність лікарського засобу, яка продовжується на тривалість потреби у лікуванні; 2) зменшення максимальної концентрації у плазмі активного інгредієнта(-ів); та 3) підвищена піддатливість пацієнта лікуванню.

Більшість лікарських форм із контрольованим виділенням призначається для початкового виділення кількості лікарського засобу, яка швидко викликає необхідний терапевтичний ефект із поступовим та безперервним виділенням інших кількостей лікарського засобу для підтримання цього рівня терапевтичного ефекту впродовж періоду часу, достатнього для забезпечення терапевтичного рівня за потребою. Із метою підтримання цього постійного рівня лікарського засобу у організмі впродовж періоду часу, необхідного для лікування,

зазначений лікарський засіб повинен виділятися із дозованої лікарської форми у кількості, яка замінить кількість лікарського засобу, яка метаболізується та виводиться з організму. Лікарський засіб повинен також виділятися у кількості, достатній для полегшення абсорбування до кровотоку впродовж періоду часу, необхідного для лікування.

Контрольоване виділення активного інгредієнта може стимулюватись різними факторами, наприклад, рН, температурою, ферментами, водою або іншими фізіологічними умовами або сполуками. Термін "компонент із контрольованим виділенням", який використано у цьому описі, означає сполуку або сполуки, у тому числі, але без обмеження, полімери, полімерні матриці, гелі, проникні мембрани, ліпосоми, мікросфери тощо, або їх комбінацію, що полегшує контрольоване виділення активного інгредієнта відповідно до потреби під час лікування.

На додаток до цього, слід розуміти, що сполуки за цим винаходом можуть вводиться як фармацевтичні дозовані лікарські форми, що швидко розпадаються або розчиняються, які можуть бути легко одержані пересічним фахівцем у цій галузі. Такі лікарські форми є придатними, наприклад, для пацієнтів-людей, які відчувають труднощі з ковтанням традиційних таблеток або капсул. Вони також є придатними для сублінгвального або трансбукального введення лікарських засобів.

Спостереження за результатами кінцевих аналізів дослідження, яке згадується у розділі прикладів, дозволяє передбачити, що перетворення нешвидкодійного селективного інгібітора реабсорбції серотоніну на швидкодійний селективний інгібітор може забезпечити одержання значної переваги над сучасними лікарськими формами нешвидкодійного селективного інгібітора реабсорбції серотоніну. Так, додатковим варіантом втілення цього винаходу є введення нешвидкодійного селективного інгібітора реабсорбції серотоніну, такого як флуоксетин, пароксетин або сертралін, до лікарської форми швидкого виділення.

Взагалі відомо, наприклад, що ліофілізовані дозовані лікарські форми швидко розчиняються або розпадаються у ротовій порожнині. До складу цих лікарських форм входить пориста матриця з водорозчинного або вододисперсного носія, який просочується стандартною дозою активної сполуки. Під час виготовлення цих дозованих лікарських форм активна сполука спочатку додається до розчину, який включає носій та придатний розчинник, як правило, воду. Після цього композицію, яку було одержано, піддають ліофілізації, під час якої розчинник сублімується під високим вакуумом.

На додаток до цього, у патенті США №4,866,046, який було видано 12 вересня 1989 року, наводиться, наприклад, опис таблеток аспірину, які швидко розчиняються у ротовій, за переважним варіантом сублінгвальної, порожнині впродовж 2-60с. Ця таблетка забезпечує швидке абсорбування аспірину зі слини до кровотоку. Сублінгвальні таблетки одержують шляхом пресування суміші крохмалю (10% вологості), ацетилсаліцилової кислоти, коригенту та підсолоджуючої речовини з одержанням грудки. Після цього одержані грудки розмелюють (розмір 14-16меш (1,41-

1,19мм)) і знову пресують з одержанням таблеток. Із аспірином, для його солубілізації та нейтралізування присмаків, може використовуватись також амінокислота.

У патенті США №5,082,667, який було видано 21 січня 1992 року, обговорюється стандартна дозована суміш у таблетованій формі, яка швидко розчиняється у ротовій порожнині. Ця лікарська форма включає пористу, в'язучу сітчасту структуру з водорозчинного, але нерозчинного у етанолі вуглеводня, до складу якої входять окремі частинки активної сполуки, на які було нанесено тригліцеридне покриття. Окремі частинки одержують шляхом суспендування активного інгредієнту у розтопленому тригліцериді. Окремі частинки змішують із вуглеводнем та тимчасовою рідкою в'язучою речовиною з одержанням вологої маси. У подальшому цій масі надають форму таблеток та висушують з одержанням таблетованої суміші. Цей спосіб одержання таблетованої суміші обмежується, однак, активними сполуками, які є нечутливими до температури розтоплення тригліцериду.

Фармацевтичні композиції для використання у способах за цим винаходом можуть бути одержані за будь-яким фармацевтичним способом, однак усі способи включають етап об'єднання активного інгредієнта з носієм, до складу якого входить один або кілька необхідних інгредієнтів. Взагалі, композиції одержують шляхом однорідного та ретельного змішування активного інгредієнта з рідкими носіями або тонкоподрібненими твердими носіями, або з обома, у подальшому, у разі необхідності, наданням продукту бажаної форми.

Наприклад, таблетку можна одержати шляхом пресування або формування, факультативно з одним або декількома додатковими інгредієнтами. Пресовані таблетки можна одержати шляхом пресування на відповідній машині активного інгредієнта у вільноплинній формі, наприклад, порошку або гранул, факультативно змішаного з в'язучою речовиною, змащувальною речовиною, інертним розріджувачем, поверхнево-активним або диспергувальним агентом. Формовані таблетки можна одержати шляхом формування на відповідній машині суміші порошкоподібної сполуки, зволоженої інертним рідким розріджувачем.

Введення цих композицій відповідно до способів за цим винаходом може бути одночасним або послідовним, наприклад, швидкодіючий селективний інгібітор реабсорбції серотоніну або його фармацевтично прийнятна сіль можуть вводиться як комбінація (разова стандартна дозована лікарська форма), одночасно або роздільно, з одним або кількома додатковими терапевтичними агентами, такими як один або кілька лікарських засобів, призначених для лікування еректильної дисфункції або низького лібідо, для запобігання, лікування або подолання розладу статевої функції. Сполуки за цим винаходом можуть також надаватись шляхом послідовного введення однієї зі сполук, які обговорювались перед тим, з одним або декількома додатковими терапевтичними агентами, придатними для запобігання, лікування або подолання розладу статевої функції у будь-якому можливому порядку. Введення композиції за кожним із цих

способів може бути одночасним, послідовним або може представляти собою будь-яку комбінацію одночасного та/або послідовного введення.

Терміни "за потребою", "введення дози лікарської речовини pro re nata (prn)", які використано у цьому описі, означають введення терапевтично ефективної кількості швидкодіючого селективного інгібітора реабсорбції серотоніну за цим винаходом впродовж періоду часу, достатнього для забезпечення поліпшеного терапевтичного профілю, тобто поліпшеного лікування, під час запобігання, лікування або подолання розладу статевої функції з одночасним виключенням праймінг-доз, постійного введення та/або передозування. Термін "терапевтично ефективна кількість", який використано у цьому описі, означає кількість швидкодіючого селективного інгібітора реабсорбції серотоніну або його фармацевтично прийнятної солі, яка забезпечує терапевтичну перевагу під час запобігання, лікування або подолання одного або кількох розладів статевої функції або симптомів одного або кількох розладів статевої функції. Термін "розлад статевої функції", який використано у цьому описі, включає (але не обмежується) передчасну еякуляцію, уповільнену еякуляцію (чоловіки), пригнічений оргазм (жінки), низький статевий потяг, статево-відразу, диспареунію та вагінізм. Зокрема, порушення статевої функції означає передчасну еякуляцію. Термін "передчасна еякуляція", який використано у цьому описі, означає інтравагінальну еякуляційну латентність меншу за 2хв, яка має місце під час більше ніж 50% статевих актів впродовж як мінімум попередніх 6 місяців. Цей термін також використовується у відповідності з DSM (Діагностичним та статистичним посібником (психічних порушень)) IV для позначення: (1) постійної або періодичної еякуляції з мінімальним статевим стимулюванням перед, під час або невдовзі після проникнення та до того як особа цього бажає, що повинно пояснюватись факторами, які впливають на тривалість фази збудження, такими як вік, новизна статевого партнера або ситуації та недавня частота статевої активності; (2) порушення викликає явно виражене невдоволення або міжособові труднощі; та (3) передчасна еякуляція викликається не виключно безпосередніми ефектами речовини (наприклад, синдромом відміни опіоїдів).

Одним із варіантів втілення цього винаходу є введення швидкодіючого селективного інгібітора реабсорбції серотоніну або його фармацевтично прийнятної солі за потребою перед статевою активністю. Переважний спосіб включає введення швидкодіючого селективного інгібітора реабсорбції серотоніну за потребою безпосередньо перед або за приблизно 12год до статевої активності. Більш переважний спосіб включає введення швидкодіючого селективного інгібітора реабсорбції серотоніну за потребою безпосередньо перед або за приблизно 10год до статевої активності. Більш переважний спосіб включає введення швидкодіючого селективного інгібітора реабсорбції серотоніну за потребою безпосередньо перед або за приблизно 8год до статевої активності. Найпереважніший спосіб включає введення швидкодіючого селективного інгібітора реабсорбції серотоніну за потребою безпосередньо перед або за

приблизно 4 год до статевої активності.

Пересічним фахівцем у цій галузі є добре відомим відповідний часовий інтервал для введення лікарського засобу, який обговорюється у цьому описі, який може залежати від інших терапевтичних композицій, які приймаються пацієнтом. Як приклад, в жодному разі не спрямований на обмеження винаходу, відповідний часовий інтервал може становити від приблизно 1 год до 4 год до потреби у лікуванні, однак не більше ніж один раз на день.

Кількістю дози швидкодіючого селективного інгібітора реабсорбції серотоніну або його фармацевтично прийнятної солі у разі введення за потребою є кількість, придатна для подолання розладу або стану. Кількість буде змінюватись у залежності від стану до лікування та шляху введення. Доза та частота введення дози також буде змінюватись у залежності від віку, маси тіла та реакції конкретного пацієнта. Відповідна величина дози може бути легко визначеною пересічним фахівцем у цій галузі. Взагалі, загальна доза швидкодіючого селективного інгібітора реабсорбції серотоніну або його фармацевтично прийнятної солі для станів, опис яких наведено, становить від приблизно 0,001 мг до приблизно 350 мг, за переважним варіантом від приблизно 0,01 мг до приблизно 200 мг, за більш переважним варіантом від приблизно 0,01 мг до приблизно 120 мг, та за найпереважнішим варіантом від приблизно 1 мг до приблизно 80 мг, із введенням разовою або подібленими дозами, за потребою. Ці дози за переважним варіантом пристосовуються для введення за потребою самим пацієнтом.

Додаткова рекомендація полягає у тому, що пацієнти у віці більше за 65 років, а також пацієнти з порушенням функціонування печінки або нирок спочатку одержують низькі дози, які у подальшому повинні титруватись на основі індивідуальної реакції(-ій) або рівня(-ів) у крові. У деяких випадках, що буде очевидним для фахівців у цій галузі, може виникнути необхідність застосування дозувань, які виходять за вказані межі. Слід також мати на увазі, що лікар-консультант або лікар-куратор будуть знати, як та коли підкоректувати, тимчасово перервати або припинити лікування у залежності від реакції конкретного пацієнта.

Ефективність способу введення лікарського засобу за потребою за цим винаходом може перевірятись різнманітними шляхами. Наприклад, досвідчений фахівець може порівняти терапевтичний ефект у разі введення або без введення дапоксетину або його фармацевтично прийнятної солі за потребою (у межах часового графіку, сумісного з фармакокінетикою дапоксетину). До придатних ефектів для порівняння належить, наприклад, визначення латентності з початку статевої активності до моменту еякуляції із хронометром, визначення кількості тазових поштовхів, пов'язаних зі статевим актом, підрахунок кількості еякуляцій, які мали місце до проникнення або постановка запитання або ряду запитань, на які повинен відповісти пацієнт.

Ефективність способу введення дапоксетину або його фармацевтично прийнятної солі за потребою може визначатись, наприклад, таким чи-

ном. Тестування людей *in vivo* може здійснюватись за допомогою подвійного сліпого рандомізованого дослідження безпечності та ефективності з контролюванням за допомогою плацебо на 2-15 ділянках. Для одержання 128 суб'єктів, придатних для оцінки, приблизно 168 суб'єктів довільно розподіляються на групи для одного-чотирьох способів лікування: плацебо, дапоксетин у дозі 20 мг або 40 мг. Дослідження може включати відбірковий візит, вступний період тривалістю 4 тижні або менше, впродовж якого кількість спроб здійснення статевого акту повинна становити як мінімум 4 рази, та період лікування тривалістю 4 тижні або менше, впродовж якого кількість спроб здійснення статевого акту повинна становити як мінімум 4 рази. Суб'єктами повинні бути здорові чоловіки у віці як мінімум 18 років із діагнозом передчасної еякуляції.

Суб'єкти повинні одержати інструкцію щодо прийняття експериментального лікарського засобу (одна доза дорівнює 2 таблеткам плацебо, 10 мг або 20 мг дапоксетину) за 1-3 год до передбачуваної статевої активності. Експериментальний лікарський засіб повинен прийматись не більше 1 разу на день. Суб'єкти під час зарахування до експериментальних груп повинні підрозділятись у співвідношенні 1:1:1 для плацебо та двох доз дапоксетину. Ефективність дапоксетину або його фармацевтично прийнятної солі може оцінюватись шляхом порівняння еякуляційної латентності, зареєстрованої партнером за допомогою хронометра та зареєстрованої у журналі реєстрації подій.

Перевага способу введення дапоксетину або його фармацевтично прийнятної солі за потребою, яка сприймається пацієнтом, може визначатись, наприклад, шляхом постановки питань про загальне задоволення, наприклад:

"Який з наведених далі варіантів ви б обрали для відповіді на наведене далі твердження:

Завдяки новій пляшці лікарського засобу, яку я одержав під час мого попереднього візиту, проблема передчасної еякуляції:

- _____ набагато поліпшилась
- _____ поліпшилась
- _____ дещо поліпшилась
- _____ залишилась без змін
- _____ дещо погіршилась
- _____ погіршилась
- _____ набагато погіршилась".

На додаток до цього, перевага способу введення дапоксетину або його фармацевтично прийнятної солі за потребою, яка сприймається пацієнтом, може визначатись, наприклад, за допомогою такого психометричного засобу визначення якості життя, як анкета для пацієнта, який страждає на передчасну еякуляцію (PEQ).

Суб'єктами повинні бути здорові чоловіки у віці як мінімум 18 років із діагнозом передчасної еякуляції за визначенням DSM IV. Суб'єкти, які відповідають відбірковим критеріям, повинні надати історію хвороби та піддатись психостатевому та фізичному обстеженню під час відбору. Ефективність дапоксетину або його фармацевтично прийнятної солі може оцінюватись шляхом порівняння еякуляційної латентності, зареєстрованої партнером за допомогою хронометра та зареєстрованої у

журналі реєстрації подій. Безпечність може оцінюватися шляхом клінічних лабораторних аналізів, за показниками життєво важливих функцій та за повідомленнями про негативний досвід, зібраними впродовж дослідження. Фізичне обстеження, яке включає рентгенограму та електрокардіограму, може здійснюватись під час останнього візиту.

Кожен суб'єкт повинен задовольняти наведеним далі критеріям: передчасна еякуляція за визначенням DSM IV або інтравагінальна еякуляційна латентність, яка перевищує 2хв, що мала місце під час більше 50% статевих актів впродовж попередніх як мінімум 6 місяців, за реєстрацією як суб'єкта, так і партнера/дружини. Критерії передчасної еякуляції повинні бути такими: (1) постійна або періодична еякуляція з мінімальним статевим стимулюванням перед, під час або невдовзі після проникнення та до того як особа цього бажає. Лікар-консультант повинен зважати на фактори, які впливають на тривалість фази збудження, такі як вік, новизна статевого партнера або ситуації та недавня частота статевої активності; (2) порушення викликає явно виражене невдоволення або міжособові труднощі; та (3) передчасна еякуляція викликається не виключно безпосередніми ефектами речовини (наприклад, синдромом відміни опіоїдів). Суб'єктами у цьому дослідженні повинні бути гетеросексуальні чоловіки у віці як мінімум 18 років, які знаходяться у стабільних, моногамних статевих відносинах впродовж як мінімум 6 місяців. Суб'єкт та Партнер/Дружина повинні обидва дати свою згоду на спробу здійснення як мінімум 4 вагінальних статевих актів між 1 візитом та 2 візитом (тривалість часового періоду між якими повинна бути не довшою за 4 тижні) та 4 вагінальних статевих актів між 2 візитом та 3 візитом, між 3 візитом та 4 візитом, та 4 візитом і 5 візитом (жоден із періодів часу між візитами не повинен перевищувати 4 тижнів). Суб'єкт та Партнер повинні бути здатними до розуміння та згоджуватись із протоколом; обидва повинні розуміти та підписати

документ зі згодою на основі одержаної інформації. У разі, якщо Партнер/Жінка мають дітородний потенціал (тобто не знаходяться у постклімактеричному періоді або не є хірургічно стерильними) і Суб'єкт не є стерильним, Суб'єкт та/або Партнер повинні вдаватись до прийнятих форм регулювання народжуваності (презерватив, пероральні протизачаткові засоби). Суб'єкт та Партнер повинні дійти згоди щодо використання однакової форми регулювання народжуваності впродовж здійснення дослідження. Суб'єкти, які підпадають під будь-який із наведених далі критеріїв, повинні виключатись із дослідження: будь-які клінічно значущі патології, історія або наявність серцевої або судинної хвороби, гіпертензія, хвороба печінки, нирок, легень, неврологічні або ендокринологічні захворювання, електрокардіограма з суттєвим відхиленням від норми під час обстеження, історія зловживання алкогольними напоями/лікарськими засобами впродовж попередніх 6 місяців; вживання у середньому більше 2 доз спиртного напою впродовж дня, наявність суттєвого психічного розладу (наприклад, шизофренія, депресія), одночасна наявність еректильної дисфункції, уретриту, хронічного простатиту, хірургічного втручання на ділянці таза або травми/пошкодження спинного мозку, позитивні результати перевірки на поверхневий антиген гепатиту В (HB sAg), вірус гепатиту С або вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), якщо він має відому гіперчутливість до дапоксетину або інших селективних інгібіторів реабсорбції серотоніну, одержував будь-які експериментальні лікарські засоби впродовж 30 попередніх днів, не бажає або є нездатним до повної взаємодії з дослідником, приймає гіпотензивні лікарські засоби, гуанетидин або резерпін, має симптоми будь-якого медичного стану, який може впливати на передчасну еякуляцію, наприклад, Суб'єкт приймає будь-який з лікарських засобів, які наведені у Таблиці 1, впродовж визначеного періоду виведення з організму.

Таблиця 1

Лікарські засоби

Лікарський засіб/Лікування	Період виведення з організму
Протикашльові/протизастудні лікарські засоби, які відпускаються без рецепта	7 днів
Антиепілептичні засоби (наприклад, фенітоїн (phenytoin))	30 днів
Спазмолітичні засоби (наприклад, проциклідин (procyclidine))	30 днів
Барбітурати (наприклад, фенобарбітал (phenobarbital))	30 днів
Циметидин (cimetidine)	30 днів
Інші експериментальні лікарські засоби	30 днів
Дієтичні лікарські засоби або лікування за допомогою засобів, які відпускаються за рецептом або без рецепту	30 днів
Седативні антигістамінні препарати	30 днів
Варфариноподібні (warfarin) сполуки (наприклад, кумадин (coumadin))	30 днів
Літій	30 днів
Селективні інгібітори реабсорбції серотоніну (наприклад, ZOLOFT, PAXIL, PROZAC)	30 днів
Трициклічні антидепресанти (наприклад, коксефен (coxefen), норттриптілен (nortriptylene), амітриптілін (amitriptyline))	30 днів
Інгібітори моноаміноксидаз (нарділ (nardil), памат (pamate) тощо)	30 днів
Гіпотензивні лікарські засоби: α -блокатори; клонідин (clonidine); α -метил ДОФА або В-блокатори	30 днів

Суб'єкти під час зарахування до експериментальних груп повинні підрозділятися у співвідношенні 1:1:1 для плацебо та двох доз дапоксетину. Як дослідник, так і Суб'єкт не повинні знати про призначення експериментального лікарського засобу.

Показники життєво важливих функцій включають тиск крові, частоту серцевих скорочень, частоту дихання та температуру тіла. Ці показники повинні визначатись під час обстеження та візитів 2, 3, 4 та 5. Показники тиску крові та частоти дихання повинні визначатись у Суб'єкта у положенні лежачи та сидячи. Температура тіла (перорально, у градусах за Фаренгейтом) може визначатись як частина кожного набору визначень показників життєво важливих функцій, які були згадані перед тим. Лабораторні дослідження стандартних аналізів можуть здійснюватись під час обстеження та впродовж візитів 2, 3, 4 та 5. Пацієнти повинні одержати журнали реєстрації подій та хронометри під час візиту 1 для реєстрації часу прийняття експериментального лікарського засобу, спроби здійснення статевого акту та еякуляційної латентності, який визначається як період часу від введення до еякуляції. Пацієнт та партнер можуть реєструвати кожну подію у журналі реєстрації подій. Анкети слід видавати під час візитів 1, 2, 3, 4 та 5 за місцем проведення досліджень.

Суб'єкти можуть одержати 6 доз експериментального лікарського засобу (тобто 12 капсул) під час візиту 2. Суб'єкти повинні самостійно ввести експериментальний лікарський засіб за 1-3 год до передбачуваної статевої активності. Зазначений експериментальний лікарський засіб повинен прийматись не більше одного разу на день. Введення терапевтичної дози повинно реєструватись Суб'єктом у журналі реєстрації подій. Інформація щодо введення терапевтичної дози у журналі реєстрації подій Суб'єкта може порівнюватись із кількістю лікарського засобу, яка залишилась на момент візиту 3.

Суб'єкт не може приймати жодного лікарського засобу з числа тих, які вказані у таблиці розділу Критерії виключення у межах обумовленого періоду виведення з організму. Суб'єкти не повинні приймати нових лікарських засобів (тобто лікарських засобів, прийняття яких розпочинається у межах 30 днів перед початком дослідження або у будь-який момент впродовж дослідження) або припиняти прийняття будь-яких лікарських засобів впродовж здійснення цього дослідження. Застосування будь-яких лікарських засобів (засобів, які відпускаються без рецепту, за рецептом та фітотерапевтичних) може реєструватись на

сторінці бланку історії хвороби, яка призначена для реєстрації лікарських засобів, які приймаються одночасно з експериментальним лікарським засобом.

Порівняння можуть робитись між абсолютними значеннями для груп, які одержують плацебо, та кожною із груп, які одержують дапоксетин.

Від Суб'єктів впродовж вступного періоду може вимагатись як мінімум 4 спроби здійснення статевого акту впродовж максимального періоду часу, тривалістю 4 тижні. Після 4 спроб здійснення статевого акту суб'єкти повинні повернутись для візиту 2. Журнали реєстрації подій повинні бути зібраними, загальне задоволення суб'єкта/партнера зареєстроване та анкети для визначення якості життя видані. Суб'єкти повинні бути довільно розподілені до однієї з 18 схем прийняття плацебо або дапоксетину (20мг або 40мг за потребою). Після 4-6 спроб здійснення статевого акту впродовж максимального часового періоду тривалістю 4 тижні суб'єкт повинен повернутись для візиту 3. Журнали реєстрації подій повинні бути зібраними, загальне задоволення суб'єкта/партнера зареєстроване та анкети для визначення якості життя видані. Після цього слід видати наступну дозу плацебо або дапоксетину. Після 4-6 спроб здійснення статевого акту впродовж максимального часового періоду тривалістю 4 тижні суб'єкт повинен повернутись для візиту 4. Ця схема може повторюватись доти, доки пацієнт не одержить плацебо або обидві дози дапоксетину.

Показники "еякуляційної латентності" та "кількості тазових поштовхів до еякуляції" повинні реєструватись як середнє значення для 4-6 випадків, зареєстрованих у журналах реєстрації випадків для періоду лікування. Суб'єкти, які еякулювали до введення, повинні проставити нуль як для "еякуляційної латентності", так і для "кількості тазових поштовхів до еякуляції". "Показники задоволення (у балах) для Суб'єкта та Партнера (загальне враження)" та "Анкети еякуляційної (або статевої) якості життя Суб'єкта та Партнера" для кожного періоду лікування повинні ґрунтуватись на оцінках у балах, зібраних під час відповідного візиту безпосередньо після кожного періоду лікування.

Можна одержати капсули або таблетки, до складу яких входить плацебо, 10мг або 20мг дапоксетину. Дві капсули або дві таблетки повинні прийматись Суб'єктом за 1-3 год до передбачуваної статевої активності. Інші пероральні лікарські форми, придатні для цього винаходу, наведені у Таблицях 2, 3, 4, 5, 6 та 7.

Таблиця 2

Пероральна лікарська форма

Компонент	5мг капсула	10мг капсула	20мг капсула
Дапоксетин	5,0	10,0	20,0
Мікрокристалічна целюлоза	90,0	90,0	90,0
Попередньо клейстеризований крохмаль	100,3	97,8	82,8
Кроскармелоза	7,0	7,0	7,0
Стеарат магнію	0,2	0,2	0,2

Активний інгредієнт (наприклад, дапоксетин або його фармацевтично прийнятна сіль) може просіюватись та змішуватись із наповнювачами, які наведені у таблиці. Одержана суміш може засипатись до твердих желатинових капсул відповідного розміру, які складаються із двох частин, за допомогою відповідного обладнання та

способів, добре відомих у цій галузі. Дивись Remington's Pharmaceutical Sciences, 16 або 18 видання; обидва включені у повному обсязі до цього опису як посилання. Інші дози можна одержати шляхом змінювання насипної маси та, у разі необхідності, змінювання розміру капсули на відповідний.

Таблиця 3

Стандартні дозовані лікарські форми у вигляді пресованих таблеток

Компонент	2,5мг таблетка	5,0мг таблетка	20мг таблетка
Дапоксетин	2,5	5,0	20,0
Мікрокристалічна целюлоза	90,0	90,0	90,0
Попередньо клейстеризований крохмаль	100,3	97,8	82,8
Кроскармелоза	7,0	7,0	7,0
Стеарат магнію	0,2	0,2	0,2

Активний інгредієнт (наприклад, дапоксетин або його фармацевтично прийнятна сіль) може просіюватись через відповідне сито та змішуватись із наповнювачами до одержання однорідної суміші. Суха суміш може просіюватись та змішуватись зі стеаратом магнію. Після цього одержу-

на порошкоподібна суміш може пресуватись з одержанням таблеток необхідної форми та розміру. Таблетки з іншим вмістом активної речовини можна одержати шляхом змінювання співвідношення активного інгредієнта та наповнювача(-ів) або модифікуванням маси таблетки.

Таблиця 4

Таблетки

Рецепт	Кількість на таблетку у мг		
	A	B	C
Активний інгредієнт: Дапоксетин	5,0	10,0	25,0
Лактоза, Фармакопея Великобританії	62,0	107,0	137,0
Крохмаль, Фармакопея Великобританії	20,0	20,0	25,0
Мікрокристалічна целюлоза	10,0	10,0	10,0
Гідрогенізована рослинна олія	1,5	1,5	1,5
Полівінілпіролідинон	1,5	1,5	1,5
Маса до пресування	100,0	150,0	200,0

Активний інгредієнт (наприклад, дапоксетин або його фармацевтично прийнятна сіль) може просіюватись через відповідне сито та змішуватись із лактозою до одержання однорідної суміші. Додають відповідний об'єм води і порошки гранулюють. Після висушування гранули просівають та

змішують із залишком наповнювачів. Після цього одержані гранули пресують у таблетки бажаної форми. Таблетки з іншим вмістом активної речовини можна одержати шляхом змінювання співвідношення активного інгредієнта та наповнювача(-ів) або маси до пресування.

Таблиця 5

Таблетки

Рецепт	Кількість на таблетку у мг		
	A	B	C
Активний інгредієнт: Дапоксетин	5,0	10,0	25,0
Лактоза, Фармакопея Великобританії	48,5	93,5	83,5
Крохмаль, Фармакопея Великобританії	30,0	30,0	60,0
Попередньо клейстеризований кукурудзяний крохмаль, Фармакопея Великобританії	15,0	15,0	15,0
Стеарат магнію, Фармакопея Великобританії	1,5	1,5	1,5
Маса до пресування	100,0	150,0	185,0

Активний інгредієнт (наприклад, дапоксетин або його фармацевтично прийнята сіль) може просіюватись через відповідне сито та змішуватись із лактозою, крохмалем та попередньо клейстеризованим кукурудзяним крохмалем до одержання однорідної суміші. Додають відповідний об'єм води і порошки гранулюють. Після висушу-

вання гранули просівають та змішують із залишком наповнювачів. Після цього одержані гранули пресують у таблетки бажаної форми. Таблетки з іншим вмістом активної речовини можна одержати шляхом змінювання співвідношення активного інгредієнта та наповнювача(-ів) або маси до пресування.

Таблиця 6

Таблетки

Рецепт	Кількість на таблетку у мг		
	A	B	C
Активний інгредієнт: (R)-(-)-N,N-диметил-1-феніл-3-(1-нафталенілокси)-пропанамін	5,0	10,0	25,0
Лактоза, Фармакопея Великобританії	48,5	43,5	78,5
Крохмаль, Фармакопея Великобританії	30,0	30,0	30,0
Попередньо клейстеризований кукурудзяний крохмаль, Фармакопея Великобританії	15,0	15,0	15,0
Стеарат магнію, Фармакопея Великобританії	1,5	1,5	1,5
Маса до пресування	100,0	100,0	150,0

Активний інгредієнт, (R)-(-)-N,N-диметил-1-феніл-3-(1-нафталенілокси)-пропанамін, може просіюватись через відповідне сито та змішуватись із лактозою, крохмалем та попередньо клейстеризованим кукурудзяним крохмалем до одержання однорідної суміші. Додають відповідний об'єм води і порошки гранулюють. Після висушу-

вання гранули просівають та змішують із залишком наповнювачів. Після цього одержані гранули пресують у таблетки бажаної форми. Таблетки з іншим вмістом активної речовини можна одержати шляхом змінювання співвідношення активного інгредієнта та наповнювача(-ів) або маси до пресування.

Таблиця 7

Склад капсул плацебо, 10мг дапоксетинових, 20мг дапоксетинових та 30мг дапоксетинових капсул

Інгредієнт	Плацебо	1мг капсула	20мг капсула	30мг капсула
Дапоксетину гідрохлорид (мг)	NA	11,351 j	22,702	34,053
Крохмаль, попередньо клейстеризований, доповнення до американської Фармакопеї (Крохмаль 1500) (мг)	223,31	211,959	200,608	189,257
Диметикон (dimethicone), доповнення до американської Фармакопеї (мг) (медична рідина Dow Corning 360, 350cSt (0,035м ² ·с ⁻¹))	1,69	1,69	1,69	1,69
Загальна насипна маса на капсулу (мг)	225	225	225	225

* Кількість дапоксетину гідрохлорид є еквівалентною відповідному вмісту вільної основи діючих речовин (10мг, 20мг та 30мг), дапоксетину

У таблиці 7 наведено додатковий рецепт для капсул плацебо та 10мг, 20мг та 30мг капсул да-

поксетину. Дапоксетину гідрохлорид змішують із наповнювачами, які були наведені у таблиці 7 за

умов та способами, добре відомими пересічному фахівцю у цій галузі. Після цього суміш засипають до твердих желатинових капсул відповідного розміру за допомогою відповідного обладнання та способами, добре відомими у цій галузі.

Дослідник може давати Суб'єкту 12 капсул експериментального лікарського засобу під час кожного візиту, починаючи з візиту 2 та закінчуючи візитом 4. Дванадцять капсул повинні бути достатньою кількістю для досягнення мети: 4 спроби статевого акту (8 капсул) плюс 2 заплановані, але невдалі спроби (4 "додаткові" капсули). Під час кожного наступного візиту Суб'єкт повинен повернути невикористаний експериментальний медичний засіб із попереднього періоду лікування і одержати 12 наступних капсул (які вміщують іншу дозу, порівняно з попередніми періодами експерименту) експериментального лікарського засобу. Суб'єкту дозволяється максимум одна доза (дві капсули) на день. Введення лікарського засобу повинно реєструватись Суб'єктом у його журналі реєстрації подій. Дослідник повинен вести реєстраційні записи (інвентарний та обліку видачі) усіх експериментальних виробів впродовж дослідження та порівнювати кількість експериментального лікарського засобу, яку було повернуто під час візитів, із кількістю лікарського засобу, яку було зареєстровано як введену, у журналі реєстрації подій Суб'єкта. Будь-які невикористані експериментальні вироби повинні бути повернутими організатору після закінчення дослідження.

Після завершення першого періоду лікування пацієнт може переводитись на іншу дозу експериментального лікарського засобу (плацебо, 20мг або 40мг дапоксетину). Після завершення другого періоду лікування пацієнт може переводитись на кінцеву дозу експериментального лікарського засобу (плацебо, 20мг або 40мг дапоксетину).

Для забезпечення ссавця ефективною дозою дапоксетину відповідно до способів за цим винаходом може застосовуватись будь-який придатний шлях введення. Вдаватись можна, наприклад, до пероральної, ректальної, парентеральної, наскірної, черезшкірної, підшкірної, внутрішньом'язової, інтраназальної, сублінгвальної, трансбукальної, інтрадуральної, внутрішньоочної, інтратрахеальної або назальної інгаляційної та інших форм введення. Перевага, взагалі, надається пероральному введенню завдяки легкості введення, особливо у разі, коли ссавцем здійснюється самолікування.

Термін "експериментальний лікарський засіб", який використано у цьому описі, означає дозу плацебо, 20мг дозу дапоксетину або 40мг дозу дапоксетину.

Результати проміжного аналізу рандомізованої подвійної сліпої трифакторної перехресної оцінки двох доз дапоксетину (20мг та 40мг) для лікування передчасної еякуляції (у подальшому позначається як "ПЕ") за потребою розкрито у таблицях 8а та 8б. Кожному пацієнту призначено 4-6 введень кожної з 3 експериментальних доз у довільному порядку впродовж 3 періодів, тривалість кожного з яких становить не більше за 4 тижні. До проміжного аналізу даних вдавались

після завершення першого періоду лікування.

Дослідженням було охоплено 155 чоловіків віком від 19 років до 60 років, які мали передчасну еякуляцію за визначенням DSM IV. Усі пацієнти мали стабільний моногамний статевий зв'язок тривалістю як мінімум 6 місяців та історію інтравагінальної еякуляційної латентності (у подальшому позначається як "ЕЛ"), яка була меншою за 2хв у більш, ніж половині їх статевих актів. Критеріями для виключення була історія суттєвої серцево-судинної хвороби або психічного розладу, неконтрольована гіпертензія, еректильна дисфункція та зловживання наркотичними речовинами.

Під час вступного періоду (максимальна тривалість 4 тижні) пацієнтів прохали реєструвати еякуляційну латентність як мінімум 4 рази. Латентність визначається як проміжок часу, визначений партнером пацієнта за допомогою хронометра, від вагінального введення до еякуляції. Після закінчення вступного періоду пацієнтів довільно розподіляли до груп, які одержували 20мг дапоксетину, 40мг дапоксетину або плацебо. Експериментальний лікарський засіб повинен був прийматись усередину за 1-3 год до запланованого статевого акту. Час приймання експериментального лікарського засобу та час здійснення статевого акту реєструвались у журналі реєстрації подій. Пацієнти одержали інструкцію зробити як мінімум 4 спроби здійснення статевого акту впродовж 4-тижневого періоду лікування; вони одержали достатню кількість лікарського засобу для 6 спроб здійснення статевого акту. Результати кожної спроби (успішне введення статевого члену та еякуляційна латентність) реєструвались у журналі реєстрації подій з ініціалами пацієнта та його партнера. Пацієнти повертались до експериментальної клініки для контрольного візиту після завершення 4-6 спроб здійснення статевого акту. Під час візитів 4, 5 та 6 пацієнтів прохали відповісти на питання про загальне задоволення та заповнити PEQ.

3-посеред 155 довільно розподілених пацієнтів, 145 завершили період лікування. 54 пацієнти були довільно призначені до групи, яка одержувала плацебо, у той час як відповідно 56 та 45 пацієнтів одержували відповідно 20мг або 40мг дапоксетину. Незважаючи на те, що пацієнтам довільно призначали послідовності лікування (групами по 6), нерівномірність довільного розподілу пацієнтів до кожної групи було обумовлено довільним пізнішим розподілом призначення введення 40мг дози у зазначених групах. Загальна кількість пацієнтів у групах, призначених для лікування, становила 143 чоловіки, кожен з яких мав вихідні та контрольні дані для аналізів. Аналіз еякуляційної латентності здійснювали на 138 пацієнтах, які мали дані вихідної латентності та латентності як мінімум однієї події після введення лікарського засобу. Відсоток пацієнтів із даними, достатніми для включення до аналізу еякуляційної латентності у групі, яка одержувала 40мг дозу, був меншим, аніж у будь-якій із 2 інших груп. Ця різниця може пояснюватись меншим розміром групи, яка одержувала 40мг дозу, завдяки чому кожний пацієнт представляв більший відсоток

цілого, аніж наслідком введеної дози.

Пацієнти усіх трьох груп робили у середньому 4,4 спроби здійснення статевого акту після приймання експериментального лікарського засобу. Середня еякуляційна латентність на вихідному рівні (середнє значення усіх випадків зареєстрованої еякуляційної латентності впродовж 4-тижневого вступного періоду) була на 18с довшою у групі, яка одержувала плацебо, аніж у будь-якій із груп, які одержували дапоксетин. Пацієнтом, придатним для оцінки еякуляційної латентності, був пацієнт, який мав як вихідні, так і

контрольні значення еякуляційної латентності. Вартим уваги є те, що 22,5%, 16,0% та 13,5% пацієнтів, придатних для оцінки еякуляційної латентності у групах, які одержували плацебо, 20мг дапоксетину та 40мг дапоксетину, відповідно, мали середню вихідну еякуляційну латентність, яка перевищувала 2хв, причому деякі зареєстровані середні значення дорівнювали 7хв.

У Таблицях 8а та 8б в узагальненому вигляді наведено дані щодо вихідної та контрольної еякуляційної латентності у хвилинах, відповідно.

Таблиця 8а

Вихідна - 4-6 спроб здійснення статевого акту впродовж вступного періоду

	Плацебо	Дапоксетин 20мг	Дапоксетин 40мг	Дапоксетин 20мг та 40мг
N	51 пацієнт	50 пацієнтів	37 пацієнтів	87 пацієнтів
Середнє значення±середнє квадратичне відхилення (хвилини)	1,6±1,09	1,3±0,91	1,3±1,24	1,3±1,06
Діапазон (хвилини)	0,2-5,6	0,1-4,2	0,0-7,0	0-7,0

Таблиця 8б

Контрольна - 4-6 спроб здійснення статевого акту впродовж періоду лікування

	Плацебо	Дапоксетин 20мг	Дапоксетин 40мг	Дапоксетин 20мг та 40мг
N	51 пацієнт	50 пацієнтів	37 пацієнтів	87 пацієнтів
Середнє значення±середнє квадратичне відхилення (хвилини)	2,0±1,48	2,3±2,26	2,3±2,19	2,3±2,22
Значення, обчислені за методом найменших квадратів (хвилини)	1,74	2,41	2,52	NA
Діапазон (хвилини)	0,2-7,6	0,1-11,4	0,0-9,8	0,0-11,4
Значення P у зіставленні із плацебо	NA	0,0340	0,0228	0,0103

* NA означає "не застосовувалось"

** LS означає "значення, обчислене за методом найменших квадратів" і представляє собою середнє значення з узгодженням у відношенні різниць вихідної латентності та розміру зразків.

Як наведено в узагальненому вигляді у представлений вище таблиці 8б, середнє значення еякуляційної латентності для усіх випадків статевого акту, які відбулись після прийняття усередину дапоксетину, збільшилось на одну хвилину у обох групах, які піддавались лікуванню дапоксетином (20мг та 40мг), у той час як еякуляційна латентність у групі, яка одержувала плацебо, збільшилася лише на 24с Після узгодження даних у відношенні розміру зразків та вихідних різниць між групами, які піддавались лікуванню, середні значення, обчислені за методом найменших квадратів становлять 1,74хв для групи, яка одержувала плацебо, 2,41хв для групи, яка піддавалась лікуванню дапоксетином у дозі 20мг та 2,52хв для групи, яка піддавалась лікуванню дапоксетином у дозі 40мг. Відсоток пацієнтів, у яких збільшення еякуляційної латентності становило як мінімум 1хв, був більшим у групах, які одержували 20мг (22%) та 40мг (24%) дапоксетину, аніж у групі, яка одержувала плацебо (14%).

З наведеного опису фахівцям у цій галузі бу-

де очевидною можливість різних модифікацій винаходу у доповнення до тих, які було продемонстровано та опис яких було наведено. Такі модифікації також розглядаються як такі, що підпадають під обсяг формули винаходу, яка додається. До розкриття винаходу, яке було наведено перед тим, включено усю інформацію, яка, як гадають, є вкрай необхідною для надання фахівцям у цій галузі можливості практичного здійснення винаходу, який заявлено. Патенти або публікації, на які робились посилання, можуть надати додаткову корисну інформацію і, таким чином, ці матеріали включено до цього опису у повному обсязі як посилання.

Результати підсумкового аналізу рандомізованої подвійної сліпої трифакторної перехресної оцінки двох доз дапоксетину (20мг та 40мг) для лікування передчасної еякуляції за потребою розкрито у наведених далі таблицях. До підсумкового аналізу даних вдавались після завершення усіх 3 періодів лікування.

Таблиця 9

Еякуляційна латентність у хвилинах для усіх пацієнтів

	Плацебо (Середні значення, обчислені за методом найменших квадратів)	Дапоксетин 20мг (Середні значення, обчислені за методом найменших квадратів)	Дапоксетин 40мг (Середні значення, обчислені за методом найменших квадратів)
Еякуляційна латентність (хвилини)	2,26	2,78	3,19
Значення р у зіставленні із плацебо для еякуляційної латентності		0,0470	0,0004
Зміни латентності (хвилини)	0,92	1,43	1,86
Значення р у зіставленні із плацебо для змін латентності		0,0524	0,0004

Таблиця 10a

Еякуляційна латентність для пацієнтів із вихідним рівнем, меншим за 1хв

	Плацебо (Середні значення, обчислені за методом найменших квадратів)	Дапоксетин 20мг (Середні значення, обчислені за методом найменших квадратів)	Дапоксетин 40мг (Середні значення, обчислені за методом найменших квадратів)
Еякуляційна латентність (хвилини)	1,1	1,2	1,7
Значення р у зіставленні із плацебо для еякуляційної латентності			0,009
Зміни латентності (хвилини)	0,5	0,6	1,3
Значення р у зіставленні із плацебо для змін латентності			0,008

Таблиця 10b

Загальне задоволення для пацієнтів із вихідним рівнем, меншим за 1хв

	Плацебо	Дапоксетин 20мг	Дапоксетин 40мг	Значення р
Краще/Набагато краще	4%	13%	24%	<0,001
≥Дещо краще	16%	38%	46%	<0,001

Таблиця 11a

Еякуляційна латентність для пацієнтів із вихідним рівнем, меншим за 2хв

	Плацебо (Середні значення, обчислені за методом найменших квадратів)	Дапоксетин 20мг (Середні значення, обчислені за методом найменших квадратів)	Дапоксетин 40мг (Середні значення, обчислені за методом найменших квадратів)
Еякуляційна латентність (хвилини)	1,7	2,4	2,5
Значення р у зіставленні із плацебо для еякуляційної латентності			0,003
Зміни латентності (хвилини)	0,8	1,4	1,5
Значення р у зіставленні із плацебо для змін латентності			0,003

Таблиця 11b

Загальне задоволення для пацієнтів із вихідним рівнем, меншим за 2хв

	Плацебо	Дапоксетин 20мг	Дапоксетин 40мг	Значення р
Краще/Набагато краще	7%	23%	29%	<0,001
≥Дещо краще	28%	50%	50%	<0,001

Таблиця 12 свідчить про те, що дапоксетин може ефективно та неочікувано лікувати перед-

часну еякуляцію з першої дози, яку було введено пацієнту. Таким чином, у разі лікування передча-

37

75580

38

сної еякуляції дапоксетином, за умови забезпечення ефективного введення дози лікарського

засобу за потребою, відповідає необхідності у вступному періоді.

Таблиця 12

Еякуляційна латентність, зареєстрована після введення однієї дози

	Плацебо (Середні значення, обчислені за методом найменших квадратів)	Дапоксетин 20мг (Середні значення, обчислені за методом найменших квадратів)	Дапоксетин 40мг (Середні значення, обчислені за методом найменших квадратів)
Еякуляційна латентність (хвилини)	1,54±0,24	2,37±0,24	1,98±0,27
Значення р у зіставленні із плацебо для еякуляційної латентності		0,015	0,219

значення р для комбінованих доз дапоксетину у зіставленні із плацебо=0,038

Таблиця 13а

Еякуляційна латентність для "тяжких" пацієнтів

	Вихідний рівень	Плацебо (Середні значення, обчислені за методом найменших квадратів)	Дапоксетин 20мг (Середні значення, обчислені за методом найменших квадратів)	Дапоксетин 40мг (Середні значення, обчислені за методом найменших квадратів)
Еякуляційна латентність (хвилини)	1,23	2,10	2,60	3,09
Значення р, плацебо у зіставленні з 40мг				<0,0028
Зміни латентності (хвилини)		0,92	1,42	1,93
Значення р, плацебо у зіставленні з 40 мг				<0,0026

Таблиця 13b

Загальне задоволення для "тяжких" пацієнтів

	Плацебо	Дапоксетин 20мг	Дапоксетин 40мг	Значення р
Краще/Набагато краще	7,3%	17,2%	25,5%	<0,0001
≥Дещо краще	31,0%	48,5%	54,1%	<0,0001

Таблиця 14а

Еякуляційна латентність для "помірних" пацієнтів

	Вихідний рівень	Плацебо (Середні значення, обчислені за методом найменших квадратів)	Дапоксетин 20мг (Середні значення, обчислені за методом найменших квадратів)	Дапоксетин 40мг (Середні значення, обчислені за методом найменших квадратів)
Еякуляційна латентність (хвилини)	1,68	2,10	2,64	2,93
Значення р, плацебо у зіставленні з 40мг				<0,0405
Зміни латентності (хвилини)		0,45	0,94	1,27
Значення р, плацебо у зіставленні з 40мг				<0,0516

Таблиця 14b

Загальне задоволення для "помірних" пацієнтів

	Плацебо	Дапоксетин 20мг	Дапоксетин 40мг	Значення р
Краще/Набагато краще	13,4%	34,4%	50%	<0,0076
≥Дещо краще	30,1%	51,6%	66,7%	<0,0076

Таблиця 15а

Еякуляційна латентність для пацієнтів із вихідним рівнем ≥ 2 хв

	Вихідний рівень	Плацебо (Середні значення, обчислені за методом найменших квадратів)	Дапоксетин 40мг (Середні значення, обчислені за методом найменших квадратів)
Еякуляційна латентність (хвилини)	3,19	5,24	6,59
Значення р, плацебо у зіставленні з 40мг			0,18
Зміни латентності (хвилини)		2,12	3,43
Значення р, плацебо у зіставленні з 40мг			0,19

Таблиця 15b

Загальне задоволення для пацієнтів із вихідним рівнем ≥ 2 хв

	Плацебо	Дапоксетин 40мг	Значення р
Краще/Набагато краще	13%	39,1%	0,09
\geq Дещо краще	43,4%	65,2%	0,09

Таблиця 16а

Еякуляційна латентність для пацієнтів із вихідним рівнем ≥ 1 хв

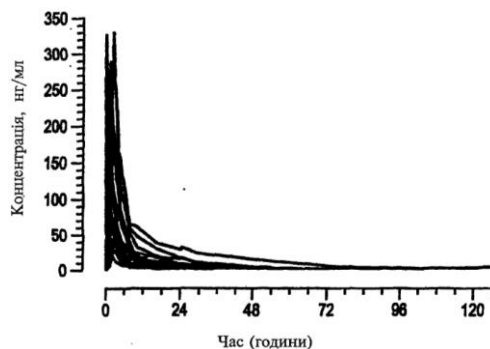
	Вихідний рівень	Плацебо (Середні значення, обчислені за методом найменших квадратів)	Дапоксетин 40мг (Середні значення, обчислені за методом найменших квадратів)
Еякуляційна латентність (хвилини)	1,90	3,16	4,24
Значення р, плацебо у зіставленні з 40мг			0,01
Зміни латентності (хвилини)		1,32	2,40
Значення р, плацебо у зіставленні з 40мг			0,01

Таблиця 16b

Загальне задоволення для пацієнтів із вихідним рівнем ≥ 1 хв

	Плацебо	Дапоксетин 40мг	Значення р
Краще/Набагато краще	11,7%	36,4%	$<0,001$
\geq Дещо краще	40,6%	65,0%	$<0,001$

ФІГ. 1



ФІГ. 2

