

# СПОСОБЫ ПРИМЕНЕНИЯ СЕЛЕКТИВНЫХ ИНГИБИТОРОВ ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА БЫСТРОГО ЗАПУСКА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПОЛОВОЙ ДИСФУНКЦИИ

## Описание

Изобретение относится к способам предупреждения, лечения или управления половой дисфункцией у млекопитающих, и в частности, преждевременной эякуляции у мужчин при введении терапевтически эффективного количества селективного ингибитора обратного захвата серотонина быстрого запуска или его фармацевтически приемлемой соли, в качестве необходимой основы незадолго перед половой активностью.

Нормальная эрекция происходит в результате скоординированных сосудистых явлений в половом члене, которые обычно запускаются неврално и включают вазодилатацию и релаксацию гладкой мышцы полового члена и питающих его артериальных сосудов. Артериальный приток вызывает расширение вещества кавернозных тел. Венозный отток ослаблен благодаря этому расширению, давая возможность установиться высокому кровяному давлению в половом члене, обычно достаточному, чтобы вызвать напряжение. Мышцы промежности также помогают созданию и поддержанию напряженности полового члена. Эрекция может быть также вызвана централизованно в нервной системе сексуальными мыслями или фантазиями и обычно усиливается локально благодаря рефлекторным механизмам. Механизм эрекции у женщин в основном аналогичен для клитора. У мужчин, однако, эякуляция обычно сопровождается оргазмом.

Преждевременная эякуляция, однако, является одним из наиболее общих половых расстройств. Подсчитано, что этому расстройству подвержено до 30-40 процентов мужчин, т.е. приблизительно 36 миллионов американцев (Derogatis L.R., Med.Aspects Hum.Sexuality, 14:1168-76 (1980); Frank E. и др., Engl.J.Med., 299:111-115(1978); Schein M. и др., Fam.Pract.Res. J., 7(3):122-134(1988)). Преждевременная эякуляция означает устойчивую или рецидивирующую эякуляцию с минимальной предварительной половой стимуляцией во время или вскоре после

введения полового члена, и до того, как человек этого хочет. Такая эякуляция, которая происходит быстрее, чем требуется, - часто разочаровывает и может приводить к другим половым расстройствам, включая затруднения эрекции, женскую аноргазмию, низкое сексуальное желание и отвращение к сексу (Rust J. и др., *Br. J. Psychiat.*, 152:629-631(1988)). Поведенческая терапия, такая как «прием остановки» Симанса, техника «остановки-сжимания» Мастерса и Джонсона или способ «стоп-старта» Каплана, считается золотым стандартом для лечения преждевременной эякуляции (Seftel A.D., Altohob S.E., *Diagnosis and Management of Male Sexual Dysfunction*, под редакцией J.J.Mulcahy, New York, NY, Igaku-Shoin(1997);, глава 11, стр.196-203). Несмотря на то, что эти способы безопасны, обычно безболезненны и успешны в пределах от 60 до 95% (Seftel;Hawton K., и др., *Behav. Res. Ther.*, 24:377(1986)), они требуют сотрудничества партнера, а улучшение кратковременно (Bancroft J. и Coles L., *Brit. Med. J.*, 1:1575(1976) и De Amicus L.A. и др., *Arch. Sex. Behav.*, 14:467 (1985)).

Преждевременная эякуляция редко имеет физическую причину, однако в патологический процесс могут быть вовлечены воспаление предстательной железы или расстройства нервной системы. В лечении могут применяться определенные селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, такие как флуоксетин, пароксетин или сертралин (*Merck Manual of Medical Information* 421-422, Home Edition, Merck Research Laboratories (1997)); см. также патенты США №5597826 (сертралин), 5276042 (пароксетин) и 5151448 (флуоксетин). Хотя на латентность эякуляции влияют психологические и/или мыслительные механизмы, соматические факторы также вовлечены в патологический процесс (Althof S.E., *Psychiatr. Clin. N. Amer.*, 18(1):85-94(1995); Rowland D.L. и др., *J. Sex. Marital. Ther.*, 19:189 (1993)). Эякуляция отчасти опосредована невральным рефлексом, возбуждаемым в чувствительном входе полового члена, и завершающимся сокращениями гладкой и поперечно-полосатой мышц, которые производят семяизвержение и выброс. Segraves выдвинул гипотезу, что повышенная серотонинергическая активация может быть связана

с подавлением оргазма (*Arch. Gen. Psychiatry*, 46:275-284 (1989)) и сообщил, что эякуляция, вероятно, опосредована активацией альфа<sub>1</sub>-рецептора, возможно, на периферическом уровне, холинергическими волокнами, играющими модулирующую роль. Поражение серотонинергической системы эякуляции может происходить на уровне головного или спинного мозга.

Некоторые психотропные лекарственные средства, как сообщалось, имеют побочные эффекты в виде подавления эякуляции. Так, пероральную лекарственную терапию преждевременной эякуляции, где применяются трициклические антидепрессанты или некоторые селективные лекарственные средства-ингибиторы обратного захвата серотонина, исследовали в качестве альтернативы поведенческой терапии (См., например, (*Merck Manual of Medical Information* 421-422, Home Edition, Merck Research Laboratories (1997))). Открытые и контролируемые исследования показали, что данные соединения эффективно увеличивают внутривлагалищную эякулятивную латентность, и при этом позволяют избежать побочных эффектов у субъектов с преждевременной эякуляцией.

Например, в патенте США № 5672612 описаны аморфные композиции этанол-гидрохлоридпароксетина для применения в качестве терапевтического начала при преждевременной эякуляции. В данном патенте также сообщается, что половая дисфункция, обычно связанная с антидепрессантами, включая замедленную и полностью подавленную эякуляцию, является субъектом многочисленных историй болезни, исследований и статей. См., например, *Depression*, 2:233-240 (1994/1995); *J. Clin. Psychiatry*, 54:209-212 (1993); *J. Clin. Psychopharmacol.*, 3:76-79 (1983). SSRI антидепрессанты, скорее всего, безопасны для лечения пациентов с преждевременной эякуляцией, особенно в случаях неудачного психологического лечения, хотя другие лекарственные средства, обладающие успокаивающим действием, такие как хлордиазепоксид (LIBRIUM ®) и диазепам (VALIUM ®), не подходят для лечения преждевременной эякуляции. См. также *Clin. Neuropharmacology*, 20(5):466-471 (1997) (лечение преждевременной эякуляции флуоксетином) и *Clin. Neuropharmacology*, 20(3):210-

214 (миансерин для лечения половой дисфункции, индуцированной SSRI).

В патенте США № 5151448 описан курс введения флуоксетина, предпочтительно перорально, в количестве приблизительно 5-80 мг в день, предпочтительно приблизительно 20 мг в день, для лечения преждевременной эякуляции. Композиции вводятся в течение некоторого периода времени, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, предпочтительно по меньшей мере приблизительно 6 месяцев. В некоторых случаях флуоксетин вводят регулярно так долго, пока пациент остается сексуально активным.

В патенте США № 5276042 описан курс введения пароксетина, предпочтительно перорально, в количестве приблизительно 3-30 мг в день, предпочтительно приблизительно 10 мг в день для лечения преждевременной эякуляции. Композиции вводятся в течение некоторого периода времени, по меньшей мере приблизительно 3 месяца, предпочтительно по меньшей мере приблизительно 6 месяцев. В некоторых случаях пароксетин вводят регулярно до тех пор, пока пациент остается сексуально активным.

В патенте США № 5597826 описано введение сертралина и вещества, обладающего сродством к рецептору, или вещества-антагониста 1(5-НТ<sub>1</sub>) рецептора серотонина и применение таких композиций для лечения или предупреждения состояний, выбранных из большого перечня расстройств, включая такую половую дисфункцию как преждевременная эякуляция. Эти композиции применяют для ежедневного введения, например, один-четыре раза в день.

В публикации McMahon сообщается, что 37 обладающих потенцией мужчин с преждевременной эякуляцией лечили 50 мг сертралина перорально с применением плацебо в контролируемом одинарно-слепом перекрестном исследовании способом случайной выборки. Открытый курс лечения был продолжен у 29 пациентов, у которых было достигнуто увеличение латентности эякуляции выше уровней предшествующего лечения активным лекарственным средством. McMahon, J. Urology, 159(6):1935-1938(1998). McMahon сделал вывод, что при пероральном лечении преждевременной эякуляции сертралин полезен и хорошо переносится спустя 1-2

недели некоторым количеством пациентов, находящихся под контролем после курса лечения в течение нескольких месяцев.

В патентах США №№ 5770606 и 5624677 описаны психогенная импотенция или дисфункция эрекции, которые могут быть идентифицированы у пациентов и вылечены без существенных нежелательных побочных эффектов, подъязычным введением лекарственных форм апоморфина для поддержания концентрации в плазме не более, чем приблизительно 5,5 нанограмм/мл.

О некоторых селективных ингибиторах обратного захвата серотонина сообщалось как о полезных по многим показаниям. Например, в патенте США № 5135947 описаны 1-фенил-3-нафтилоксипропанамины и способы их применения для лечения ряда расстройств, которые связаны с пониженной нейромедиацией серотонина у млекопитающих, включая ожирение, депрессию, алкоголизм, боль, потерю памяти, беспокойство, курение и т.п.

Обсуждаемые выше публикации касаются, прежде всего, постоянного (курса) введения терапевтических начал при лечении преждевременной эякуляции, но в них не обсуждается введение в качестве необходимого базиса. Как обсуждалось выше, лечение преждевременной эякуляции может включать в себя введение некоторых селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, таких как флуоксетин, пароксетин или сертралин для замедления эякуляции. Данный тип лекарственных средств действует, повышая количество серотонина в организме, и может вводиться ежедневно (*Merck Manual of Medical Information 421-422, Home Edition, Merck Research Laboratories (1997)*).

В публикации Paick и др. недавно сообщалось, что была исследована самостоятельная терапия таблетками сертралина при хроническом введении, с последующим введением по необходимости в день сношения. Paick J.S. и др., *J.Urology*, 159(S5): 241 (июнь, 1998). Данное исследование проводилось на 24 мужчинах в течение шести недель, и авторы сообщили, что 50 мг дозы вводили в течение 2-х недель, с последующей самостоятельной терапией по 50 мг или 100 мг сертралина по необходимости в 5 пополудни для лечения преждевременной эякуляции. Авторы сделали вывод, что такая терапия, возможно, могла бы стать столь же приемлемой,

как и самостоятельная инъекционная терапия при лечении дисфункции эрекции.

В публикации McMahon и Touma, *J. Urol.*, 161, 1826-1839 (1999) на 26 пациентах, страдающих преждевременной эякуляцией, показано, что прием, в случае необходимости, таблетки с 20 мг пароксетина за 3-4 часа перед сношением приводил к статистически значимому увеличению латентности эякуляции в течение второй-четвертой недель лечения пароксетином, но не в течение первой недели; указывается, что в течение 1-2-х недель требуются «запускающие дозы» пароксетина. Частота половых актов существенно повышалась только после 3-х недель лечения пароксетином согласно возникшим обстоятельствам.

В следующей публикации, McMahon и Touma, *International J. Impotence Research.* 11, 241-246 (1999), показали, что прием по необходимости 20 мг пароксетина улучшал латентность эякуляции только у 42% их пациентов, а о статистически значимом повышении эякуляции, было сообщено только после 4-х недель лечения, что опять-таки указывает на необходимость запускающих доз пароксетина. Кроме того, 37% пациентов, у которых первоначально наблюдалось увеличение латентности эякуляции при постоянном приеме пароксетина, впоследствии потеряли преимущество после переключения на прием по необходимости. Точно так же Salem и др., *J. Urol.*, 163(S4), 197 (2000), показали, что 100% пациентов, у которых первоначально наблюдалось увеличение латентности эякуляции при постоянном приеме флуокситина, впоследствии потеряли преимущество после переключения на режим приема по необходимости.

Надлежащее лечение преждевременной эякуляции включает в себя не только торможение преждевременной эякуляции, но и обеспечение у пациента повышенного контроля над временем эякуляции. Приемлемые возможности при лечении преждевременной эякуляции обычно также требуют ежедневного приема, чтобы сохранить соответствующие уровни в плазме. Ежедневное или хроническое применение традиционных SSRI и родственных соединений для такой терапии может привести к неблагоприятным эффектам, ожидаемым от высоких или регулярных дозировок таких

соединений. Кроме того, регулярное или ежедневное введение традиционных SSRI является обременительным для пациента. Более того, латентный период со времени приема дозы до вступления в половое сношение, связанный с традиционными SSRI является еще одним затруднением, с которым пациент должен иметь дело. Наконец, отсутствие знания на опыте преимуществ лекарственного средства после однократного приема или с первого раза делает введение лекарственного средства также обременительным. Таким образом, желательно найти соединение и способ лечения половой дисфункции, в частности, для повышения контроля времени эякуляции. В частности, желательно достичь благотворного терапевтического эффекта по предупреждению, лечению или регуляции половой дисфункции, в то же время ослабляя или избегая неблагоприятных эффектов, связанных с существующими схемами проведения терапии половой дисфункции. В частности, желательно последовательно достичь максимальной терапевтической реакции в пределах удобного временного периода после введения лекарственной терапии, в пределах 4-часового интервала перед половой активностью, вплоть до введения непосредственно перед ней, в случае необходимости, чтобы позволить пациенту скоординировать лекарственную терапию с моментом полового сношения после однократного приема или приема первой дозы.

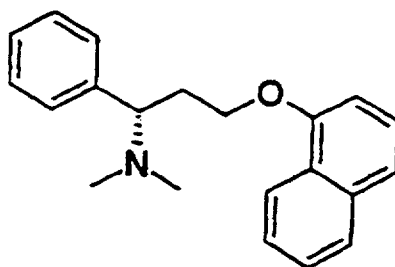
Изобретение включает в себя способы и соединения, применяемые по необходимости, прием, также известный как прием *pro re nata* (упоминаемый здесь как «prn-прием»), для терапии предупреждения, лечения и регуляции половой дисфункции. Не углубляясь в теорию, предполагают, что эти способы и соединения обеспечивают терапию, достигая по крайней мере одного из следующего: увеличения воздействия моноаминов на млекопитающее, увеличения серотонина в организме млекопитающего или замедления или упразднения обратного захвата серотонина в нервных окончаниях млекопитающих. Прием по необходимости (prn-прием) понижает и/или упраздняет неблагоприятные эффекты, которые могут встречаться при проведении курса лечения терапевтическими средствами. Таким образом, способы предупреждения, лечения или управления половой дисфункцией включают в себя введение

терапевтически эффективного количества активного начала пациенту, нуждающемуся в лечении, от момента непосредственно перед половой активностью до приблизительно 12-часового интервала перед ожидаемой пациентом половой активностью, согласно изобретению. Предпочтительно терапевтически эффективное количество активного начала вводят пациенту, нуждающемуся в лечении, приблизительно в 10-часовом интервале перед ожидаемым пациентом половым действием и вплоть до введения непосредственно перед ним; более предпочтительно непосредственно перед, приблизительно в 8-часовом интервале перед ожидаемой пациентом половой активностью; и наиболее предпочтительно, непосредственно перед, приблизительно в 4-часовой период перед ожидаемой пациентом половой активностью и вплоть до введения непосредственно перед ней. Кроме того, терапевтически эффективное количество активного начала может вводиться пациенту, нуждающемуся в лечении, непосредственно перед ожидаемым пациентом половым действием. Таким образом, данное изобретение устраняет необходимость постоянного или ежедневного введения активного начала до ожидаемой сексуальной активности.

Вообще говоря, пациент является млекопитающим, таким как собака, лошадь, крыса, мышь или человек, однако в частности, пациент является человеком. В предпочтительном воплощении, человек является мужчиной с половой дисфункцией или на грани риска половой дисфункции, такой как преждевременная эякуляция.

Примером воплощения настоящего изобретения является способ лечения или регуляции половой дисфункцией у млекопитающего, нуждающегося в лечении, который включает в себя введение в случае необходимости, млекопитающему терапевтически эффективного количества селективного ингибитора обратного захвата серотонина быстрого запуска. Примером селективного ингибитора обратного захвата серотонина быстрого запуска является дапоксетин или его фармакологически приемлемая соль. Применяемый здесь термин «дапоксетин» относится к соединению следующей формулы:





которое также упоминается как (S)-(+)-N,N-диметил-1-фенил-3-(1-нафтилокси)пропанамин или как (S)-(+)-N,N-диметил- $\alpha$ -[2-(1-нафтилокси)этилбензолметанамин. Специалисту понятно, что способ настоящего изобретения включает в себя введение селективного ингибитора обратного захвата серотонина быстрого запуска, такого как дапоксетин, в виде свободного основания, или его фармацевтически приемлемой соли, такой как соль хлористоводородной кислоты (HCl).

Воплощение изобретения предпочтительно включает в себя лечение, предупреждение и/или регуляции при таких нарушениях с применением однократной единичной лекарственной формы, содержащей дапоксетин или его фармацевтически приемлемую соль. Способы введения дапоксетина или его фармацевтически приемлемой соли также возможны в сочетании с дополнительным терапевтическим началом, таким как общепринятый селективный ингибитор обратного захвата серотонина (применяемый здесь термин "SSRI" относится к селективному ингибитору обратного захвата серотонина), для лечения, предупреждения или регуляции половой дисфункции, такой как преждевременная эякуляция. Изобретение включает в себя лечение, предупреждение и/или регуляцию при половой дисфункции и ее симптомов с применением дапоксетина.

Изобретение предпочтительно включает в себя лечение, предупреждение и/или регуляцию таких нарушений с применением однократной единичной лекарственной формы, содержащей дапоксетин или его фармацевтически приемлемую соль. Однако следует признать, что сочетание терапии отдельного введения композиций согласно изобретению с дополнительным терапевтическим средством, таким как SSRI, также предполагается. Способами и композициями, описанными здесь,

предполагается обеспечить терапию более высокого качества или улучшенную терапию по сравнению со способами и композициями предшествующего уровня техники, включая пароксетин, флуоксетин, венлафаксин, флувоксамин или сертралин в отсутствие дапоксетина, или его фармацевтически приемлемой соли.

Данное изобретение далее предусматривает способ лечения или регуляции половой дисфункции у млекопитающего, нуждающегося в лечении, который включает в себя введение в случае необходимости млекопитающему терапевтически эффективного количества селективного ингибитора обратного захвата серотонина быстрого запуска.

Данное изобретение предусматривает улучшение гибкости синхронизации между моментом, когда терапевтически эффективное количество селективного ингибитора обратного захвата серотонина быстрого запуска принято, и участием пациента в половом действии, и таким образом, отражает улучшение в схеме применения лекарственного средства.

Данное изобретение обеспечивает также неожиданное преимущество от приема дапоксетина по необходимости (prn-приемом) по сравнению с rgn-приемом или непрерывным приемом SSRI небыстрого запуска, таких как пароксетин, флуоксетин и сертралин, при котором улучшение латентности эякуляции с rgn-приемом дапоксетина происходит сразу после первого приема или однократного приема.

Данное изобретение также демонстрирует улучшение способности SSRI, предпочтительно дапоксетина, принимаемого в случае необходимости, лечить полный круг PE пациентов, таких как те, кто относит себя к серьезным (см. таблицы 13a и 13b) или умеренным (см. таблицы 14a и 14b), и пациентов, которые имеют базовый латентный период эякуляции меньше одной минуты (см. таблицы 10a и 10b) или меньше двух минут (см. таблицы 11a и 11b). Дапоксетин также повышал латентный период эякуляции у пациентов с базовыми латентными периодами, большими или равными одной минуте (см., таблицы 16a и 16b), или большими или равными двум минутам (см. таблицы 15a и 15b). Эти последние данные устанавливают, что введение SSRI быстрого запуска было бы

полезно для мужчин, которые не страдают от преждевременной эякуляции как таковой, но тем не менее желают отсрочить эякуляцию.

Данное изобретение предусматривает дополнительное преимущество от предоставляемого введения терапевтически эффективной дозы SSRI быстрого запуска, заключающееся в отсутствии накопления лекарственного средства при введении на ежедневной основе, в силу обнаруженного короткого времени полужизни лекарственного средства. Примером SSRI быстрого запуска с коротким временем полужизни является дапоксетин.

На фигуре 1 продемонстрирован быстрый запуск, который достигает пиковой концентрации в плазме, сопровождаемый быстрым метаболизмом (то есть коротким временем полужизни), на 20 добровольцах, принимавших по 40 мг дапоксетина во время 0, на 14-ый день ежедневного приема.

На фигуре 2 изображено изменение латентности эякуляции в минутах в зависимости от времени, прошедшего после приема плацебо, 20 мг дапоксетина и 40 мг дапоксетина.

Данное изобретение связано с улучшением в общей терапии по сравнению с технологией лечения половой дисфункции, имеющейся на сегодняшний день.

В соответствии с другим аспектом, данное изобретение предусматривает применение селективного ингибитора обратного захвата серотонина быстрого запуска или его фармацевтически приемлемой соли в случае необходимости для изготовления лекарственного препарата для лечения или управления половой дисфункцией.

В соответствии с другим аспектом, данное изобретение предусматривает применение селективного ингибитора обратного захвата серотонина быстрого запуска или его фармацевтически приемлемой соли в случае необходимости для лечения или регуляции половой дисфункции.

Данное изобретение далее предусматривает изделие, включая упаковочный материал и фармацевтическое начало, содержащееся внутри вышеуказанного упаковочного материала, где вышеуказанное фармацевтическое начало является эффективным для лечения

преждевременной мужской эякуляции, и где вышеуказанный упаковочный материал содержит этикетку, на которой указано, что вышеуказанное фармацевтическое начало может применяться для лечения преждевременной мужской эякуляции, и где указанное фармацевтическое начало включает в себя селективный ингибитор обратного захвата серотонина быстрого запуска или его фармацевтически приемлемую соль.

Изобретение включает в себя способы предупреждения, лечения или регуляции половой дисфункции у млекопитающего, нуждающегося в лечении, при введении в качестве необходимого терапевтически эффективного количества селективного ингибитора обратного захвата серотонина быстрого запуска или его фармацевтически приемлемой соли. Селективный ингибитор обратного захвата серотонина быстрого запуска вводят млекопитающему, например, для увеличения воздействия моноаминов, увеличения или усиления воздействия серотонина и/или для того, чтобы ингибировать или избежать обратного захвата серотонина в нервные окончания. В частности, изобретение включает в себя соединения и способы введения, в случае необходимости, терапевтически эффективного количества селективного ингибитора обратного захвата серотонина быстрого запуска или его фармацевтически приемлемой соли человеку, нуждающемуся в терапии, которая предупреждает, лечит или регулирует половую дисфункцию. Соответствующим селективным ингибитором обратного захвата серотонина быстрого запуска в данном изобретении является дапоксетин. Ниже изобретение обсуждено более подробно. Для ясности обсуждения здесь используется специальный пример дапоксетина, чтобы проиллюстрировать применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина быстрого запуска согласно данному изобретению. Данное изобретение также включает в себя селективные ингибиторы обратного захвата серотонина быстрого запуска, которые являются кратко действующими селективными ингибиторами обратного захвата серотонина.

Данное изобретение включает в себя применение дапоксетина, в частности, (a) (+)-N,N-диметил-1-фенил-3-(1-нафтилокси)пропанамина

или его фармацевтически приемлемой соли; (b) (S) - (+) -N,N-диметил-1-фенил-3-(1-нафтилокси)пропанамина (дапоксетина) или его фармацевтически приемлемой соли; и (c) (R) - (-) -N,N-диметил-1-фенил-3-(1-нафтилокси)пропанамина или его фармацевтически приемлемой соли, также как и любых его активных метаболитов. В частности, активные метаболиты включают в себя, не ограничиваясь этим, моно-десметил дапоксетин и дидесметил-дапоксетин. Как правило, вводимое соединение будет включать в себя только одну из этих альтернативных форм, но может включать в себя и больше, чем одну, в варьлируемых количествах.

Применяемые здесь обозначения "Me", "Et", "Pr", "EtOAc", "THF" и "DMF" относятся к метилу, этилу, пропилу, этилацетату, тетрагидрофурану и диметилформамиду, соответственно.

Применяемый здесь термин «половая активность» относится к деятельности, включающей в себя половое возбуждение, при котором пациент хочет избежать половой дисфункции, такой как преждевременная эякуляция. Примерами полового сношения являются сношение, мастурбация, половое сношение и т.п. Половое сношение предпочтительнее.

Применяемый здесь термин «половое возбуждение» относится к переполнению кровью полового органа. Примерами половых органов являются половой член и клитор.

Применяемый здесь термин «переполнение» относится к увеличению притока крови к половому органу.

Применяемый здесь термин «сношение» относится к физической стимуляции между личностями, такой как интромиссия, которая включает в себя гениталии, по крайней мере одного человека.

Применяемый здесь термин «интромиссия» относится к введению или периоду введения полового члена в отверстие. Примером отверстия является влагалище.

Применяемый здесь термин «селективный ингибитор обратного захвата серотонина быстрого запуска» относится к лекарственному средству с фармакокинетической характеристикой, при которой  $T_{max}$  устойчиво меньше, чем приблизительно 4 часа. В альтернативных вариантах «селективный ингибитор обратного захвата серотонина быстрого запуска» относится к лекарственному

средству с фармакокинетической характеристикой, при которой  $T_{max}$  устойчиво меньше, чем приблизительно 3 часа или устойчиво меньше, чем приблизительно 2 часа. Дапоксетин является примером селективного ингибитора обратного захвата серотонина быстрого запуска.

Применяемый здесь термин «краткодействующий селективный ингибитор обратного захвата серотонина» относится к лекарственному средству с фармакокинетической характеристикой, при которой  $T_{1/2}$  меньше, чем приблизительно 20 часов. В альтернативных вариантах «кратко действующий селективный ингибитор обратного захвата серотонина» относится к лекарственному средству с фармакокинетической характеристикой, при которой  $T_{1/2}$  меньше, чем приблизительно 13 часов, или меньше, чем приблизительно 7 часов.

Применяемый здесь термин «рацемический» означает смесь (R) и (S) оптических изомеров, где (R)- и (S)-оптические изомеры присутствуют приблизительно в отношении 1:1.

Применяемый здесь термин «в значительной степени свободный от его (R) стереоизомера» означает, например, что соединение содержит существенно большую долю дапоксетина относительно его (R) стереоизомера. В предпочтительном воплощении данного изобретения, соединение содержит, по меньшей мере приблизительно 90% по весу дапоксетина и приблизительно 10% по весу или меньше его (R)-стереоизомера. В более предпочтительном воплощении данного изобретения применяемый здесь термин «в значительной степени свободный от его (R) стереоизомера» означает, что соединение содержит по крайней мере приблизительно 95% по весу дапоксетина и приблизительно 5% по весу или меньше его (R)-стереоизомера. В наиболее предпочтительном воплощении данного изобретения, применяемый здесь термин «в значительной степени свободный от его (R)-стереоизомера» означает, что соединение содержит по крайней мере приблизительно 99% по весу дапоксетина и приблизительно 1% по весу или меньше его (R)-стереоизомера. В особенно предпочтительном воплощении применяемый здесь термин «в значительной степени свободный от его (R) стереоизомера»

означает, что соединение содержит почти 100% по весу дапоксетина.

Применяемый здесь термин «в значительной степени свободный от его (S) стереоизомера» означает, например, что соединение содержит существенно большую долю (R)-(-)-N,N-диметил-1-фенил-3-(1-нафтилокси)пропанамина по сравнению с его (S)-стереоизомером. В предпочтительном воплощении данного изобретения соединение содержит по крайней мере приблизительно 90% по весу (R)-(-)-N,N-диметил-1-фенил-3-(1-нафтилокси)-пропанамина и приблизительно 10% по весу или меньше его (S)-стереоизомера. В более предпочтительном воплощении данного изобретения применяемый здесь термин «в значительной степени свободный от его (S)-стереоизомера» означает, что соединение содержит по крайней мере приблизительно 95% по весу (R)-(-)-N,N-диметил-1-фенил-3-(1-нафтилокси)пропанамина и приблизительно 5% по весу или меньше его (S)-стереоизомера. В наиболее предпочтительном воплощении данного изобретения применяемый здесь термин «в значительной степени свободный от его (S) стереоизомера» означает, что соединение содержит по крайней мере приблизительно 99% по весу (R)-(-)-N,N-диметил-1-фенил-3-(1-нафтилокси)пропанамина и приблизительно 1% по весу или меньше его (S)-стереоизомера. В особенно предпочтительном воплощении данного изобретения применяемый здесь термин «в значительной степени свободный от его (S) стереоизомера» означает, что соединение содержит почти 100% по весу (R)-(-)-N,N-диметил-1-фенил-3-(1-нафтилокси)пропанамина (R)-(-)-N,N-диметил-1-фенил-3-(1-нафтилокси)пропанамина.

Дапоксетин и его фармацевтически приемлемые соли могут быть легко приготовлены с помощью процедур, известных специалисту. См. например, патент США № 5135947, выданный 4 августа 1992, раскрытие признаков которого включено здесь путем ссылки. Кроме того, для приготовления различных полезных промежуточных звеньев дапоксетина см. патент США № 5292962, выданный 8 марта 1994, раскрытие признаков которого включено здесь путем ссылки.

В одном из воплощений данного изобретения селективный

ингибитор обратного захвата серотонина быстрого запуска или его фармацевтически приемлемая соль может быть введена животному в сочетании с соединением, способным повышать или усиливать воздействие моноаминов или серотонина у млекопитающего, подходящего для применяемых в данном изобретении способов и соединений. Предпочтительные моноамин повышающие соединения включают в себя, но не ограничиваются ими, амитрифилин (ELAVIL™ и VANATRIP™), амитрифилин и хлордиазипоксид (LIMBITROL™), амитрифилин и перфеназин (ETRAFON™ и TRIAVIL™), амоксапин (ASENDIN™), кломипрамин (ANAFRANIL™), циталопрам (CELEXA™), дапоксетин, дезипрамин (NORPRAMIN™ и PERTOFRANE™), доксипин (ADAPIN™, SINEQUAN™, XEPIN™, и ZONALON™), дюлокситин, флуоксетин (PROZAC™), флувоксамин (LUVOX™), имипрамин (JANIMINE™, TOFRANIL™, и TOFRANIL-PM™), изокарбоксазид (MARPLAN™), миртазапин (REMERON™), нортрифилин (PAMELOR™), парокситин (PAXIL™), фенелзин (NARDIL™), протрифилин (VIVACTIL™), рифазодон (SERZONE™), селегилин (ALZENE™, CARBEX, DEPRENYL™ и ELDEPRYL™), сертралин (ZOLOFT™), транилкипромин (PARNATE™), тразадон (DESYREL™), тримипрамин (SURMONTIL™) и венлафаксин (EFFEXOR™).

Также следует признать для всех приводимых здесь воплощений, что рассмотрено сочетание терапии других различных половых дисфункций путем отдельного введения соединений согласно изобретению и дополнительных терапевтических начал, таких как одно или больше лекарственных средств (например, йохимбин).

Различные соединения перечисленных выше торговых марок в общем коммерчески доступны. Оставшиеся соединения могут быть легко приготовлены или получены специалистом в области фармацевтики. Например, специалисту легко синтезировать дапоксетин или его фармацевтически приемлемую соль, так же как метаболиты или оптически чистые стереоизомеры или их соли, для применения в соединениях и способах изобретения, следуя руководству, такому как патент США № 5135947. См. также W.J. Wheeler и др., «Хиральные синтезы дапокситингидрохлорида, ингибитора обратного захвата серотонина и его содержащего



изотоп  $^{14}\text{C}$  изомера (A Chiral Synthesis of Dapoxetine Hydrochloride, a Serotonin Re-uptake Inhibitor, and its  $^{14}\text{C}$  Isotopomer» J. Labeled Compounds Radiopharmaceuticals, 31(4):305-315 (1992).

Каждый из терминов «композиция(и)», «активное начало(а)» и «соединение(я)», применяемые здесь, включает в себя : (a) композицию(и), увеличивающую воздействие моноаминов; (b) композицию(и), увеличивающую количество серотонина у млекопитающего; (c) композицию(и), ингибирующие обратный захват серотонина в нервных окончаниях у млекопитающего; и (d) ингибитор(ы) серотонин-селективного обратного захвата или его фармацевтически приемлемую соль. Термины «композиция(и)», «активное начало(а)» и «соединение(я)» также включают в себя любой оптически чистый изомер или его фармацевтически приемлемую соль, также как любой активный метаболит или его фармацевтически приемлемую соль, вышеупомянутого соединения(й).

Термин «дополнительное терапевтическое начало(а)», который здесь применяется, относится к применению соединений, которые могут применяться в дополнение к соединению, чтобы предупреждать, лечить или регулировать половую дисфункцию у пациента, нуждающегося в терапии. Например, йохимбин или оксид азота могут применяться для терапии эректильной дисфункции в дополнение к соединению согласно изобретению. Другие подходящие дополнительные терапевтические начала включают в себя, не ограничиваясь ими, эйкозаноиды, такие как альпростадил, и ингибиторы фосфодиэстеразы, такие как силденафил цитрат (VIAGRA®) и IC 351.

Термин «фармацевтически приемлемая соль», применяемый здесь, относится к солям соединений, описанным здесь, которые являются в основном нетоксичными для живых организмов. Типичные фармацевтически приемлемые соли включают в себя соли, приготовленные путем взаимодействия соединений данного изобретения с фармацевтически подходящим минералом или органической кислотой. Такие соли называются кислыми дополнительными солями. Фармацевтически приемлемые соли также включают в себя соединения, у которых  $T_{max}$  меньше, чем

приблизительно 4 часа.

Кислоты, обычно используемые для образования кислых солей, являются неорганическими кислотами, такими как соляная кислота, бромистоводородная кислота, йодистоводородная кислота, серная кислота, фосфорная кислота и т.п., и органическими кислотами, такими как пара-толуолсульфокислота, метансульфоновая кислота, щавелевая кислота, пара-бромфенилсульфоновая кислота, угольная кислота, янтарная кислота, лимонная кислота, бензойная кислота, уксусная кислота и т.п. Примерами таких фармацевтически приемлемых солей являются сульфат, пиросульфат, бисульфат, сульфит, бисульфит, фосфат, моногидрофосфат, дигидрофосфат, метафосфат, пирофосфат, бромид, иодид, ацетат, пропионат, соль декановой кислоты, соль каприловой кислоты, соль акриловой кислоты, соль муравьиной кислоты, гидрохлорид, дигидрохлорид, изобутират, соль капроновой кислоты, соль гептановой кислоты, пропионат, оксалат, малонат, сукцинат, суберат, себацат, фумарат, малеат, бутин-1,4-диоат, гексин-1,6-диоат, бензоат, хлорбензоат, метилбензоат, гидроксibenзоат, метоксибензоат, фталат, ксилолсульфонат, фенилацетат, фенилпропионат, фенилбутират, цитрат, лактат,  $\alpha$ -гидроксibuтират, гликолат, тартрат, метансульфонат, пропансульфонат, нафтил-1-сульфонат, нафтил-2-сульфонат, манделат и т.п.. Предпочтительно фармацевтически приемлемыми кислыми дополнительными солями являются соли, образованные неорганическими кислотами, такими как соляная кислота и бромистоводородная кислота, и соли, образованные органическими кислотами, такими как малеиновая кислота и метансульфоновая кислота.

Следует признать, что индивидуальный противоположно заряженный ион, являющийся частью любой соли данного изобретения, обычно не имеет критической природы, пока соль в целом фармакологически приемлема и пока противоположно заряженный ион не содействует нежелательным качествам соли в целом. Далее подразумевается, что вышеупомянутые соли могут образовывать гидраты или существовать в основном в безводной форме.

Фармацевтические составы, применяемые в способах данного изобретения, являются, соответственно, стерильными, включая любое из вышеупомянутых внесенных в список соединений или их фармацевтически приемлемых солей в качестве активного ингредиента. Составы могут также содержать фармацевтически приемлемый носитель или наполнитель и - по выбору - другие терапевтические ингредиенты.

Составы для применения в способах данного изобретения могут включать в себя соответствующие наполнители или носители, такие как крахмалы, сахара, микрокристаллическая целлюлоза, разбавители, гранулирующие агенты, смазки, связующие, расщепляющие агенты и т.п. Примеры таких наполнителей включают в себя воду, солевой раствор, раствор Рингера, раствор декстрозы, раствор Хенкса и другие водные физиологически сбалансированные растворы соли. Могут также применяться неводные носители, такие как нелетучие масла, кунжутное масло, этилолеат или триглицериды. Другие полезные композиции включают в себя суспензии, содержащие повышающие вязкость агенты, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, сорбит или декстран. Наполнители могут также содержать незначительные количества добавок, таких как вещества, повышающие изотоничность раствора и химическую стабильность. Примеры буферов включают в себя фосфатный буфер, бикарбонатный буфер и Трис-буфер, в то время как примеры стабилизаторов включают тимирозал, о-крезол, формалин и бензиловый спирт. Стандартные композиции могут быть или в виде жидких инъекций, или в виде твердых частиц, распределенных в подходящей жидкости в виде суспензии или раствора для инъекции. Так, в не жидкую композицию, в которой наполнитель может содержать декстрозу, сывороточный альбумин человека, стабилизаторы и т.д., перед введением можно добавить стерилизованную воду или солевой раствор.

Лекарственные формы включают в себя таблетки, пастилки, дисперсии, суспензии, растворы, капсулы, капли, крахмальные капсулы, комочки, гелевые капсулы, сиропы, эликсиры, гели, порошки, взвеси, лепешки, мази, кремы, пасты, пластыри, лосьоны, диски, свечи, назально или перорально распыляемые

растворы, аэрозоли, и т.п.

Благодаря легкости введения, таблетки и капсулы представляют имеющую наибольшее преимущество пероральную форму дозировки, в которой использованы упакованные твердые фармацевтические носители. Если нужно, таблетки могут быть покрыты по стандартной водной или неводной технологии.

В дополнение к обычным лекарственным формам, указанным выше, соединения данного изобретения могут быть также введены таким образом, чтобы облегчить в случае необходимости, контролируемое высвобождение, или с помощью устройств для доставки, которые хорошо известны специалистам в данной области, таких как описанные в патентах США №№ 3845770; 3916899; 3536809; 3598123; 4008719; 5674533; 5059595; 5591767; 5120548; 5073543; 5639476; 5354556 и 5733566, каждый из которых отмечен здесь специальной ссылкой. Такие фармацевтические композиции могут обеспечить медленное или контролируемое высвобождение одного или большего количества действующих ингредиентов, применяемых в указанных публикациях, например, гидропропилметилцеллюлозы, других полимерных матриц, гелей, проницаемых мембран, осмотических систем, многослойных покрытий, микрочастиц, липосом, микросфер и т.п. или их комбинации, чтобы обеспечить желательный профиль контролируемого высвобождения в различных пропорциях. Соответствующие композиции контролируемого высвобождения, известные специалистам в данной области, включая описанные здесь, могут быть легко отделены для применения в фармацевтических составах и способах изобретения. Таким образом, отдельные лекарственные формы, подходящие для перорального введения, такие как таблетки, капсулы, гелевые капсулы, мини-капсулы и т.п., которые адаптированы к контролируемому высвобождению, охвачены данным изобретением. Применяемый здесь термин «композиция (и) контролируемого высвобождения» означает композицию, адаптированную к обеспечению продолжительного высвобождения действующего ингредиента (ов) на протяжении потребности в терапии. Например - но никоим образом не для ограничения изобретения - композиция

контролируемого высвобождения согласно изобретению могла бы способствовать высвобождению действующего ингредиента(ов) в течение 2-8-часового периода.

Общей целью всех фармацевтических препаратов контролируемого высвобождения является совершенствование лекарственной терапии на фоне достигнутого при введении их компонентов в форме, не предназначенной для контролируемого высвобождения их неуправляемыми компенсирующими частями. Идеально, когда применение оптимально разработанного препарата контролируемого высвобождения в медицинском лечении согласно изобретению характеризуется минимумом лекарственного вещества, используемого для лечения или контроля состояния в течение времени, требуемого для терапии. Преимущества композиций контролируемого высвобождения согласно изобретению могут включать в себя 1) распространение действия лекарственного средства на весь период потребности в терапии; 2) снижение пиковой концентрации в плазме действующих ингредиентов; и 3) улучшение податливости пациентов.

Большинство композиций контролируемого высвобождения предназначено, чтобы первоначально ввести количество лекарственного средства, которое быстро производит желательное терапевтическое воздействие, и постепенно и непрерывно ввести другие количества лекарственного средства, чтобы сохранять этот уровень терапевтического воздействия в течение времени, достаточного для обеспечения необходимой терапии. Чтобы сохранять этот постоянный уровень лекарственного средства в организме в течение необходимого для терапии времени, лекарственное средство должно высвобождаться из лекарственной формы со скоростью, которая позволит заменить количество лекарственного средства, метаболизируемое и выводимое из организма. Лекарственное средство должно также быть выпущено с достаточной скоростью, чтобы облегчить всасывание в кровь в течение времени, необходимого для лечения.

Контролируемое высвобождение действующего ингредиента может стимулироваться различными индукторами, например, рН, температурой, ферментами, водой или другими физиологическими

условиями или соединениями. Применяемый здесь термин «компонент контролируемого высвобождения» означает соединение или соединения, включая, но не ограничиваясь ими, полимеры, полимерные матрицы, гели, проницаемые мембраны, липосомы, микросферы и т.п. или их комбинации, которые облегчают контролируемое высвобождение действующего ингредиента, необходимого в терапии.

Кроме того, понятно, что соединения данного изобретения могут вводиться так же быстро как происходит разложение или распад фармацевтических лекарственных форм, которые легко могут быть приготовлены специалистом в данной области. Такие композиции полезны, например, для тех пациентов, которые испытывают трудности при глотании обычных таблеток или капсул, и также полезны для подъязычного и трансбуккального ведения лекарственных средств.

Рассмотрение заключительных анализов исследования, отмеченных в разделе примеров, позволяют предсказать что препарат SSRI небыстрого запуска, созданный, чтобы обеспечить быстрый запуск избирательно, должен обеспечить существенное преимущество по сравнению с существующими композициями SSRI небыстрого запуска. Таким образом, дальнейшим воплощением данного изобретения является доставка SSRI небыстрого запуска, типа флуоксетина, пароксетина или сертралина, в композицию быстрого ввода.

Например, сублимированные или лиофилизированные лекарственные формы, как известно, быстро растворяются или распадаются во рту. Эти формы состоят из пористой матрицы, растворимой в воде или диспергированного в воде носителя, который насыщен однократной дозой действующего соединения. Эти лекарственные формы приготовлены путем первоначального добавления активного соединения к раствору, включающему в себя носитель и подходящий растворитель, обычно воду. Результирующую композицию затем подвергают лиофильной сушке, в результате которой растворитель возгоняют в высоком вакууме.

Кроме того, в патенте США № 4866046, выданном 12 сентября 1989, описана, например, таблетка аспирина, которая быстро

распадается в ротовой, предпочтительно подъязычной, полости за 2-60 секунд. Эта таблетка обеспечивает быстрое всасывание аспирина из слюны в кровоток. Сублингвальная таблетка приготовлена путем прессования в пласты смеси крахмала (влажность 10%), ацетилсалициловой кислоты, корригента и подсластителя. Пласты затем пропускают через отверстия (14-16 меш) и повторно сжимают в таблетки. Аминокислоту можно также применять с аспирином для растворения и нейтрализации вкуса.

В патенте США № 5082667, выданном 21 января 1992, обсуждается лекарственная форма в виде растертой в порошок таблетки, которая быстро растворяется во внутриротовой полости. Такая лекарственная форма включает в себя пористую, цементирующую сетчатую структуру растворимого в воде, но не растворимого в этиловом спирте углевода, который содержит дискретные частицы действующего соединения, покрытые триглицеридным покрытием. Дискретные частицы готовят путем суспендирования активного ингредиента в расплавленном триглицериде. Дискретные частицы смешивают с углеводом и временным жидким связующим, чтобы сформировать влажную массу. Массе затем придают форму таблетки, и высушивают до образования порошка. Этот способ растертой таблетки ограничен однако для активных соединений, которые не чувствительны к температуре плавления триглицерида.

Фармацевтические композиции для применения в способах данного изобретения могут быть приготовлены любым из фармацевтических способов, но все способы включают в себя стадию связывания в ассоциацию действующего ингредиента с носителем, которая состоит из одного или более необходимых ингредиентов. Вообще композиции готовят при равномерном и глубоком перемешивании действующего ингредиента с жидкими носителями или тонко раздробленными твердыми носителями или с обоими, и затем, если необходимо, формируют изделие в желаемой форме.

Например, таблетку можно приготовить прессованием или отливкой в форму, возможно, с одним или большим количеством добавочных ингредиентов. Спрессованные таблетки можно

приготовить путем прессования в соответствующей машине активного ингредиента в сыпучей форме, такой как порошок или гранулы, произвольно смешанные со связующим, смазочным материалом, инертным разбавителем, поверхностно активным или диспергирующим агентом. Отлитые таблетки можно сделать отливкой в соответствующей машине смеси измельченного в порошок соединения, увлажненного инертным жидким разбавителем.

Введение этих композиций в способах данного изобретения может быть или совместным, или последовательным, например, селективный ингибитор обратного захвата серотонина быстрого запуска или его фармацевтически приемлемую соль можно ввести как комбинацию (в однократной дозировке), или одновременно, но отдельно, с одним или более дополнительным терапевтическим началом, таким как одно или большее количество лекарственных средств для дисфункции эрекции или низкого либидо, для предупреждения, лечения или регуляции половой дисфункции. Соединениям изобретения можно также обеспечить последовательное введение одного из соединений, обсужденных выше, и одного или более дополнительных терапевтических начал, подходящих для предупреждения, лечения или регуляции половой дисфункции в любом возможном порядке. Композиции, вводимые в каждом из этих способов, могут действовать совместно, последовательно или в любой комбинации совместно и/или последовательно.

Применяемые здесь термины «в случае необходимости», «как необходимый базис», «по необходимости (prn)», «прием по необходимости (prn-прием)» означают введение терапевтически эффективного количества селективного ингибитора обратного захвата серотонина быстрого запуска согласно изобретению за период времени, достаточный, чтобы обеспечить улучшенные терапевтические показатели, то есть улучшенную терапию в предупреждении, лечении или регуляции половой дисфункции, в то время как запускаящей дозы, постоянного введения и/или передозировки можно избежать. Применяемый здесь термин «терапевтически эффективное количество» означает количество селективного ингибитора обратного захвата серотонина быстрого запуска или его фармацевтически приемлемой соли, которое



обеспечивает терапевтическое преимущество в лечении, предупреждении или регуляции одной или более половых дисфункций или симптомов одной или более половых дисфункций. Применяемый здесь термин «половая дисфункция» включает в себя не ограничиваясь этим, преждевременную эякуляцию, замедленную эякуляцию (мужскую), замедленный (женский) оргазм, слабое половое влечение, половое отвращение, диспареунию и вагинизм. В частности, половая дисфункция означает преждевременную эякуляцию.

Применяемый здесь термин «преждевременная эякуляция» означает латентность внутривагинальной эякуляции меньшую, чем 2 минуты, которая имеет место более, чем в 50% сношений, по крайней мере предыдущие 6 месяцев. Термин также используется в соответствии с DSM IV, что означает: (1) устойчивую или рекуррентную эякуляцию с минимальной половой стимуляцией прежде, во время или вскоре после проникновения и прежде, чем человек этого хочет, которая должна учитывать факторы, влияющие на продолжительность стадии возбуждения, такие как возраст, новизна полового партнера или обстановки, и последняя частота повторения половым действием; (2) причины нарушения, вызванные патологическим состоянием или трудностью сношения; и (3) преждевременную эякуляцию, не обусловленную исключительно прямым воздействием веществ (например, отказом от опиоидов).

Одним из воплощений данного изобретения является rgn-прием селективного ингибитора обратного захвата серотонина быстрого запуска или его фармацевтически приемлемой соли перед половой активностью. Предпочтительный способ включает в себя rgn-прием селективного ингибитора обратного захвата серотонина быстрого запуска в пределах приблизительно 12-часового интервала перед половой активностью, вплоть до приема непосредственно перед нею. Более предпочтительный способ включает в себя rgn-прием в пределах приблизительно 10-часового интервала перед половой активностью, вплоть до приема непосредственно перед нею. Более предпочтительный способ включает в себя rgn-прием в пределах приблизительно 8-часового интервала перед половой активностью, вплоть до приема непосредственно перед нею. Наиболее

предпочтительный способ включает в себя rgn-прием в пределах приблизительно 4-часового интервала перед половой активностью, вплоть до приема непосредственно перед нею.

Специалистам в данной области хорошо известен подходящий период времени приема в обсуждаемых здесь целях, который может зависеть от других принимаемых пациентом терапевтических композиций. Как пример, который никоим образом не предназначен для ограничения, подходящий период времени мог бы составлять приблизительно 1-4 часа перед потребностью в терапии, но не больше, чем один раз в день.

Количественная дозировка селективного ингибитора обратного захвата серотонина быстрого запуска или его фармацевтически приемлемой соли на rgn-прием соответствует количеству, подходящему для регуляции нарушения или состояния. Количество изменится в связи с тяжестью состояния, которое будут лечить, и способом введения. Дозировка и частота повторений дозировки также изменятся в зависимости от возраста, веса тела и реакции индивидуума. Подходящий диапазон дозировки может легко определить специалист в данной области. Вообще, суммарная дозировка селективного ингибитора обратного захвата серотонина быстрого запуска или его фармацевтически приемлемой соли для состояний, описанных здесь, охватывает диапазон приблизительно от 0,001 мг до 350 мг, предпочтительно приблизительно от 0,01 мг до 200 мг, более предпочтительно приблизительно от 0,01 мг до 120 мг, и наиболее предпочтительно приблизительно от 1 мг до 80 мг, вводимых однократно или раздельно по необходимости. Эти дозировки предпочтительно адаптированы для самостоятельного введения пациентом по необходимости.

Далее рекомендуется, чтобы пациенты в возрасте более 65 лет и с поврежденной функцией почек или печени первоначально получали низкие дозировки, которые затем будут титроваться, в зависимости от индивидуальной реакции(ий) или уровня(ней) в крови. Может быть, в некоторых случаях необходимо применять дозировки вне данных диапазонов, как будет очевидно специалисту. Далее, отмечается, что клиницист или лечащий врач будут знать, как и когда корректировать, прервать или

ограничить терапию в связи с индивидуальной реакцией пациента.

Эффективность способа *prn*-приема данного изобретения можно проверить разными путями. Например, квалифицированный специалист может сравнить реакции с и без введения *prn*-приемом дозы дапоксетина или его фармацевтически приемлемой соли (в пределах временного периода, совместимого с фармакокинетикой дапоксетина). Подходящие для сравнения реакции включают в себя, например, определение латентности от момента инициации половой активности до момента эякуляции, с хронометром, определение числа тазовых толчков, связанных со сношением, подсчет числа эякуляций, происходящих до проникновения, или с помощью опроса или серии вопросов, предложенных пациентам.

Эффективность способа *prn*-приема дапоксетина или его фармацевтически приемлемой соли можно определить, например, следующим образом. Тестирование субъектов *in vivo* можно провести путем двойного контрольного рандомизированного испытания с плацебо-контролем безопасности и эффективности исследования в 2-15 местах. Для гарантированной оценки 128 субъектов, приблизительно 168 субъектов могут быть рандомизированы одним из четырех способов лечения: плацебо, 20 мг или 40 мг дапоксетин. Исследование может включать в себя отборочное посещение, период на освоение 4 недели или меньше, в течение которого сношение было бы предпринято по крайней мере 4 раза, и период лечения 4 недели или меньше, в котором сношение было бы предпринято по крайней мере 4 раза. Субъектами должны быть здоровые мужчины, по меньшей мере 18-летнего возраста, с диагнозом преждевременной эякуляции.

Субъектов нужно проинструктировать для принятия изучаемого медикамента (одна доза содержит 2 таблетки или плацебо, или 10 мг, или 20 мг дапоксетина) в пределах 1-3 часов до ожидаемой половой активности. Изучаемый медикамент не принимают чаще, чем 1 раз в день. Субъектов можно разделить во время регистрации в соотношении 1:1:1 для плацебо и 2-х доз дапоксетина. Эффективность дапоксетина или его фармацевтически приемлемой соли можно оценить, сравнивая латентности эякуляции, зарегистрированные партнером по секундомеру и зарегистрированные

в журнале регистрации событий.

Пациента, ощутившего преимущество способа рпг-приема дапоксетина или его фармацевтически приемлемой соли, можно определить, например, через введение общего вопроса об удовлетворении, такого как:

Как бы вы завершили следующее утверждение?

Новый флакон медикамента, который я получил при моем предыдущем посещении, сделал мою проблему преждевременной эякуляции:

- намного лучше
- лучше
- немного лучше
- той же самой
- немного хуже
- хуже
- намного хуже

Кроме того, пациента, ощутившего преимущество способа рпг-приема дапоксетина или его фармацевтически приемлемой соли, можно определить, например, через введение психометрического определения качества жизни, такого как анкетный опрос по преждевременной эякуляции (PEQ).

Субъектами должны быть здоровые мужчины, по меньшей мере 18 летнего возраста, с диагнозом преждевременной эякуляции, как определено в DSM IV. Субъектов, которые соответствуют критериям отбора, можно обеспечить историей болезни и провести психосексуальную и физическую экспертизу по отбору. Эффективность дапоксетина или его фармацевтически приемлемой соли можно оценить, сравнивая латентности эякуляции, зарегистрированные партнером по секундомеру и зарегистрированные в журнале регистрации событий. Безопасность можно оценить по клиническим лабораторным исследованиям, по показателям жизненно важных функций и по неблагоприятным отчетам исследований, собранных на всем протяжении исследования. Физическую экспертизу, включая рентген груди и ЭКГ, можно выполнить при заключительном посещении.

Каждый субъект должен согласиться со следующими критериями преждевременной эякуляции, определяемыми в DSM IV, или латентностью внутривагинальной эякуляции более 2 минут, которая имеет место более чем в 50% сношений в период, по меньшей мере в предыдущие 6 месяцев, отмечаемые и субъектом, и партнером/супругой. Критериями для преждевременной эякуляции должны быть следующие: (1) устойчивая или рекуррентная эякуляция с минимальной половой стимуляцией прежде, во время, или вскоре после проникновения, и прежде, чем человек этого хочет. Клиницист должен принять во внимание факторы, которые воздействуют на продолжительность стадии возбуждения, такие как возраст, новизна полового партнера или обстановки, и последняя частота половой активности; (2) причины нарушения, вызванные патологическим состоянием или трудностью сношения; и (3) преждевременная эякуляция, не обусловленная исключительно прямым воздействием веществ (например, отменой опиоидов).

Субъекты для исследования должны быть гетеросексуальными мужчинами, по меньшей мере 18 летнего возраста с устойчивыми, моногамными половыми отношениями, по крайней мере в течение 6 месяцев. Субъект и партнер/супруга должны оба согласиться на попытку по крайней мере 4-х влагалищных сношений между 1 и 2 посещениями (между которыми может пройти не более 4 недель) и 4 влагалищных сношения между 2 и 3 посещениями, 3 и 4 посещениями и 4 и 5 посещениями (ни одним из интервалов между посещениями не должен быть более 4 недель). Субъект и партнер должны быть способны к пониманию и исполнению, и оба должны понять и подписать информационное соглашение. Если партнер/супруга имеют потенциальную опасность рождения ребенка (то есть, не после менопаузы или не стерилизована хирургическим путем) и субъект не стерилен, субъект и/или партнер должны применять приемлемую форму ограничения рождаемости (презерватив, пероральные контрацептивы). Субъект и партнер должны согласиться применять ту же самую форму ограничения рождаемости на всем протяжении исследования. Субъект, не соответствующий любому из следующих критериев, должен быть исключен из исследования, любые клинически значимые аномалии, хроническое или присутствующее

кардиологическое или сосудистое заболевание, гипертония, печеночные, почечные, легочные, неврологические или эндокринные заболевания, существенно аномальная ЭКГ при отборе, хроническое злоупотребление этиловым спиртом/лекарственным средством в пределах предыдущих 6 месяцев; среднее потребление более 2 рюмок спиртных напитков в день, наличие психиатрических расстройств (например, шизофрении, депрессии), заболевания, сопутствующие дисфункции эрекции, уретриты, хронические простатиты, тазовые хирургические операции или травма/повреждение спинного мозга, положительные результаты теста на поверхностный антиген (HB sAg) гепатита В, вирус гепатита С (HCV) или на вирус иммунодефицита человека (HIV), известна повышенная чувствительность к дапоксетину или другим SSRI, получал любые тестируемые на исследовании лекарственные средства в пределах предшествующих 30 дней, не желает или не способен полностью сотрудничать с исследователем, употребление гипотензивных лекарственных средств, гуанетидина или резерпина, или наличие доказанного любого медицинского состояния, которое препятствовало бы преждевременной эякуляции, например, субъекты принимающие любой из лекарственных препаратов в пределах периода установленного выведения, перечисленных ниже в Таблице 1.

Таблица 1. Лекарственные препараты

Лекарственный препарат/лечение	Период выведения
Препараты против кашля/простуды	7 дней
Антиэпилептические средства (например, phenytoin)	30 дней
Спазмолитические средства (например, procyclidine)	30 дней
Барбитураты (например, phenobarbital)	30 дней
Циметидин	30 дней
Другие тестируемые лекарственные средства	30 дней
Предписанные или выходящие за рамки обычной диеты лекарственные средства или лечение	30 дней
Седативные антигистамины	30 дней

Варфариноподобные соединения (например, Coumadin)	30 дней
Литий	30 дней
Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина [SSRI] (например, ZOLOFT, PAXIL, PROZAC)	30 дней
Трициклические антидепрессанты (например, Coxefen, Nortriptylene, Amitriptyline)	30 дней
Ингибиторы моноаминоксидазы [MAOI] (Nardil, Pamate, и т.д.)	30 дней
Гипотензивные средства: $\alpha$ -блокаторы; clonidine $\alpha$ -метилДОФА, или $\beta$ -блокаторы	30 дней

Субъектов можно разделить во время регистрации в соотношении 1:1:1 по приему плацебо и 2 доз дапоксетина. Как исследователь, так и субъект не должны назначать исследуемого лекарственного средства.

Показатели жизненно важных функций включают в себя кровяное давление, частоту сердцебиений, дыхание и температуру тела, и они могут быть определены при отборе и при 2,3,4 и 5 посещениях. Показатели кровяного давления и частоты сердцебиений можно определить у субъекта в лежачем и сидячем состоянии. Температуру тела в ротовой полости (по Фаренгейту) можно измерить как часть показателей жизненно важных функций, установленных выше.

Лабораторные анализы стандартных проб можно сделать при отборе и при 2,3,4, и 5 посещениях. Пациентам можно раздать журналы регистрации событий и секундомеры при посещении 1 для записи хронометража принятия медикамента, того, когда сношение предпринято, и латентности эякуляции, определяемой как время от интромиссии до эякуляции. Пациент и партнер могут подписывать инициалами каждую регистрацию в журнале регистрации. Анкетные опросы должны проводиться при 1,2,3,4 и 5 посещениях на месте приема.

Субъектам можно давать 6 доз исследуемого лекарственного средства (то есть, 12 капсул) при посещении 2. Субъекты должны

самостоятельно принимать изучаемое лекарственное средство в пределах 1-3 часов до ожидаемого полового сношения. Изучаемое лекарственное средство нельзя принимать больше, чем один раз в день. Дозировка может быть зафиксирована субъектом в его журнале регистрации событий. Информацию о дозировке в журнале регистрации событий субъекта можно сравнить с количеством лекарственного средства при посещении 3.

Субъекты не могут принимать любой из медикаментов, перечисленных в таблице в разделе "Критерии Исключения" в пределах точно установленного периода выведения. Субъекты не должны принимать новые медикаменты (то есть, медикаменты, прием которых начат в пределах 30 дней до начала исследования или в некоторой точке в течение исследования) или остановить прием любых медикаментов в течение этого исследования. Применение всех медикаментов (отпускаемых без рецепта, согласно рецепту и травяных) может быть зарегистрировано на сопутствующей лечению странице отчетного бланка.

Сравнение можно сделать между абсолютными значениями для лечения по версии плацебо против каждого лечения в группе дапоксетина.

От субъектов можно потребовать сделать попытку сношения, по меньшей мере 4 раза в течение периода на освоение, пропуская период времени максимально 4 недели. После 4 попыток сношения субъекты должны предпринять посещение 2. Журналы регистрации событий нужно собрать, общее удовлетворение субъект/партнер зарегистрировать и провести анкетирование по качеству жизни. Субъекта нужно рандомизировать к одному из 18 режимов дозировки плацебо или дапоксетина (20 или 40 мг ргп). После 4-6 попыток сношения, максимально через 4 недели, субъект должен вернуться для посещения 3. Журналы регистрации событий нужно собрать, зарегистрировать оценки полного удовлетворения субъект/партнер и провести анкетирование по качеству жизни. Затем нужно распределить следующую дозу плацебо или дапоксетина. После 4-6 попыток сношения, максимально через 4 недели, субъект должен вернуться для посещения 4. Данную модель можно повторять, пока пациент не получит плацебо и обе дозы дапоксетина.



Показатели «латентности эякуляции» и «числа толчков до эякуляции» нужно регистрировать как среднее число из 4-6 событий, зарегистрированных в журнале регистрации для данного периода лечения. Субъектам, которые эякулировали до интромиссии, нужно регистрировать нуль и в графе «латентность эякуляции», и в графе «число толчков до эякуляции». «Показатели удовлетворения субъекта и партнера в очках (общее впечатление)» и «Эякуляторное (или половое) анкетирование по качеству жизни субъекта и партнера» для каждого периода лечения должны быть основаны на подсчете очков, собранных при посещении, непосредственно перед каждым следующим периодом лечения.

Можно приготовить капсулы или таблетки, которые содержат плацебо, 10 мг или 20 мг дапоксетина. Субъекту нужно принять две капсулы или две таблетки за 1-3 часа до ожидаемой половой активности. Другие подходящие композиции данного изобретения для перорального приема перечислены в Таблицах 2, 3, 4, 5, 6 и 7.

Таблица 2. Композиция для перорального приема

Компонент	5 мг капсула	10 мг капсула	20 мг капсула
Дапоксетин	5,0	10,0	20,0
Микрокристаллическая целлюлоза	90,0	90,0	90,0
Крахмал в пред-гелеобразном состоянии	100,3	97,8	82,8
Кроскармеллоза	7,0	7,0	7,0
Стеарат магния	0,2	0,2	0,2

Действующий ингредиент (например, дапоксетин или его фармацевтически приемлемая соль) можно просеять и смешать с перечисленными наполнителями. Смесь можно заполнить подходящего размера состоящие из двух частей жесткие желатиновые капсулы, применяя подходящие устройства и способы, известные в данной области. См. *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16-ое или 18-ое издание, объединенные здесь во всей их полноте данной ссылкой. Другие дозы можно приготовить, изменяя вес загрузки, и, в случае необходимости, изменяя размер капсулы до удовлетворения требованиям.

Таблица 3. Формы дозирования в виде спрессованных таблеток

Компонент	2,5 мг	5,0 мг	20 мг
	таблетка	таблетка	таблетка
Дапоксетин	2,5	5,0	20,0
Микрокристаллическая целлюлоза	90,0	90,0	90,0
Крахмал прежелатинизированный	100,3	97,8	82,8
Кроскармеллоза	7,0	7,0	7,0
Стеарат магния	0,2	0,2	0,2

Действующий ингредиент (например, дапоксетин или его фармацевтически приемлемая соль) можно просеять сквозь соответствующий микрофильтр и смешивать с наполнителями до тех пор, пока не сформируется однородная смесь. Сухую смесь можно просеять и смешать со стеаратом магния. Результирующую порошкообразную смесь можно затем спрессовать в таблетку желаемой формы и размера. Таблетки других концентраций можно приготовить, изменяя соотношение действующего ингредиента и наполнителя(ей) или модифицируя вес таблетки.

Таблица 4. Таблетки

Формула	Количество на таблетку в мг		
	А	В	С
Действующий ингредиент: дапоксетин	5,0	10,0	25,0
Лактоза ВР	62,0	107,0	137,0
Крахмал ВР	20,0	20,0	25,0
Микрокристаллическая целлюлоза	10,0	10,0	10,0
Гидрогенизированное растительное масло	1,5	1,5	1,5
Поливинилпирролидинон	1,5	1,5	1,5
Компрессионный вес	100,0	150,0	200,0

Действующий ингредиент (например, дапоксетин, или его фармацевтически приемлемая соль) можно просеять сквозь соответствующий микрофильтр и смешивать с лактозой до тех пор, пока не сформируется однородная смесь. Добавляют

соответствующие объемы воды и гранулируют порошки. После сушки гранулы просеивают и смешивают с оставшимися наполнителями. Полученные гранулы затем прессуют в таблетки нужной формы. Таблетки других концентраций можно приготовить, изменяя соотношение действующего ингредиента и наполнителя(ей) или компрессионный вес.

Таблица 5. Таблетки

Формула	Количество на таблетку в мг		
	А	В	С
Действующий ингредиент: дапоксетин	5,0	10,0	25,0
Лактоза ВР	48,5	93,5	83,5
Крахмал ВР	30,0	30,0	60,0
Маисовый крахмал прежелатинизированный ВР	15	15	15
Стеарат магния	1,5	1,5	1,5
Компрессионный вес	100,0	150,0	200,0

Действующий ингредиент (например, дапоксетин или его фармацевтически приемлемая соль) можно просеять сквозь подходящий микрофильтр и смешивать с лактозой, крахмалом и прежелатинизированным маисовым крахмалом до тех пор, пока не сформируется однородная смесь. Добавляют соответствующие объемы воды и гранулируют порошки. Затем после сушки гранулы просеивают и смешивают с оставшимися наполнителями. Полученные гранулы затем прессуют в таблетки нужной формы. Таблетки других концентраций можно приготовить, изменяя соотношение действующего ингредиента и наполнителя(ей) или компрессионный вес.

Таблица 6. Таблетки

Формула	Количество на таблетку в мг		
	А	В	С
Действующий ингредиент: (R)-(-)N,N-диметил-1-фенил-3-(1-нафтилокси)пропанамин	5,0	10,0	25,0
Лактоза ВР	48,5	43,5	78,5
Крахмал ВР	30,0	30,0	30,0
Маисовый крахмал прежелатинизированный ВР	15	15	15
Стеарат магния	1,5	1,5	1,5
Компрессионный вес	100,0	100,0	100,0

Действующий ингредиент: (R) - (-) N, N-диметил-1-фенил-3-(1-нафтилокси)пропанамин можно просеять сквозь подходящий микрофильтр и смешивать с лактозой, крахмалом и прежелатинизированным маисовым крахмалом до тех пор, пока не сформируется однородная смесь. Добавляют соответствующие объемы воды и гранулируют порошки. Затем после сушки, гранулы просеивают и смешивают с оставшимися наполнителями. Полученные гранулы затем прессуют в таблетки нужной формы. Таблетки других концентраций можно приготовить, изменяя соотношение действующего ингредиента и наполнителя(ей) или компрессионный вес.

Таблица 7. Композиции плацебо, капсулы по 10 мг дапоксетина, 20 мг дапоксетина и 30 мг дапоксетина

Ингредиент	Плацебо	Капсула	Капсула	Капсула
		10 мг	20 мг	30 мг
Дапоксетин HCl (мг)	-	11,351	22,702	34,053
Крахмал, прежелатинизированный NF (крахмал 1500) (мг)	223,31	211,959	200,608	189,257
Диметикон, NF (мг) (Dow Corning 360 Medical Fluid, 350 cs)	1,69	1,69	1,69	1,69
Полный вес загрузки в капсуле(мг)	225	225	225	225

\*Количества дапоксетин HCl эквивалентны соответствующему потенциалу (10 мг, 20 мг и 30 мг) свободной основы дапоксетина.

Таблица 7 обеспечивает дополнительную композицию для плацебо и 10 мг, 20 мг, и 30 мг капсул дапоксетина. Дапоксетин HCl смешивают с наполнителями, перечисленными в таблице 7, в условиях и способами, хорошо известными специалисту в данной области. Затем смесью заполняют жесткие желатиновые капсулы подходящего размера, применяя соответствующие машины и способы, известные в данной области.

Исследователь может давать субъекту по 12 капсул исследуемого лекарственного средства при каждом посещении, начиная с посещения 2 и заканчивая посещением 4. Двенадцати капсул должно быть достаточно, чтобы обеспечить 4 запланированные попытки сношения (8 капсул) плюс 2 запланированные, но прерванные попытки (4 "дополнительных" капсулы). При каждом последующем посещении субъекты должны возвратить неиспользованный исследуемый медикамент от предыдущего периода лечения, и можно выдать следующие 12 капсул (содержащие отличающуюся от предыдущего периода исследования дозировку) исследуемого лекарственного средства. Субъекту надо позволить максимум одну дозу (две капсулы) в день. Введение лекарственного средства должно быть зарегистрировано субъектом в журнале регистрации событий. Исследователь должен сохранить данные о распределении лекарств и составить опись всех тестируемых изделий в течение исследования, и должен сравнить количество исследуемого медикамента, возвращенного при этих посещениях, с лекарственным средством, введение которого зарегистрировано в журнале регистрации событий у субъекта. Любые неиспользованные тестируемые изделия должны быть возвращены спонсору в конце исследования.

После первого периода лечения пациент может перейти к другой дозе исследуемого медикамента (плацебо, 20 мг или 40 мг дапоксетина). После второго периода лечения пациент может перейти заключительному исследуемому медикаменту (плацебо, 20 мг или 40 мг дапоксетина).

Можно применять любой подходящий способ введения лекарственного средства для обеспечения млекопитающего эффективной дозировкой дапоксетина, согласно способам данного изобретения. Например, пероральное, ректальное, парентеральное, эпикожное, трансдермальное, подкожное, внутримышечное, внутриносовое, подъязычное введение, трансбуккальное, интрадуральное, внутриглазное, внутриреспираторная или носовая ингаляция и прочие формы введения можно применять. Пероральный прием вообще предпочтительнее в виду легкости введения, особенно, когда млекопитающим предписано самостоятельное введение препаратов.

Применяемые здесь термины «исследуемое лекарственное средство» или «исследуемый медикамент» относятся или к дозе плацебо, или к 20 мг дозе дапоксетина, или к 40 мг дозе дапоксетина.

Результаты промежуточных анализов рандомизированной, двойной - слепой, трижды перекрестной экспертизы двух ргп-доз дапоксетина (20 мг и 40 мг) в лечении преждевременной эякуляции (в дальнейшем упоминаемой, как «PE») приведены в таблицах 8a и 8b. Каждому пациенту назначали прием от 4 до 6 введений каждой из 3-х исследуемых доз, в произвольном порядке, за 3 периода, каждый из которых не превышал 4 недель. Промежуточный анализ данных проводили по завершению первого периода лечения.

В исследовании участвовало 155 мужчин в возрасте от 19 до 60, обладающих PE, как определено в DSM IV. У всех пациентов были устойчивые моногамные половые отношения, по крайней мере в течение 6 месяцев, и известная история болезни, связанная с латентностью эякуляции (в дальнейшем упоминаемой, как «EL») меньше 2 минут более, чем в половине их опытов сношения. Хронические значительные сердечно-сосудистых заболевания или психиатрические расстройства, неконтролируемая гипертония, дисфункция эрекции и токсикомания являлись критериями для исключения.

В течение вводного периода (максимум 4 недели) пациентов просили регистрировать латентность эякуляции минимум 4 раза. Латентность определяли как промежуток времени, измеренный партнером пациента с помощью секундомера, от влагалищной

интромиссии до эякуляции. При завершении вводного периода пациентов рандомизировали для лечения 20 мг или 40 мг дапоксетина, или плацебо. Исследуемый медикамент нужно было принимать за 1-3 часа до запланированного сношения. Время, когда исследуемое лекарственное средство принималось, и время сношения регистрировали в журнале регистрации событий. Пациентов проинструктировали, чтобы они делали попытку сношения, по крайней мере 4 раза в течение 4 недель периода лечения и снабдили достаточным количеством медикамента для завершения 6 попыток сношения. Результат каждой попытки (успех интромиссии и EL) регистрировали в журнале регистрации, подписывая инициалами пациента и его партнера. Пациенты проходили клиническое обследование для следующего посещения после того, как заканчивали 4-6 попыток сношения. При посещениях 4, 5, и 6 пациентов просили ответить на вопросы о полном удовлетворении и завершить PEQ.

Из 155 рандомизированных пациентов завершили период лечения 145. 54 пациента рандомизировали в группе плацебо, в то время как 56 и 45 получали по 20 мг или 40 мг дапоксетина, соответственно. Хотя для хода лечения пациенты выбирались вслепую в блоки по 6, разбаланс в числе пациентов, рандомизированных в каждую группу, существовал благодаря случайному распределению назначения 40 мг для более поздних назначений в пределах блоков. Группа «намеренных лечиться» охватывала 143 пациента, каждый из которых имел базовые и последующие данные анализа. Анализы EL проводили для 138 пациентов, которые имели исходные значения латентности и, по меньшей мере одно пост-медикаментозное явление. Процент пациентов с данными, достаточными для включения в анализы EL, был более низким в группе 40 мг, чем в любой из двух других групп. Эту разность можно отнести за счет меньшего размера группы 40 мг, так что каждый пациент скорее представлял больший процент от целого, чем являлся функцией вводимой дозы.

Пациенты всех трех групп делали попытку сношения после глотания исследуемого лекарственного средства в среднем 4,4 раза. Средняя латентность эякуляции в исходных значениях

(среднее значение всей EL, зарегистрированной в течение 4 недельного вводного периода) была на 18 секунд больше в группе плацебо, чем в любой из групп дапоксетина. Пациентом, подходящим для оценки EL, являлся тот, кто имел и исходное значение, и завершающее значение латентности. Отметим, что 22,5%, 16,0% и 13,5% пациентов, подходящих для оценки EL, в группах плацебо, 20 мг дапоксетина и 40 мг дапоксетина, соответственно, имели исходные средние значения EL более, чем 2 минуты, из которых некоторые зарегистрированные средние значения достигали 7 минут.

Таблицы 8a и 8b представляют резюме о латентности эякуляции в минутах для исходных и заключительных значений, соответственно.

Таблица 8a. Исходные значения - 4-6 попыток сношения в вводный период

	Плацебо	Дапоксетин 20 мг	Дапоксетин 40 мг	Дапоксетин 20&40 мг
N	51 пациент	50 пациентов	37 пациентов	87 пациентов
Среднее $\pm$ S.D. (минуты)	1,6 $\pm$ 1,09	1,3 $\pm$ 0,91	1,3 $\pm$ 1,24	1,3 $\pm$ 1,06
Интервал (минуты)	0,2-5,6	0,1-4,2	0,0-7,0	0-7,0

Таблица 8b. Заключительные значения - 4-6 попыток сношения в период лечения

	Плацебо	Дапоксетин 20 мг	Дапоксетин 40 мг	Дапоксетин 20&40 мг
N	51 пациент	50 пациентов	37 пациентов	87 пациентов
Среднее $\pm$ S.D. (минуты)	2,0 $\pm$ 1,48	2,3 $\pm$ 2,26	2,3 $\pm$ 2,19	2,3 $\pm$ 2,22
LS среднее (минуты)	1,74	2,41	2,52	NA
Интервал (минуты)	0,2-7,6	0,1-11,4	0,0-9,8	0,0-11,4
P оценка v. плацебо	NA	0,0340	0,0228	0,0103



\* NA означает «not applicable» (не применимо).

\*\* LS означает «least squares» (наименьший квадрат), и является средним значением с поправкой, учитывающей различия в исходных значениях и объем выборки.

Как резюме, выше в таблице 8b средняя латентность эякуляции для всех случаев сношения, которые последовали за приемом дапоксетина, превышала одну минуту для обеих групп лечения 20 мг и 40 мг дапоксетина, в то время как EL в группе плацебо превышала только 24 секунды. Когда данные скорректировали по разностям объема выборки и исходных значений между способами лечения, средние значения LS равнялись 1,74 минуты для плацебо, 2,41 в случае лечения 20 мг дапоксетина, и 2,52 в случае лечения 40 мг дапоксетина. Процент пациентов, достигающих увеличения EL по крайней мере на одну минуту был выше в группах 20 мг (22%) и 40 мг (24%) дапоксетина, чем в группе плацебо (14%).

Многие модификации изобретения, в дополнение к показанным и описанным здесь, будут очевидны специалисту в данной области из предшествующего описания. Такие модификации также предназначены, чтобы попасть в объем прилагаемой формулы изобретения. Приведенное выше раскрытие предмета изобретения включает в себя всю информацию, доверенную, чтобы быть существенной для специалиста в данной области в осуществлении заявленного изобретения.

Цитируемые патенты или публикации могут обеспечить далее полезную информацию и, таким образом, данные процитированные материалы включены здесь в их полноте в виде ссылки.

Результаты заключительных анализов рандомизированной оценки, с двойным контролем, трижды перекрестной оценки ргп доз дапоксетина (20 мг и 40 мг) в лечении преждевременной эякуляции раскрыты в следующих таблицах. Заключительные анализы данных проводили по завершении всех 3 периодов лечения.

Таблица 9. Латентность эякуляции в минутах для всех пациентов.

	Плацебо LS среднее	Дапоксетин 20 мг LS среднее	Дапоксетин 40 мг LS среднее
Латентность эякуляции (минуты)	2,26	2,78	3,19
Р-оценка v. Плацебо для латентности эякуляции		0,0470	0,0004
Изменение в латентности (минуты)	0,92	1,43	1,86
Р-оценка v. Плацебо для изменения в латентности		0,0524	0,0004

Таблица 10а. Латентность эякуляции для пациентов с исходными значениями, меньшими, чем одна минута

	Плацебо LS среднее	Дапоксетин 20 мг LS среднее	Дапоксетин 40 мг LS среднее
Латентность эякуляции (минуты)	1,1	1,2	1,7
Р-оценка v. Плацебо для латентности эякуляции			0,009
Изменение в латентности (минуты)	0,5	0,6	1,3
Р-оценка v. Плацебо для изменения в латентности			0,008

Таблица 10б. Полное удовлетворение у пациентов с исходными значениями, меньшими, чем одна минута

	Плацебо	Дапоксетин 20 мг	Дапоксетин 40 мг	Р-оценка
Лучше/много лучше	4%	13%	24%	< 0,001
≥ Слегка лучше	16%	38%	46%	< 0,001

Таблица 11а. Латентность эякуляции пациентов с исходными значениями, меньшими, чем две минуты

	Плацебо LS среднее	Дапоксетин 20 мг LS среднее	Дапоксетин 40 мг LS среднее
Латентность эякуляции (минуты)	1,7	2,4	2,5
Р-оценка v. Плацебо для латентности эякуляции			0,003
Изменение в латентности (минуты)	0,8	1,4	1,5
Р-оценка v. Плацебо для изменения в латентности			0,003

Таблица 11b. Полное удовлетворение у пациентов с исходными значениями, меньшими, чем две минуты

	Плацебо	Дапоксетин 20 мг	Дапоксетин 40 мг	Р-оценка
Лучше/много лучше	7%	23%	29%	< 0,001
≥ Слегка лучше	28%	50%	50%	< 0,001

Таблица 12 показывает, что дапоксетин может эффективно и успешно лечить преждевременную эякуляцию с первой дозы, введенной пациенту. Таким образом, не вводный период является обязательным для того, чтобы лечить преждевременную эякуляцию дапоксетином предусматривая эффективное рpn-дозирование.

Таблица 12. Латентность эякуляции, зарегистрированная после введения однократной дозы

	Плацебо LS среднее	Дапоксетин 20 мг LS среднее	Дапоксетин 40 мг LS среднее
Латентность эякуляции (минуты)	1,54±0,24	2,37± 0,24	1,98±0,27
Р-оценка v. Плацебо для латентности эякуляции		0,015	0,219

Р - оценка дозы дапоксетина в комбинации с плацебо = 0,038

Таблица 13а. Латентность эякуляции у «тяжелых» пациентов

	Исходное значение	Плацебо LS среднее	Дапоксетин 20 мг LS среднее	Дапоксетин 40 мг LS среднее
Латентность эякуляции (минуты)	1,23	2,10	2,60	3,09
Р-оценка v. Плацебо для латентности эякуляции				<0,0028
Изменение в латентности (минуты)		0,92	1,42	1,93
Р-оценка v. Плацебо vs 40 мг				<0,0026

Таблица 13б. Общее удовлетворение у «тяжелых» пациентов

	Плацебо	Дапоксетин 20 мг	Дапоксетин 40 мг	Р-оценка
Лучше/много лучше	7,3%	17,2%	25,5%	< 0,0001
≥ Слегка лучше	31,0%	48,5%	54,1%	< 0,0001

Таблица 14а. Латентность эякуляции у «умеренных» пациентов

	Исходное значение	Плацебо LS среднее	Дапоксетин 20 мг LS среднее	Дапоксетин 40 мг LS среднее
Латентность эякуляции (минуты)	1,68	2,10	2,64	2,93
Р-оценка v. Плацебо для латентности эякуляции				<0,0405
Изменение в латентности (минуты)		0,45	0,94	1,27
Р-оценка v. Плацебо vs 40 мг				<0,0516

Таблица 14b. Полное удовлетворение у «умеренных» пациентов

	Плацебо	Дапоксетин 20 мг	Дапоксетин 40 мг	P-оценка
Лучше/много лучше	13,4%	34,4%	50%	< 0,0076
≥ Слегка лучше	30,1%	51,6%	66,7%	< 0,0076

Таблица 15a. Латентность эякуляции у пациентов с исходными значениями ≥ двух минут

	Исходное значение	Плацебо LS среднее	Дапоксетин 40 мг LS среднее
Латентность эякуляции (минуты)	3,19	5,24	6,59
P-оценка v. Плацебо для латентности эякуляции			0,18
Изменение в латентности (минуты)		2,12	3,43
P-оценка v. Плацебо vs 40 мг			0,19

Таблица 15b. Полное удовлетворение у пациентов с исходным значением ≥ двух минут

	Плацебо	Дапоксетин 40 мг	P-оценка
Лучше/много лучше	13%	39,1%	0,09
≥ Слегка лучше	43,4%	65,2%	0,09

Таблица 16а. Латентность эякуляции у пациентов с исходным значением  $\geq$  одной минуты

	Исходное значение	Плацебо LS среднее	Дапоксетин 40 мг LS среднее
Латентность эякуляции (минуты)	1,90	3,16	4,24
Р-оценка v. Плацебо для латентности эякуляции			0,01
Изменение в латентности (минуты)		1,32	2,40
Р-оценка v. Плацебо vs 40 мг			0,01

Таблица 16б. Общее удовлетворение у пациентов с исходным значением  $\geq$  одной минуты

	Плацебо	Дапоксетин 40 мг	Р-оценка
Лучше/много лучше	11,7%	36,4%	<0,001
$\geq$ Слегка лучше	40,6,4%	65,0%	<0,001

## ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Применение селективного ингибитора обратного захвата серотонина быстрого запуска или его фармацевтически приемлемой соли в случае необходимости для изготовления лекарственного средства для лечения или регуляции половой дисфункции у млекопитающего, нуждающегося в лечении.

2. Применение дапоксетина или его фармацевтически приемлемой соли в случае необходимости для изготовления лекарственного средства для лечения или регуляции половой дисфункции у млекопитающего, нуждающегося в лечении.

3. Применение по п.2, где млекопитающее является мужчиной.

4. Применение по п. 3, где половая дисфункция выбрана из группы, состоящей из преждевременной эякуляции, замедленной эякуляции, слабого полового влечения, полового отвращения или заторможенного оргазма.

5. Применение по п.4, где половой дисфункцией является преждевременная эякуляция.

6. Применение по п.5, где дапоксетин вводят приблизительно в 12-часовом интервале перед половой активностью, вплоть до введения непосредственно перед ней.

7. Применение по п.5, где дапоксетин вводят приблизительно в 8-часовом интервале перед половой активностью, вплоть до введения непосредственно перед ней.

8. Применение по п.5, где дапоксетин вводят приблизительно в 4-часовом интервале перед половой активностью, вплоть до введения непосредственно перед ней.

9. Применение по п.5, где дапоксетин вводят приблизительно в 3-часовом интервале перед половой активностью, вплоть до введения непосредственно перед ней.

10. Применение по п.5, где дапоксетин вводят непосредственно перед половой активностью.

11. Применение по п.5, где терапевтически эффективное количество дапоксетина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно от 0,01 мг до 200 мг.

12. Применение по п.5, где терапевтически эффективное

количество дапоксетина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно от 0,1 мг до 120 мг.

13. Применение по п.12, где дапоксетин или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

14. Применение по п.13, где дапоксетин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде пероральной твердой лекарственной формы.

15. Применение дапоксетина или его фармацевтически приемлемой соли в случае необходимости для изготовления лекарственного средства для лечения или регуляции преждевременной эякуляции у мужчины, которое включает в себя введение мужчине перорально приблизительно от 0,01 мг до 200 мг дапоксетина или его фармацевтически приемлемой соли приблизительно в 8-часовом интервале перед половой активностью, вплоть до введения непосредственно перед ней.

16. Применение по п.15, где дапоксетин или его фармацевтически приемлемую соль вводят приблизительно в 4-часовом интервале перед половой активностью, вплоть до введения непосредственно перед ней.

17. Применение по п.15, где дапоксетин или его фармацевтически приемлемую соль вводят приблизительно в 3-часовом интервале перед половой активностью, вплоть до введения непосредственно перед ней.

18. Применение по п.15, где дапоксетин или его фармацевтически приемлемую соль вводят непосредственно перед половой активностью.

19. Продукт производства, включающий в себя упаковочный материал и фармацевтическое начало, содержащееся внутри указанного упаковочного материала, где указанное фармацевтическое начало является эффективным для лечения преждевременной эякуляции у мужчин, и где указанный упаковочный материал включает в себя этикетку, на которой указано, что указанное фармацевтическое начало может применяться для лечения преждевременной эякуляции у мужчин в случае необходимости перед половой активностью, и где указанное фармацевтическое начало содержит селективный ингибитор обратного захвата серотонина



быстрого запуска или его фармацевтически приемлемую соль.

20. Продукт производства, включающий в себя упаковочный материал и фармацевтическое начало, содержащееся внутри указанного упаковочного материала, где указанное фармацевтическое начало является эффективным для лечения преждевременной эякуляции у мужчин, и где указанный упаковочный материал включает в себя этикетку, на которой указано, что указанное фармацевтическое начало может применяться для лечения преждевременной эякуляции у мужчин в случае необходимости перед половой активностью, и где указанное фармацевтическое начало содержит дапоксетин или его фармацевтически приемлемую соль.

21. Продукт производства по п.20, где на этикетке указано, что дапоксетин следует вводить приблизительно в 4-часовом интервале перед половой активностью, вплоть до введения непосредственно перед ней.

22. Продукт производства по п.20, где на этикетке указано, что дапоксетин следует вводить приблизительно в 3-часовом интервале перед половой активностью, вплоть до введения непосредственно перед ней.

23. Продукт производства по п.20, где на этикетке указано, что дапоксетин следует вводить непосредственно перед половой активностью.

24. Способ лечения или регуляции половой дисфункции у млекопитающего, нуждающегося в лечении, который включает в себя введение в случае необходимости млекопитающему терапевтически эффективного количества селективного ингибитора обратного захвата серотонина быстрого запуска.

25. Способ по п.24, где млекопитающим является мужчина.

26. Способ по п.25, где половая дисфункция выбрана из группы, состоящей из преждевременной эякуляции, замедленной эякуляции, слабого полового влечения, полового отвращения или заторможенного оргазма.

27. Способ по п.26, где половой дисфункцией является преждевременная эякуляция.

28. Способ по п.27, где в случае необходимости введение осуществляют в интервале приблизительно от 1 часа до 8 часов

перед половой активностью.

29. Способ по п.24, где селективным ингибитором обратного захвата серотонина быстрого запуска является дапоксетин или его фармацевтически приемлемая соль.

30. Способ по п.29, где терапевтически эффективное количество дапоксетина составляет приблизительно от 0,01 мг до 350 мг.

31. Способ по п.24, где указанный селективный ингибитор обратного захвата серотонина быстрого запуска является кратко действующим.

32. Способ по п.24, где указанный селективный ингибитор обратного захвата серотонина быстрого запуска поставляют в композицию быстрого высвобождения.

33. Способ лечения или регуляции половой дисфункции у млекопитающего, нуждающегося в лечении, который включает в себя введение млекопитающему в случае необходимости терапевтически эффективного количества селективного ингибитора обратного захвата серотонина небыстрого запуска, поставляемого в композицию быстрого высвобождения.

34. Способ лечения или регуляции половой дисфункции у млекопитающего, нуждающегося в лечении, который включает в себя введение млекопитающему в случае необходимости терапевтически эффективного количества дапоксетина или его фармацевтически приемлемой соли.

35. Способ по п.34, где млекопитающим является мужчина.

36. Способ по п.35, где половая дисфункция выбрана из группы, состоящей из преждевременной эякуляции, замедленной эякуляции, слабого полового влечения, полового отвращения или заторможенного оргазма.

37. Способ по п.36, где половой дисфункцией является преждевременная эякуляция.

38. Способ по п.37, где дапоксетин вводят приблизительно в 12-часовом интервале перед половой активностью, вплоть до введения непосредственно перед ней.

39. Способ по п.37, где дапоксетин вводят приблизительно в 8-часовом интервале перед половой активностью, вплоть до

введения непосредственно перед ней.

40. Способ по п.37, где дапоксетин вводят приблизительно в 4-часовом интервале перед половой активностью, вплоть до введения непосредственно перед ней.

41. Способ по п.37, где дапоксетин вводят приблизительно в 3-часовом интервале перед половой активностью, вплоть до введения непосредственно перед ней.

42. Способ по п.37, где дапоксетин вводят непосредственно перед половой активностью.

43. Способ по п.24, дополнительно включающий в себя введение терапевтически эффективного количества дополнительного терапевтического начала для лечения или регуляции второй, другой половой дисфункции.

44. Способ по п.34, дополнительно включающий в себя введение терапевтически эффективного количества дополнительного терапевтического начала для лечения или регуляции второй, другой половой дисфункции.

45. Способ по п.34, где терапевтически эффективное количество дапоксетина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно от 0,01 мг до 200 мг.

46. Способ по п.34, где терапевтически эффективное количество дапоксетина или его фармацевтически приемлемой соли составляет приблизительно от 0,1 мг до 120 мг;

47. Способ по п.46, где дапоксетин или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально.

48. Способ по п.47, где дапоксетин или его фармацевтически приемлемую соль вводят перорально в виде твердой лекарственной формы.

49. Способ по п.48, где дапоксетин или его фармацевтически приемлемую соль вводят в виде таблетки или капсулы.

50. Способ по п.34, где дапоксетин или его фармацевтически приемлемую соль поставляют в композицию быстрого высвобождения.

51. Способ лечения преждевременной эякуляции у мужчины, включающий в себя введение перорально мужчине приблизительно от 0,01 мг до 200 мг дапоксетина или его фармацевтически приемлемой соли приблизительно в 4-часовом интервале перед

половой активностью, вплоть до введения непосредственно перед ней.

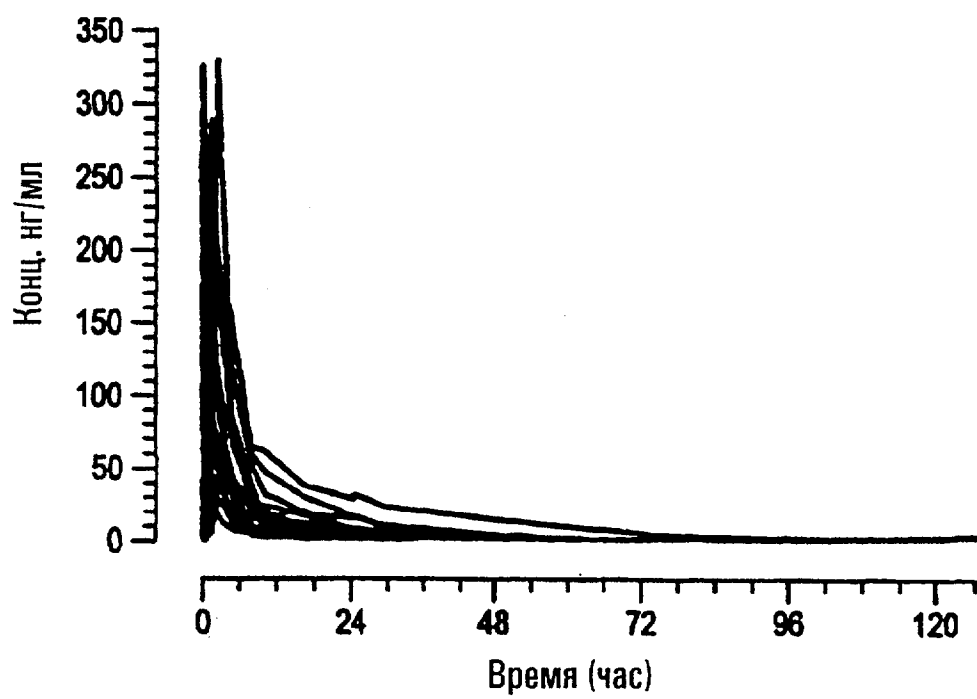
52. Способ лечения преждевременной эякуляции у мужчины, включающий в себя введение перорально мужчине приблизительно от 0,01 мг до 200 мг дапоксетина или его фармацевтически приемлемой соли приблизительно в 3-часовом интервале перед половой активностью, вплоть до введения непосредственно перед ней.

53. Способ лечения преждевременной эякуляции у мужчины, включающий в себя введение перорально мужчине приблизительно от 0,01 мг до 200 мг дапоксетина или его фармацевтически приемлемой соли приблизительно в интервале от 30 минут до 3 часов перед половой активностью.

54. Способ лечения преждевременной эякуляции у мужчины, включающий в себя введение перорально мужчине приблизительно от 0,01 мг до 200 мг дапоксетина или его фармацевтически приемлемой соли непосредственно перед половой активностью.

*По доверенности*

ФИГ. 1



ФИГ. 2

