

Винахід відноситься до поліпшених рецептур для введення судинорозширювальних агентів у кровообіг людини з метою модуляції статевої реакції за потребою.

Статева реакція як чоловіків, так і жінок, є результатом складних взаємодіючих психологічних, гормональних і інших фізіологічних впливів. Однією з важливих особливостей сексуальної реакції як чоловіків, так і жінок, є ерекція, яка являє собою результат взаємодії периферійної нервової, ендокринної систем та системи кровообігу.

Відсутність ерекційної реакції, найбільш звичайну у чоловіків, називають імпотенцією. Імпотенція це неспроможність чоловіка викликати або підтримувати ерекцію пенісу, достатню для введення у піхву і здійснення статевого акту. Були зроблені численні спроби лікувати імпотенцію, включаючи використання зовнішніх або внутрішніх імплантованих протезів (Див., наприклад, патент США 5 065 744). У спробах лікування імпотенції використовувались численні ліки і способи їх введення. Наприклад, у патенті США 3 943 246 запропоновано лікування імпотенції у чоловіків шляхом перорального або трансбукального введення щоденних доз (300-1500 міжнародних одиниць (МО)) окситоцину або кількох доз (150-250 МО) на день дезамінокситоцину. У цьому документі стверджується, що трансбукальний прийом 100 МО тричі на день протягом 14 днів призводить до покращення *impotentia erectionis* у 12 пацієнтів з 16, що одержували лікування.

У патенті США 4 530 920 розглядається можливість введення неапетидних та декапептидних аналогів лютеїнізуючого гормону, що вивільнює гормональні агоністи, які можуть бути корисними для збудження або поліпшення сексуальної реакції, або лікування імпотенції або фригідності. У цьому документі запропоновані численні шляхи введення аналогів, включаючи трансбукальні, під'язичні, оральні, парентеральні (включаючи підшкірні, внутрішньом'язові, внутрішньовенні), ректальні, вагінальні та ін.

У патенті США 4 139 617 запропоновано трансбукальні та інші способи введення 19-оксиген-андрост-5-инів для підсилення лібідо у людей через ендокринну систему.

У патенті США 4 863 911 описано способи лікування порушення сексуальної функції у ссавців шляхом використання похідної естрогену, здатної до біоокислювання і проходження крізь кровомозковий бар'єр. Однією з цілей цього винаходу є лікування "психологічної імпотенції" у чоловіків. Випробування показали, що експериментальні препарати стимулювали у кастрованих щурів прагнення покрити самку.

У кількох публікаціях було запропоноване використання різних судинорозширювальних для лікування імпотенції у самців. Спроби використовувати судинорозширювальних для лікування імпотенції ґрунтувалися на тому факті, що у значній кількості випадків імпотенція має судинне походження, тобто викликається васкулярною функціональною недостатністю.

У патенті США 4 801 587 від 31.01.1989 запропоновано використовувати мазь, що містить судинорозширювальний засіб і агент-носії, шляхом нанесення на поверхню пенісу чоловіка-імпотента. У цьому документі також описане введення такої мазі у уретру за допомогою катетера, а також багатостадійна процедура нанесення судинорозширювального на шкіру пенісу. Крім того, запропоновано хірургічне видалення частини волокнистого шару, що оточує *corpus cavernosum*, полегшуючи цим проникнення у *corpus cavernosum* судинорозширювальної мазі. Запропоновані судинорозширювальні включають папаверин, гідралазин, нітроціанід, феноксибензамін і фентоламін. Однак, відсутня будь-яка інформація щодо фактичної ефективності запропонованого лікування або реакції на нього.

У патенті США 4 127 118 описано лікування імпотенції у самців безпосередньо ін'єкцією судинорозширювального у *corpus cavernosum* та *corpus spongiosum* за допомогою шприца з однією або більше голками. Зокрема, запропоновано ін'єкції симпатоміметичних амінів, наприклад, нілдрингідрохлориду, адренергічних блокуючих агентів, наприклад, толазолінгідрохлориду, і судинорозширювальних прямої дії, наприклад, ізоксупрінгідрохлориду та нікотинового спирту.

Brindley, G.S. (Br. J.Pharmac. 87:495-500, 1986) показав, що пряма ін'єкція голкою у *corpus cavernosum* певних релаксантів гладких м'язів, включаючи феноксибензамін, фентоламін, тимоксамін, іміпрамін, верапаміл, папаверин і нафтидрофурил, спричиняє ерекцію. У цій роботі відзначено, що ін'єкція "належної дози феноксибензаміну або папаверину викликає безперервну ерекцію, що триває години". Ін'єкція інших засобів, що вивчалися, викликала ерекцію тривалістю приблизно від 11 хвилин до 6, 5 годин.

Zorgniotti et al., J. Urol. 133:39-41 (1985) продемонстрував, що внутрішньокавернозна ін'єкція комбінації папаверину і фентоламіну може викликати ерекцію у чоловіків-імпотентів. Подібним чином, Althof et al., J. Sex Marital Ther. 17(2):101-112 повідомив, що внутрішньокавернозна ін'єкція гідрохлориду папаверину і мезилату фентоламіну підвищує здатність до ерекції у 84% пацієнтів, яким було зроблено ін'єкцію. 57% пацієнтів, однак, припинили лікування, у 26% пацієнтів виникли фіброзні вузлики, у 30% зафіксовано порушення функцій печінки, у 19% з'явилися синці.

Серед інших робіт, пов'язаних з лікуванням імпотенції внутрішньокавернозними ін'єкціями голками, слід відзначити Brindley, J. Physiol. 342:24P (1983); Brindley, Brit. J. Psychiatr. 143:312-337 (1983); Virag, Lancet ii:978 (1982); Virag et al., Angiology 35:79-87 (1984).

В той час, як внутрішньокавернозні ін'єкції можуть бути корисними, викликаючи ерекцію у чоловіків-імпотентів, спосіб має численні вади. Очевидними вадами є біль, можливість інфекції, незручність і втручання у спонтанність статевого акту. Пріапізм (тривала і болюча ерекція) також являє собою потенційну проблему, пов'язану з цим способом. Див., наприклад, Brindley (1986). Ще однією проблемою, що породжується такими ін'єкціями, є утворення фібротичних пошкоджень пенісу. Див., наприклад, Corriere et al., J. Urol. 140:615-617 (1988); Larsen et al., J. Urol. 137:292-293 (1987).

Фентоламін, який, як було показано, має потенційну здатність викликати ерекцію після внутрішньокавернозної ін'єкції, був предметом досліджень його дії на чоловіків з неспецифічною ерекційною недостатністю при оральному введенні (Gwinup, Ann. Int. Med. 15/06/1988, pp. 162-163). У цьому дослідженні 16 пацієнтів одержали орально або плацебо, або 50мг фентоламіну. У 11 з 16 пацієнтів (включаючи трьох, що одержали плацебо) спостерігалось набрякання, підвищена реакція на сексуальне стимулювання і ерекція, достатня для введення у піхву після 1,5-годинного чекання на спробу статевого акту.

Sonda et al., J. Sex & Marital Ther. 16(1):15-21 повідомили, що оральний прийом йохімбіну дав у результаті

суб'єктивне покращення здатності до ерекції у 38% чоловіків-імпотентів, що одержували лікування, але тільки 5% з них доповіли про повне задоволення.

Zorgniotti et al. (PCT/US94/09048) описує введення через слизову оболонку різних судинорозширювальних, включаючи мезилат фентоламіну, з метою модуляції статевої реакції у людини.

Уявлення про рівень техніки дає патент США 4 885 173, у якому запропоновано способи введення препаратів серцево-судинної або судинної дії у вигляді льодяників, що, як вважається, сприяє абсорбції через слизові тканини рота, глотки та стравоходу. У документі стверджується, що є велика кількість препаратів, які, будучи введені у вигляді льодяників, можуть поліпшити серцево-судинну функцію або виявити пряму судинорозширювальну дію; ці препарати включають засоби, що блокують кальцієвий канал, β -адренергічні блокуючі агенти, агенти, що блокують серотонінові рецептори, ангіозні блокуючі агенти, інші протигіпертонічні агенти, серцеві стимулятори і агенти, що поліпшують ниркову судинну функцію.

У патенті США 5 059 603 описано лікування імпотенції шляхом локального нанесення на пеніс ізоксуприну з кофеїном і нітроглицерину з кофеїном разом з відповідними носіями.

Продовжує існувати потреба у ефективних засобах модуляції статевої реакції у людини, особливо у засобах підвищення ерекційної здатності у чоловіків, що страждають від імпотенції. У ідеалі такий засіб має бути простим і зручним у використанні, нешкідливим, не вимагати обов'язкового прийому однієї або кількох доз для досягнення бажаного результату і забезпечувати швидкий і надійний прояв ерекційної функції за потребою і за наявності нормальної сексуальної стимуляції.

Усі посилення, що мають місце у цьому документі, включені у нього цілком.

Задачею винаходу є створення засобів модулювання статевої реакції у людини шляхом введення у кровообіг судинорозширювального агента у кількості, необхідній для підвищення притоку крові до статевих органів. Згідно з винаходом, модуляція чоловічої і жіночої статевих реакцій забезпечується за потребою необхідною кількістю судинорозширювального агента у складі орального засоба. Судинорозширювальні агенти, які можуть бути використані у винаході, належать до групи (але не обмежуються нею), що складається з мезилату фентоламіну, гідрохлориду фентоламіну, феноксибензаміну, йохімбіну, органічних нітратів (наприклад, нітроглицерину), тимоксаміну, імпраміну, верапамілу, ізоксуприну, нафтидрофурилу, толазоліну і папаверину. Бажаним судинорозширювальним агентом є мезилат фентоламіну. Бажаним оральним засобом є рецептура, що містить судинорозширювальне, у вигляді швидкорозчинної таблетки. Бажано, щоб час розчинення таблетки дорівнював приблизно від 1 до 10 хв. Більш бажаними є швидкорозчинні таблетки з часом розчинення менше 1 хв. Бажані оральні дози мезилату фентоламіну у засобах згідно з винаходом - приблизно від 5 мг до приблизно 80 мг.

Винахід передбачає також використання судинорозширювальної рецептури у формі жувальної таблетки.

Винахід спрямовано, головним чином, на створення поліпшеного способу лікування імпотенції у чоловіків, який передбачає оральне введення судинорозширювального агента у кількості, необхідній для ефективного збільшення притоку крові до пенісу і створення цим здатності до ерекції.

Бажана кількість судинорозширювального агента згідно з винаходом має бути такою, щоб поліпшення здатності до ерекції за вимогою наставало через 1-60 хвилин після прийому агента.

Винахід спрямовано також на створення способів модуляції фази збудження і фази плато статевої реакції у жінок за вимогою, які передбачають оральне введення ефективної кількості судинорозширювального агента.

Способи згідно з винаходом дозволяють готуватися до статевому акту завдяки можливості модулювати статеву реакцію як у чоловіків, так і у жінок.

Метою винаходу є також використання судинорозширювальної дії засобу для виготовлення медикаментів для орального прийому, здатних за вимогою модулювати статеву реакцію людини, зокрема, поліпшити здатність до ерекції у відповідь на сексуальне стимулювання. Судинорозширювальні засоби, які можуть бути використані для виготовлення медикаментів, належать до групи (але не обмежуються нею), що складається з мезилату фентоламіну, гідрохлориду фентоламіну, феноксибензаміну, йохімбіну, органічних нітратів, тимоксаміну, імпраміну, верапамілу, ізоксуприну, нафтидрофурилу, толазоліну і папаверину.

Інші численні переваги винаходу можна бачити з подальшого детального опису і супроводжуючих прикладів, а також з формули винаходу.

Статева реакція як у чоловіків, так і у жінок пов'язана з складною взаємодією між ендокринною, неврологічною та психологічною компонентами, яка породжує певні фізіологічні та анатомічні реакції як у чоловіків, так і у жінок.

В той час, як існують очевидні розбіжності у статевих реакціях чоловіків і жінок, загальною рисою статевих реакцій є ерекція. Ерекційна реакція як у чоловіків, так і у жінок є результатом заповнення кров'ю ерекційних тканин статевих органів у відповідь на сексуальне стимулювання (фізичне, психологічне або обидва).

Судини, що обслуговують ерекційні тканини як у чоловіків, так і у жінок, подібні. Зокрема, як у чоловіків, так і у жінок кровообіг у ерекційних тканинах починається від загальної клубової артерії, яка відгалужується від черевної аорти. Загальна клубова артерія розгалужується на внутрішню і зовнішню клубові артерії. Внутрішня статеві артерія бере початок від меншої з двох кінцевих розгалужень переднього стовбур внутрішньої клубової артерії. У жінок внутрішня статеві артерія розгалужується на поверхневу перинеальну артерію, яка живить labia pudenda, і артерію голівки, яка живить bulbi vestibuli і ерекційні тканини піхви. Артерія corpus cavernosum, друге відгалуження внутрішньої статевої артерії, живить кавернозне тіло клітора. Ще одним відгалуженням внутрішньої статевої артерії є артерія dorsalis clitoridis, яка живить спинку клітора і закінчується у залозах і перепончастих зморшках, що оточують клітор і відповідають крайній плоті у чоловіків.

У чоловіків внутрішня статеві артерія розгалужується на артерію спинки пенісу (яка у свою чергу, розгалужується на ліву й праву відгалуження) і артерію corpus cavernosum, і всі вони живлять corpus cavernosum. Спинна артерія пенісу подібна до артерії dorsalis clitoris у жінок, в той час, як артерія corpus cavernosum у чоловіків відповідає одноіменній артерії у жінок.

Ерекційна реакція у чоловіків регулюється автономною нервовою системою, яка керує надходженням крові до пенісу через взаємодію периферійних нервів, пов'язаних з артеріальними судинами у corpus

cavernosum і навкруги. У незбудженому, неерекційному стані артерії, що обслуговують corpus cavernosum, знаходяться у порівняно стиснутому стані, обмежуючи надходження крові до corpus cavernosum. У стані збудження, однак, гладенькі м'язи, пов'язані з артеріями, розслаблюються під впливом катехоламінів і приплив крові до corpus cavernosum різко збільшується, зумовлюючи розширення і жорсткість пенісу. Brindley, supra (1986) вважає, що скорочення гладеньких м'язів відкриває клапани, через які кров може текти від corpus cavernosum до позакавернозних вен. Згідно з цим припущенням, коли відповідні гладенькі м'язи розслаблюються, клапани закриваються, зменшуючи відтік крові від corpus cavernosum. Коли це супроводжується підвищенням припливу артеріальної крові у corpus cavernosum, то відбувається заповнення corpus cavernosum і настає ерекція.

Статева реакція у жінок перед оргазмом може бути розділена на чіткі фази. Як фаза збудження, так і фаза плато супроводжуються розширенням судин і заповненням (застоем) артеріальною кров'ю статевих органів подібно до ерекційної реакції у чоловіків. Для фази збудження статевої реакції жінок характерний застій крові у стінках піхви, що призводить до трансудації вагінальних рідин і змащенню піхви. Далі внутрішня третина вагінального каналу розширюється і шийка і тіло матки підіймаються. Це супроводжується сплюсненням і підйомом labia majora і збільшенням клітору. (Kolodny et al., Textbook of Sexual Medicine, Little and Brown, Boston, MA (19079)).

Фаза плато, яка слідує за фазою збудження жіночої статевої реакції, супроводжується сильним застоєм у судинах зовнішньої третини вагінального каналу, що призводить до звуження входу і притягування тіла і залоз клітору до symphysis pubis. Ці реакції супроводжуються також помітним застоєм у судинах labia (Kolodny, supra (1979)).

Явища застою, характерні для жіночої статевої реакції, мають місце не лише у статевих органах, і можуть виникати у області соска, іноді до такої міри, що вони маскують ерекцію соска, яка звичайно супроводжує фазу збудження.

Послаблення ерекційної реакції у чоловіків до міри, коли стають неможливими введення у піхву і статевий акт, називають імпотенцією. Імпотенція може бути викликана багатьма причинами, які можуть бути розділені на декілька загальних класів. Ендокринно зумовлена імпотенція може бути результатом первинної гонадної недостатності, прогресуючого diabetes mellitus, гіпотиреозу, одного з вторинних ускладнень аденоми гіпофізу, ідіопатичного або набутого гіпогонадізму, гіперпролактинемії та інших ендокринних порушень.

Хронічні системні захворювання, наприклад, цироз, хронічна ниркова недостатність, злоякісні пухлини та ін. також можуть спричинити імпотенцію. Нейрогенна імпотенція центральної нервової системи може бути спричинена порушенням функції скроневої частини, що може бути результатом травми, епілепсії, пухлини або інсульту, інтрамедулярних спинальних пошкоджень, паралегії і демієлінізаційних порушень. Урологічними причинами імпотенції можуть бути повна простатектомія, локальна травма, пухлина, хвороба Пейроні та ін. Крім того, як уже відзначалось, значна частина випадків імпотенції має судинне походження.

Принаймні половина випадків чоловічої імпотенції може мати психічне походження при відсутності встановлених органічних причин цього порушення. Навіть коли є органічна причина імпотенції, психологічний фактор може мати значення.

Задачею винаходу є модифікація кровообігу ерекційної реакції за вимогою, з використанням вазоактивних агентів, що спрямовується у кровообіг за допомогою орального введення швидко розчинних препаратів.

У винаході можуть бути використані численні вазоактивні агенти з достатньою судинорозширювальною здатністю. Придатні судинорозширювальні включають такі, яких класифіковано як α -адренергічні антагоністи, симпатоміметичні аміни і агенти, які безпосередньо викликають релаксацію судинних гладеньких м'язів. Прикладами α -адренергічних антагоністів є гідрохлорид фентоламіну, мезилат фентоламіну, феноксибензамін, йохімбін, толазолін, дибенамін та ін. Для практичного використання згідно з винаходом найбільш бажаним α -адренергічним агентом є мезилат фентоламіну. Прикладами симпатоміметичного аміну, що може бути використаний згідно з винаходом, є нілідрин, а також інші симпатоміметичні аміни судинорозширювальної дії.

Нікотинова кислота (або нікотиновий спирт), яким притаманна пряма судинорозширювальна дія, можуть бути використані у винаході. Придатним може бути також папаверин - неспецифічний релаксант гладеньких м'язів з судинорозширювальною дією, який використовували для лікування чоловічої імпотенції прямими ін'єкціями у corpus cavernosum або один, або у сполученні з іншими препаратами, наприклад, фентоламіном. Такі органічні нітрати, як нітрогліцерин або амілнітрат володіють сильною судинорозширювальною дією, зумовленою їх здатністю до релаксації гладеньких м'язів, і можуть бути використані у винаході. У винаході можуть бути використані і інші вазоактивні компоненти, включаючи (без обмежень) тимоксамін, іміпрамін, верапаміл, ізоксупрін та нафтидрофурил.

Ці засоби також виключають потребу у тривалому лікуванні завдяки використанню єдиної дози, що за вимогою швидко підвищує ерекційну здатність.

Згідно з винаходом, судинорозширювальний агент приймають орально у вигляді швидко розчинної або швидко розчинної жувальної таблетки, розчинів, збуджувальних рецептур та інших препаратів для орального прийому, що забезпечують швидке надходження судинорозширювальної речовини до кровообігу і, таким чином, швидке підвищення (за вимогою) ерекційної здатності після прийому однієї дози агенту.

Рецептури і способи згідно з винаходом, таким чином, більш зручні і допомагають мінімізувати сторонні явища, які можуть виникнути внаслідок постійного або щоденного прийому ліків. Крім того, способи згідно з винаходом забезпечують більшу спонтанність сексу, ніж інші способи, такі, наприклад, як інтракавернозні ін'єкції судинорозширювальних.

Нижче наведено приклади, що ілюструють винахід (але не обмежують його об'єм, визначений у формулі).

У прикладі 1 описано швидко розчинні рецептури для орального введення судинорозширювального агенту. У прикладі 2 описано біоприйнятність мезилату фентоламіну при його введенні у складі швидко розчинної рецептури. У прикладі 3 описано дію швидко розчинної оральної рецептури з мезилатом фентоламіну на чоловічу ерекційну здатність. У прикладі 4 наведено інші вазоактивні агенти, які можна використовувати для

модуляції статевої реакції людини. У прикладі 5 наведено практичні результати модуляції ерекційної реакції у жінок згідно з винаходом.

Приклад 1. Швидкорозчинні рецептури для орального введення судинорозширювального агента.

Задачею винаходу є створення швидкорозчинної оральної рецептури для швидкого постачання судинорозширювального агента у систему кровообігу, щоб досягти швидкого (за вимогою) підвищення ерекційної здатності у відповідь на сексуальне стимулювання. Задачею винаходу є також створення інших оральних рецептур для підвищення "за вимогою" ерекційної здатності у відповідь на сексуальне стимулювання, включаючи жувальні таблетки, збуджувальні рецептури, розчини, коржики, пастилки, порошки, розчини, суспензії, емульсії або порошки у желатинових або іншого типу капсулах.

Приклад рецептури для швидкорозчинної таблетки, що містить мезилат фентоламіну, наведено у табл.1.

Таблиця 1

	мг/таблетка
Мезилат фентоламіну (фармакопея США)	40
Діоксид кремнію, нормальна форма (НФ)	8
Стеаринова кислота, НФ	4
Лактоза, НФ	212
Мікрокристалічна целюлоза, НФ	120
Натрійкросмелоза, НФ	16
Загальна маса таблеток	400

Інгредієнти табл.1 (та інших рецептур таблеток, наведених далі) тонко перемелюють і ретельно змішують, після чого пресуванням формують таблетки масою приблизно 400мг. Зрозуміло, що підготування суміші і формування можуть бути виконані будь-яким іншим способом. Таблетка, виготовлена таким способом, має середню твердість 10,7Кп, середню товщину приблизно 0,20 дюймів (5мм) і середній час розкладання приблизно 0,71 хвилини.

Як можна бачити з табл.1, натрійкроскармелозу, НФ (можна придбати як Ac-Di-Sol® від FMC Corp.) було використано як дезінтегрант для прискорення розчинення таблетки, хоча той же ефект дають і інші дезінтегранти, наведені нижче.

Таблетки для практичного використання згідно з винаходом можуть містити інші фармацевтичні наповнювачі, фармацевтично прийнятні солі, носії і інші речовини, добре відомі спеціалістам, наприклад, буферу вальні агенти, коригенти, інертні заповнювачі, такі, як лактоза, сахароза, кукурудзяний крохмаль, зв'язувальні, наприклад, аравійська камедь, кукурудзяний крохмаль або желатину. Як дезінтегранти можуть бути використані картопляний крохмаль та анагетична кислота, а також інші комерційні дезінтегранти, включаючи крохмальний гліколат натрію Explotab®, кросповідон, НФ Polyplasdone®, желатинізований крохмаль, НФ Starch®. Gissinger et al., у "A Comparative Evaluation of the Properties of Some Tablet Disintegrants", Drug Development and Industrial Pharmacy 6(5):511-536 (1980) також наводять інші дезінтегранти і способи вимірювання часу дезінтеграції таблеток (включено сюди посиланням). Спосіб вимірювання часу дезінтеграції таблеток запропоновано також у European Pharmacopoeia 1980 (включено сюди посиланням). Бажані часи дезінтеграції згідно з винаходом менше приблизно 20хвил. Більш бажані часи розчинення - 2хвил. або менше. Найбільш бажаний час розчинення менше 1хвил. Бажані часи дезінтеграції можуть мінятися в залежності від фармакокінетичних властивостей судинорозширювального агента.

Практичні рецептури згідно з винаходом можна змінювати за умови, що вони забезпечують швидке розчинення і поліпшену біоприйнятність активного інгредієнта або інгредієнтів.

Інший приклад рецептури швидкорозчинної таблетки описано у патенті США 5 298 261 (включеному сюди посиланням). У цьому документі описано швидкорозчинну таблетку, яка містить ліки і матричну структуру, яку було висушено у вакуумі нижче рівноважної точки замерзання, але вище температури її руйнування. Ця структура, бажано, містить смоли, вуглевод і ліки. Бажані смоли - аравійська камедь, гуар, ксантин, караген або трагакант. Бажані вуглеводи включають манітол, декстрозу, сахарозу, лактозу, мальтозу, мальтодекстрин або тверді компоненти кукурудзяного крохмалю.

Ще одну рецептуру швидкорозчинної таблетки описано у патенті США 5 079 018 (включеному сюди посиланням). У цьому документі описано швидкорозчинний носій, що містить ліки, внутрішню скелетну структуру у вигляді водорозчинного гелю або піностворюючої речовини, бажано протеїнової.

Вищенаведені рецептури подано як приклади і спеціаліст легко може створити інші легкорозчинні рецептури.

Приклад 2. Біоприйнятність мезилату фентоламіну як швидкорозчинної рецептури для орального введення.

Було проведено попередні досліді для порівняння біоприйнятності єдиної дози 40мг мезилату фентоламіну у вигляді оральної швидкорозчинної таблетки з біоприйнятністю стандартної оральної твердої таблетки.

Швидкорозчинні таблетки з 40мг мезилату фентоламіну були виготовлені згідно з описом до табл.1. Було виготовлено тверді таблетки, що містять 40мг мезилату фентоламіну, такого складу:

Таблиця 2

Стандартна тверда таблетка

	мг/таблетка
Мезилат фентоламіну (фармакопея США)	40
Діоксид кремнію, нормальна форма (НФ)	8
Стеаринова кислота, НФ	4
Двоосновний дикальційфосфат	228
Мікрокристалічна целюлоза, НФ	120
Загальна маса таблетки	400

Таблетки сформовано прямим пресуванням. Твердість таблеток згідно з табл.2 - 11,5Кп, товщина - 0,16 дюйма (4мм), середній час дезінтеграції - 26,33хвил.

У попередніх дослідах єдину дозу 40мг фентоламіну у вигляді або швидкорозчинної, або стандартної твердої таблетки було уведено групі добровольців.

Через 0,25, 0,5, 0,75, 1,00, 1,5 та 2 години після введення рецептури від кожного з індивідуумів було взято п'ять 5-мл зразків крові і за допомогою газової хроматографії з детектором захоплених електронів (як це описано далі) було виміряно рівень фентоламіну у плазмі.

Фентоламін (CIBA GEIGY AG) і внутрішній стандарт BA11038 (CIBA GEIGY AG) були екстраговані 5%-м ізопропіловим спиртом у толуолі з підлушеної гепаринізованої плазми людської крові. Необхідні сполуки були екстраговані з органічного шару кислим розчином (наприклад, 0.05M сульфонові кислотою), знов підлушені і екстраговані 5%-м ізопропіловим спиртом у толуолі. Органічний розчинник було потім випаровано, а сухий екстракт розчинений у гексані і оброблений гептафторбутирілімідазолом. Потім екстракти було промито, розчинено у гексані і аналізовано у газохроматографі з широкою капілярною колонкою DB-5 і детектором захоплених електронів. Межі лінійності концентрації фентоламіну у цьому способі дорівнюють 5-400нг/мл, а нижня межа кроку точного квантування - 5нг/мл. Рівні фентоламіну були визначені шляхом порівняння з стандартною кривою, одержаною на відомій концентрації фентоламіну у розчині, обробленому з використанням наведеної вище процедури.

У таблиці 3 наведено концентрації фентоламіну у добровольців, що одержали 40мг дозу мезилату фентоламіну у вигляді стандартної твердої таблетки, як це наведено у табл.2, у різні моменти після прийому.

Таблиця 3

Індивідуальні та середні концентрації (нг/мл) фентоламіну у плазмі
після введення 40мг мезилату фентоламіну у вигляді стандартної твердої таблетки

Добровольці	0,25год.	0,5год.	0,75год.	1,00год.	1,5год.	2,00год.
1	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0
2	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	8,3
3	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0
Середнє	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,8
Станд. відхил.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	4,8
Варіація, %	0	0	0	0	0	171
S.E.M.	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	2,8
N	3	3	3	3	3	3
Мінімум	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0
Максимум	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	<5,0	8,3

Як можна бачити з табл.3, рівні фентоламіну, що перевищують крок квантування, було виявлено лише у одного з трьох добровольців і тільки через 2 години після прийому таблетки.

Однак, з табл.4, наведеної нижче, можна бачити, що у тих же добровольців, коли вони одержали 40мг дозу мезилату фентоламіну у вигляді швидкорозчинних таблеток (див. рецептуру табл.1), такі рівні фентоламіну у плазмі було виявлено вже через 0,25год. після прийому, а найбільший рівень було зафіксовано між 0, 5 і 0,75год. після прийому в той час, як рівні стали меншими за крок квантування між 1, 5 і 2,0год. після прийому.

Таблиця 4

Індивідуальні та середні концентрації (нг/мл) фентоламіну у плазмі
після введення 40мг мезилату фентоламіну у вигляді швидкорозчинної таблетки

Добровольці	0,25год.	0,5год.	0,75год.	1,00год.	1,5год.	2,00год.
1	14,0	22,6	17,9	13,7	6,2	<5,0
2	11,2	15,6	14,7	12,6	6,6	<5,0
3	13,7	13,2	10,3	9,9	7,2	<5,0
Середнє	13,2	17,2	14,3	12,1	6,7	0,0
Станд. відхил.	1,5	4,8	3,8	2,0	0,5	0,0
Варіація, %	11,5	27,9	26,6	16,5	7,5	0
S.E.M.	0,9	2,8	2/2	1,2	0,3	0,0
N	3	3	3	3	3	3

Мінімум	11,2	13,2	10,3	9,9	6,2	<5,0
Максимум	14,0	22,6	17,9	13,7	7,2	<5,0

Оскільки наведені вище результати показали, що швидкорозчинна рецептура для орального прийому забезпечує більш швидку абсорбцію мезилату фентоламіну кров'ю, ніж стандартна тверда оральна рецептура, було виконано більш широке дослідження біоприйнятності для кількох доз мезилату фентоламіну у вигляді швидкорозчинної рецептури для орального введення, подібної до описаної вище. Рецептури було виготовлено згідно з табл.5, 6.

Таблиця 5

	мг/таблетка
Мезилат фентоламіну (фармакопея США)	20
Діоксид кремнію, нормальна форма (НФ)	8
Стеаринова кислота, НФ	4
Лактоза, НФ	232
Мікрокристалічна целюлоза, НФ	120
Натрійкросмелоза, НФ	16
Загальна маса таблетки	400

Таблиця 6

	мг/таблетка
Мезилат фентоламіну (фармакопея США)	60
Діоксид кремнію, нормальна форма (НФ)	8
Стеаринова кислота, НФ	4
Лактоза, НФ	192
Мікрокристалічна целюлоза, НФ	120
Натрійкросмелоза, НФ	16
Загальна маса таблетки	400

Після змішування інгредієнтів таблетки було виготовлено прямим пресуванням. За фізичними властивостями таблетки, виготовлені згідно з табл.5, 6, близькі до таблеток згідно з табл.1.

У цьому дослідженні, базуючись на медичних показниках і фізичному обстеженні, було обрано сім осіб. Усі пацієнти страждали імпотенцією з органічною етіологією протягом менше 3-4 років.

Обрані чоловіки одержали одну з наведених вище рецептур мезилату фентоламіну у відповідних дозах. Перед прийомом, а також після 0,083, 0,125, 0,167, 0,250, 0, 50, 0,750, 1,0, 1,5, 2,0, 4,0, 6,0 і 8,0год. після прийому від кожного з пацієнтів було взято 5мл крові і виміряно рівень фентоламіну у плазмі так, як це описано вище.

У табл.7, 8, 9 наведено результати досліджень.

У табл.7 містяться значення рівня мезилату фентоламіну після прийому 20мл дози препарату у вигляді швидкорозчинної оральної рецептури згідно з табл.5.

Таблиця 7

Індивідуальні та середні концентрації (нг/мл) фентоламіну у плазмі після введення 20мг мезилату фентоламіну у вигляді швидкорозчинної таблетки

Пацієнти	0.000 год.	0.083 год.	0.125 год.	0.167 год.	0.250 год.	0.500 год.	0.750 год.	1.000 год.	1.500 год.	2.000 год.	4.000 год.	6.000 год.	t.000 год.
1	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	6.7	9.6	11.4	7.1	6.2	<5.0	<5.0	<5.0
2	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	8.1	6.0	<5.0	5.9	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0
3	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	9.0	9.1	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0
4	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	7.7	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0
5	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	8.2	6.6	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0
6	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	7<1	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0
7	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	10.3	16.7	10.9	7.2	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0
Середнє	0.0	0.0	0.0	0.0	2.6	5.4	5.1	4.0	4.1	0.9	0.0	0.0	0.0
Станд.відх.	0,0	0,0	0,0	0,0	4.6	6.1	5.0	5.1	3.9	2.3	0.0	0.0	0.0
Варіація	0	0	0	0	177	113	98.0	121	95.1	256	0	0	0
S.B.M.	0.0	0.0	0.0	0.0	1.7	2.3	1.9	1.9	1.5	0.9	0.0	0.0	0.0
N	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7
Мінімум	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0
Максимум	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	10.3	16.7	10.9	11.4	7.8	6.2	<5.0	<5.0	<5.0

З табл.7 можна бачити, що найбільший середній рівень 5,4нг/мл фентоламіну у плазмі досягається між 0,25 і 0,50год. з подальшим зниженням рівня фентоламіну між 0,5 і 0,75год.

Табл.8 ілюструє рівень фентоламіну після прийому 40мг дози у вигляді швидкорозчинної оральної

рецептури згідно з табл.1.

Таблиця 8

Індивідуальні та середні концентрації (нг/мл) фентоламіну у плазмі після введення 40мг мезилату фентоламіну у вигляді швидкорозчинної таблетки

Пацієнти	0.000 год.	0.083 год.	0.125 год.	0.167 год.	0.250 год.	0.500 год.	0.750 год.	1.000 год.	1.500 год.	2.000 год.	4.000 год.	6.000 год.	8.000 год.
1	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	8.2	38.2	25.9	16.3	11.6	8.7	6.3	<5.0	<5.0
2	<5.0	<5.0	<5.0	6.1	13.0	20.1	13.5	10.5	10.0	7.7	<5.0	<5.0	<5.0
3	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	8.0	20.6	15.9	14.3	13.7	9.6	<5.0	<5.0	<5.0
4	<5.0	<5.0	5.6	5.4	8.2	11.8	17.9	15.3	10.6	9.2	5.3	<5.0	<5.0
5	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	9.7	9.3	<5.0	<5.0	<5.0
6	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	11.0	15.1	17.0	11.4	<5.0	<5.0	<5.0
7	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	6.8	26.2	NS	20.0	14.4	10.8	<5.0	<5.0	<5.0
Середнє	0.0	0.0	0.8	1.6	6.3	16.7	14.0	13.1	12.4	9.5	1.7	0.0	0.0
Станд.відх.	0.0	0.0	2.1	2.8	4.7	13.9	8.6	6.4	2.7	1.2	2.8	0.0	0.0
Варіація	0	0	263	175	74.6	83.2	61.4	48.9	21.8	12.6	165	0	0
S.B.M.	0.0	0.0	0.8	1.1	1.8	5.3	3.5	2.4	1.0	0.5	1.1	0.0	0.0
N	7	7	7	7	7	7	6	7	7	7	7	7	7
Мінімум	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	9.7	7.7	<5.0	<5.0	<5.0
Максимум	<5.0	<5.0	5.6	6.1	13.0	38.2	25.9	20.0	17.0	11.4	6.3	<5.0	<5.0

Наведені результати показують, що найбільший середній рівень 16,7нг/мл фентоламіну у плазмі досягається приблизно через 0,5год. після прийому, і значення рівня, що перевищують крок квантування, підтримуються протягом приблизно 2год., а у двох пацієнтів - протягом 4год. після прийому.

З результатів, наведених у табл.9, можна бачити, що рівень у пацієнтів, що одержали орально 60мг фентоламіну у вигляді швидкорозчинної рецептури, досягає максимуму приблизно 2,27нг/мл приблизно через 0,75год. після прийому, а рівень препарату у крові, більший за крок квантування, залишався протягом щонайменше 4год. після прийому.

В той час, як вищенаведені дослідження виконувались для швидкорозчинних рецептур, згідно з винаходом розглядалися інші рецептури, які забезпечують швидку абсорбцію активного судинорозширювального агента і відповідне підвищення ерекційної здатності. Прикладом є жувальна таблетка згідно з винаходом (див. табл.10).

Таблиця 10

	мг/таблетка
Мезилат фентоламіну (фармакопія США)	40
Діоксид кремнію, нормальна форма (НФ)	12
Стеаринова кислота, НФ	12
Лактоза, НФ	100
Sweetrex	348
Асплргам	40
ProSweet	8
Peppermint Flavor #860-172	40
Загальна маса таблетки	600

Приклад 3. Вплив введення швидкорозчинної оральної рецептури, що містить мезилат фентоламіну, на чоловічу ерекційну здатність.

Для перевірки придатності швидкорозчинної оральної рецептури, що містить мезилат фентоламіну, для підвищення чоловічої ерекційної здатності, було проведено єдиний "сліпий" тест.

Всі пацієнти страждали від імпотенції з органічною етіологією протягом менше 3-4 років і їх було обрано, базуючись на медичних показниках і фізичному обстеженні. Кожний пацієнт одержав дві таблетки: швидкорозчинну з 40мг мезилату фентоламіну (див. табл.1) і таблетку-плацебо без мезилату фентоламіну.

Пацієнтам було запропоновано прийняти одну таблетку за 20-30хвил. перед спробою здійснити статевий акт. Через 1 або більше днів після цього пацієнти повторили процедуру з другою таблеткою.

Пацієнтів попередили не вживати алкоголю перед прийомом таблеток і не чекати на ерекцію без сексуального стимулювання. Їх повідомили про ефективність обох таблеток і запропонували повідомити про результати, тобто про настання ерекції, достатньої для введення у піхву, або про відсутність такої ерекції, а також про сторонні явища. Результати наведено у табл.11.

Таблиця 11

Група	Таблетка А (ліки)		Таблетка Б (плацебо)	
	Д	Н	Д	Н
А	2	2	0	4
Б	1	3	0	4
Усього	3	5	0	8

Д - достатня ерекція
Н - недостатня ерекція

З таблиці 11 можна бачити, що 50% пацієнтів групи А, які прийняли швидко розчинну оральну рецептуру, через 30хв. або менше мали ерекцію, достатню для введення у піхву в той час, як у групі Б ерекцію мали 33% пацієнтів. Можна також бачити, що прийом плацебо не дав жодного успіху.

Хоча значного успіху було досягнуто вживанням 40мг дози мезилату фентоламіну, можна сподіватись, що згідно з винаходом можна використовувати дози приблизно від 5 до приблизно 100мг фентоламіну.

Приклад 4. Вазоактивні агенти, які можна використовувати для модуляції статевої реакції людини

Згідно з винаходом, інші вазоактивні агенти, яким притаманна судинорозширювальна дія, також можуть знайти практичне використання. До таких судинорозширювальних агентів належать ті, що загалом класифікуються як α -адренергічні антагоністи, симпатоміметичні аміни, і ті, що викликають пряму релаксацію гладеньких васкулярних м'язів.

Прикладами α -адренергічних антагоністів можуть бути мезилат фентоламіну, гідрохлорид фентоламіну, феноксibenзамін, толазолін, дбенамін, йохімбін та ін. Для практичного використання згідно з винаходом бажаним є мезилат фентоламіну. Прикладом симпатоміметичного аміну, ^x придатного для використання по способу згідно з винаходом, є нілідрин, хоча не виключається використання інших вазоактивних симпатоміметичних амінів.

Нікотинова кислота (або нікотинний спирт) виявляє пряму судинорозширювальну дію, що робить її корисною для практики згідно з винаходом. Папаверин - неспецифічний релаксант гладеньких м'язів з судинорозширювальною дією, який використовували для лікування чоловічої імпотенції прямими ін'єкціями у corpus cavernosum або один, або у сполученні з іншими препаратами, наприклад, фентоламіном.

Органічні нітрати (наприклад, нітрогліцерин та амілнітрат) також виявляють помітну судинорозширювальну дію завдяки здатності до релаксації гладеньких судинних м'язів. У винаході можуть бути використані інші вазоактивні агенти, включаючи (але не обмежуючи вибір) тимоксамін, іміпрамін, верапаміл, нафтидрофурил, ізоксупрін та ін.

Згідно з винаходом ці вазоактивні агенти уводять у вигляді швидко розчинних оральних рецептур або інших рецептур, таких, як жувальні таблетки, збуджувальні рецептури, розчини, коржики, пастилки, порошки, розчини та інших рецептури, що забезпечують швидке надходження судинорозширювального агента до системи кровообігу і діють за вимогою, як це передбачено винаходом.

Дозування кожного з вазоактивних агентів відповідно до способу введення може бути виконано будь-яким спеціалістом у цій області. Наприклад, щоб визначити відповідні дози кожного з судинорозширювальних агентів згідно з винаходом, будь-який спеціаліст може почати з дозування згідно з опублікованими даними. Звичайні оральні дози комерційних судинорозширювальних можна знайти у Physician's Desk Reference, що видається щорічно Medical Economic Data, Montvale New Jersey, а також у медичній літературі.

Наприклад, Pavabid® - гідрохлорид папаверину для орального введення, який можна придбати у Marion Merrell Dow, забезпечує розширення судин при прийомі 150мг кожні 12 годин.

Оральна доза Galon® (гідрохлорид верапамілу) від Searle визначають, уводячи від 120мг до приблизно 150мг агента кожні 12 годин і ураховуючи індивідуальну реакцію кожного з пацієнтів.

Гідрохлорид йохімбіну, який можна придбати як Daytohimbin® (Dayton Pharmaceuticals), Yocon® (Palisades Pharmaceuticals) і Yohimex® (Kramer) призначають орально дозами 5,4мг тричі на день.

Гідрохлорид іміпраміну, який можна придбати як Tofranil® (Geigy) приймають орально 4 рази на день, денна доза складає від 50мг до приблизно 150мг.

Памоат іміпраміну, який можна придбати у Geigy, приймають орально, денними дозами 150мг.

Починаючи з встановлених оральних доз, оптимальну дозу для кожного з способів введення можна визначити, вимірюючи кровоток генітального кровообігу за допомогою доплерівського ультразвукового велосіметра, описаного Zorngiotti et al. (PCT/US94/09048). Для оцінювання кровотоку у статевих органах можна також використати термографію, плетизмографію, радіометричні або сцинтиграфічні способи, або інші відомі способи. Після визначення початкового значення для потоку крові можна уводити різні дози відповідних судинорозширювальних у вигляді рецептур, передбачених у винаході, і виміряти їх дію на кровоток. Збільшення кровотоку, необхідне для модуляції або поліпшення статевої реакції людини, може бути різним у різних осіб, але легко визначається, як це описано у Zorngiotti et al. (PCT/US94/09048). Кожному пацієнту можна призначати різні дози відповідних судинорозширювальних, доки не буде визначено оптимальну дозу.

Визначення васкулярного потоку можна також сполучати з оцінками сексуальних реакцій, тобто поліпшенням ерекційної здатності при сексуальному стимулюванні.

Приклад 5. Модуляція статевої реакції у жінок

Як вже відзначалося, існує вражаючий паралелізм між васкулярними анатоміями статевих органів чоловіків і жінок і їх впливами на ерекційну реакцію. Як у чоловіків, так і у жінок ерекційна реакція виникає у відповідь на фізичне або психологічне стимулювання, а потік крові до статевих органів зростає внаслідок релаксації гладких м'язів артерій, що живлять статеві органи.

Способи і рецептури згідно з винаходом можуть бути використані для сприяння ерекційній реакції або її поліпшення у жінок з недостатньою реакцією, що виявляє себе як послаблена здатність виробляти достатню кількість вагінального змащування, необхідного для зручного проникнення пеніса, або як інші симптоми послабленої статевої реакції, які можна корелювати з ерекційною реакцією.

Як і у чоловіків, за відсутності клінічно діагнованих функціональних порушень ерекційної реакції у жінок, цю реакцію можна поліпшити способами згідно з винаходом. Використання цих способів "за вимогою" забезпечує більш швидку реакцію на сексуальне стимулювання і гостріше відчуття на стадіях збудження і плато завдяки збільшенню кровотоку до тканин.

На практиці підвищення статевої реакції у жінок способами згідно з винаходом здійснюється цілком подібно до того, як це описано вище для чоловіків.

Ефективну дозу судинорозширювального агента вводять у вигляді рецептури згідно з винаходом. Відповідні оптимальні дози окремих судинорозширювальних можна легко визначити, користуючись способами, наведеними у прикладі 4. Реакцію жінки можна виміряти способами, описаними у Masters, W.H. and Johnson, V.E., Human Sexual Response, Little, Brown and Co., Boston (1966) (включено сюди посилання). Для оцінювання кровотоку у статевих органах можна використовувати доплерівську ультразвукову велосіметрію, термографію з використанням, наприклад, трансдюктора ізотермального кровотоку, плетизмографію, радіосцинтиграфічні способи, або інші відомі способи. Крім того, можна виміряти дистальне скорочення 1/3 піхви, характерне для фази плато жіночої реакції, користуючись відомими способами, включаючи (але не обмежуючись) використання датчиків деформації або інших пристроїв для вимірювання напружень або деформацій у м'язах.

Нарешті, підвищення статевої реакції можна оцінювати суб'єктивно, пропонуючи жінці описати зміни відчуттів, викликані застосуванням судинорозширювального способом згідно з винаходом. Необхідні також відповідні призначення плацебо, щоб упевнитися, що одержаний ефект є наслідком прийому судинорозширювального.

Бажані втілення винаходу передбачають введення мезилату фентоламіну дозами приблизно від 5 до приблизно 80мг у вигляді швидкорозчинної оральної рецептури згідно з винаходом приблизно за 1-60хвил. До статевого акту. Можуть бути використані також будь-які судинорозширювальні* агенти, передбачені у винаході.