

(19)



(10) **LT 3544 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

(11) Patent numeris: **3544**

(51) Int.Cl.⁵: **A61K 37/02**

(21) Paraiškos numeris: **IP1579**

(22) Paraiškos padavimo data: **1993 12 10**

(41) Paraiškos paskelbimo data: **1995 06 26**

(45) Patent paskelbimo data: **1995 11 27**

(60) SU duomenys: **PCT/US 90/05237, 1990 09 14**

(31,32,33) Prioritetas: **408754, 1989 09 18, US**

(72) Išradėjas:

Thomas Gerstenberg, DK

Jan Fahrenkrug, DK

Bent Ottesen, DK

(73) Patent savininkas:

SENETEK, PLC, Six The Pines Court, Suite D, St. Louis, Missouri 63141, US

(74) Patentinis patikėtinis:

Rita Laurinavičiūtė, 5, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT

(54) Pavadinimas:

Farmacinės kompozicijos ir jų panaudojimas varpos erekcijos indukcijai

(57) Referatas:

Šis išradimas siūlo būdus ir kompozicijas varpos erekcijos, pakankamos įvedimui į makštį indukcijai vyrams, besiskundžiantiems impotencija. Tais atvejais, kai impotenciją sukelia neurogeninio, psichogeninio arba neurogeninio ir psichogeninio pobūdžio priežastys, tai šio išradimo būdas apima (A) injekciją į akytkūnį vyrui peptido, turinčio N-gale histidiną, o C-gale metioninamidą ir (B) seksualinę vyro stimuliaciją. Tais atvejais, kai impotencijos priežastimi yra sunki aterosklerozės forma, šio išradimo būdas apima (A) injekciją į akytkūnį vyrui fiziologiškai tinkamos kompozicijos, turinčios (1) neuropeptidą, iš grupės, kuri susideda iš vazoaktyvaus žarninio peptido ir peptido, turinčio N-gale histidiną, o C-gale metioninamidą ir (2) α -adrenoblokatorių fentolamino arba prazosino tipo, ir (B) seksualinę vyrų stimuliaciją. Išradimas apima fiziologiškai tinkamą kompoziciją, taikomą erekcijos, pakankamos patekimui į makštį, indukcijai vyrams, besiskundžiantiems impotencija, kuri susijusi su sunkiomis aterosklerozės formomis, injekuojant kompoziciją į akytkūnį. Ši kompozicija turi (1) neuropeptidą, sudarytą iš

LT 3544 B

grupės, kuri susideda iš vazodaktyvaus žarninio peptido ir peptido, turinčio N-gale histidiną, o C-gale metioninamidą, ir (2) α -adrenoblokatorių fentolamino ir prazosino tipo.

Šis išradimas susijęs su būdais ir kompozicijomis, kurie skirti vyrų, besiskundžiančių impotencija, varpos erekcijai indukuoti.

- 5 Tokio laipsnio erektilinis nepakankamumas, kad neįmanoma varpą įvesti į makštį, paprastai sąlygojantis impotencija, yra liga, kuria nusiskundžia maždaug 12 % suaugusių vyrų iki 45 metų amžiaus, maždaug 20 % vyrų iki 60 metų amžiaus ir maždaug 55 % iki 75 metų amžiaus.

- Buvo identifikuotos erektilinio nepakankamumo priežastys, nesusijusios su varpos ar kapšelio ydomis, tačiau kenkiančios erekcijai, reikalingai įvedimui į makštį.
- 15 Kai kurių vyrų erektilinis nepakankamumas (disfunkcija) yra fiziologinės prigimties (susijęs su nerimu arba depresija), nesant kokių nors akivaizdžių somatinių arba organinių pakitimų; tokio pobūdžio erektilinė disfunkcija priklauso "psichogeninėms". 15-20 % impotencijos atvejų yra disfunkcija susijusi su arterijų, tiekiančių kraują į varpą, ateroskleroze; tokios prigimties disfunkcija priklauso "arteriogeninėms" arba "aterosklerozinėms". Maždaug 40-60 % impotencijos atvejų yra arteriogeninės prigimties.

- 25 Kartais disfunkciją sukelia "veninis prasiskverbimas" arba "anomalus nutekėjimas", kai yra nutekėjimas iš varpos venų, dėl to neįmanoma pasiekti erekcijai reikalingo slėgio ir neįmanoma jo palaikyti, ypač jei dar prisijungia ir arteriogeninė disfunkcija, dėl kurios sutrinka varpos aprūpinimas krauju.
- 30

- Disfunkcija susijusi su neuropatija arba gali būti sukelta pažeidus dėl chirurginės ar dubens traumos nervą, priklausančią nervų sistemos daliai, inervuojančiai varpą. Tokia disfunkcija priklauso disfunkcijoms, turin-
- 35

Čioms neurogeninę prigimtį. Maždaug 10-16 % atvejų yra neurogeninės prigimtys.

5 Kadangi tarp diabetikų dažnai pastebimas erektilinis nepakankamumas, ypač tarp nuo insulino priklausomų diabetikų, tai erektilinis nepakankamumas klasifikuojamas, kaip "diabetogeninis", nors šios disfunkcijos prigimtis yra neurogeninė, susijusi su neuropatija, tačiau gali būti ir arteriogeninė arba ir arteriogeninės ir neurogeninės prigimtys kartu. Maždaug pusė neurogeninės impotencijos atvejų būna diabetikams.

15 Be to, kartais erektilinio nepakankamumo priežastimi gali būti kai kurių vaistų pašalinis veikimas, tokių kaip β -blokatorių, naudojamų sumažinti kraujospūdį asmenims, sergantiems hipertenzija, naudojamų depresijos arba baimės gydymui. Per gausus alkoholio naudojimas taip pat sukelia erektilinį nepakankamumą. Šios erektilinio nepakankamumo formos gali būti vertinamos, kaip 20 dalis neurogeninio arba psichogeninio nepakankamumo.

Kiekvienam individui, besiskundžiančiam impotencija, gali būti kelios erektilinės disfunkcijos priežastys.

25 Žinomi impotencijos gydymo būdai arba terapija. Psichogeninės impotencijos atvejais psichologinė konsultacija yra efektyvus gydymo būdas.

30 Psichogeninę impotenciją galima išgydyti, konsultacijos metu ligoniui pademonstravus, kad jis gali turėti pilnavertę erekciją, indukavus tokią erekciją ligoniui vieną arba keletą kartų.

35 Nepakankamumas, sukeltas per gausaus alkoholio vartojimo, dažnai gydomas sumažinus arba nutraukus alkoholio vartojimą.

Retai, kai nepakankamumas dėl veninio pratekėjimo neišgydomas, galima veninius pakenkimus šalinti chirurginiu būdu, taip išgydant nepakankamumą, arba, jei erektilinis nepakankamumas po veninių pakenkimų pašalinimo
5 lieka, galima panaudoti medikamentinius gydymo būdus, pavyzdžiui, tokius, kokius siūlo šis išradimas.

Kai kuriais atvejais, ypač, kai disfunkcija sukelta psichogeninių arba neurogeninių priežasčių ir
10 nėra sunkios aterosklerozės, buvo nustatyta, kad injekuojant papaveriną, medžiagą, sukeliančią lygiųjų raumenų relaksaciją, nespecifinį blokatorių ir hipotenzinę medžiagą į akytkūnį, galima pasiekti erekciją, pakankamą patekimui į makštį. Šiuo metu papaverinas
15 plačiai naudojamas impotencijos gydymui, nors jis nepakankamai efektyvus gydant impotenciją, sukeltą sunkios aterosklerozės.

Be to, tais atvejais, kai disfunkcijos priežastis yra
20 sunkios aterosklerozės formos, injekuojant fentolaminą, α -adrenoblokatorių į akytkūnį pasiekama erekcija, pakankama patekimui į makštį, tačiau tokia erekcija trunka žymiai trumpiau nei erekcija, sukelta injekuojant papaveriną arba fenoksibenzaminą į akytkūnį,
25 dėl to apsunkinami arba neįmanomi patenkinami seksualiniai santykiai.

Impotencijos gydymui plačiai naudojami varpos protezai/implantantai, kuriais erekcija, pakankama patekimui
30 į makštį, pasiekama mechaniniu būdu. Paskutiniaisiais metais implantantai naudojami tais atvejais, kai papaverino injekcijos neefektyvios, būtent tada, kai impotencija susijusi su sunkiomis aterosklerozės formomis.

35 Neuropeptidas, žmogaus vazoaktyvus žarninis peptidas (toliau vadinamas VŽP), matomai, atsakingas už normalią

vyrų erekciją (t.y. vyrų, nesiskundžiančių erektiliniu nepakankamumu).

20 µg VŽP injekcija (20 µg VŽP reikia 1 ml skiediklio)
5 į normalių vyrų akytkūnį, be seksualinės stimuliacijos, sukelia tik lengvą varpos pabrinkimą (lengvą patinimą), bet ne erekciją. Tačiau, taikant vizualinę seksualinę stimuliaciją, vibracinę seksualinę stimuliaciją arba naudojant abu stimuliacijos tipus, minimum 1 µg neuropeptido injekcija į normalaus vyro akytkūnį (1 µg/1ml skiediklio) palengvina erekciją. Žiūrėti Wagner and Gerst enberg. World, J. Urol, 5, 171-172/1987/.

Iki šio išradimo nebuvo nustatytos VŽP dozės, kurios,
15 iš vienos pusės, būtų adekvačios (tais atvejais, kai derinamos su seksualine stimuliacija) toms dozėms, kurios indukuoja vyrams, besiskundžiantiems impotencija, erekcijas, tačiau, iš kitos pusės, sumažinančios iki minimumo arba pašalinančios sisteminius pašalinius
20 efektus, sukeltus VŽP injekcijų (tokius, pavyzdžiui, kaip staigus odos paraudimas arba spaudimo sumažėjimas). Žinoma, kad vienas VŽP, derinamas su seksualine stimuliacija, ne indukuoja erekcijos vyrams, kurių impotencija susijusi su sunkia ateroskleroze.

25 Žmogaus neuropeptidas, peptidas, turintis N-gale histidiną, o C-gale metioninamidą (toliau žymimas "PHM"), iki šio išradimo nebuvo identifikuotas kaip medžiaga, galinti derinant su seksualine stimuliacija, indukuoti
30 erekciją.

Impotencijos gydymas papaverinu arba fenoksibenzaminu dažnai sukelia priapizmą, tai, kad erekcija trunka ilgą
35 laiką, paprastai keletą valandų, o dažnai daugiau nei 24 valandas.

Priapizmas - tai rimtas, stiprus pašalinis poveikis, atsirandantis gydant erektilinį nepakankamumą šiomis vaistinėmis medžiagomis. Be sunkumų, su kuriais susiduria kai kurie vyrai, priapizmas paprastai skausmingas, nesugrižtamai ardo erektilinį audinį ir tam, kad jį pašalintų, būtinas kraujo nuleidimas arba farmakologinis poveikis (pavyzdžiui, injekcijos simpatomimetiko, tokio kaip adrenalinas). Net jei naudojant papaveriną, nebūna priapizmo, jo panaudojimas sukelia skausminius jautimus pirmomis minutėmis po injekcijos, ir turimi duomenys įrodo, kad pakartotinas papaverino panaudojimas sukelia nepageidaujamą, išplitusią akytkūnio fibrozę. Be to, kaip minėta anksčiau, impotencija, sukelta sunkių aterosklerozės formų, nejautri papaverino, fenoksibenzamino, fentolamino arba papaverino ir fentolamino suminiam poveikiui.

Bet kuriuo atveju, fenoksibenzaminas netinka impotencijos gydymui, nes priklauso vaistiniams preparatams, kurie pasižymi kancerogeniniu poveikiu.

Impotencijos gydymas naudojant varpos implantantus taip pat turi rimtų trūkumų. Toks gydymas reikalauja chirurginės operacijos ir susijęs su visišku varpos erektilinio audinio suardymu, dėl to vėliau visiškai nebeįmanoma normali erekcija.

Neseniai buvo nustatyta, kad derinant PHM injekciją į akytkūnį su seksualine stimuliacija, sukelia erekcija vyrams, besiskundžiantiems impotencija, kuri nesusijusi su sunkia ateroskleroze.

Be to, netikėtai buvo aptikta, kad impotencija, kurios priežastimi yra sunkios aterosklerozės formos, gali būti išgydyta injekuojant į akytkūnį VŽP arba PHM derinyje su α -adrenoblokatoriumi, tokiu, kaip fentolaminas

arba prazosinas ir kartu taikant seksualinę stimuliaciją.

5 Erekcijos indukcija VŽP arba PHM pagal šį išradimą turi privalumą, kuri sąlygoja tai, kad erekcijos metu nebūna priapizmo ir skausminių jautimų, atsirandančių indukuojant erekciją papaverinu.

10 Be to, VŽP arba PHM arba jų abiejų bei α -adrenoblokatoriaus injekcijos į akytkūnį laiduoja pirmą efektyvų, ne chirurginį erekcijos indukcijos būdą, vyrams besiskundžiantiems impotencija, kurios priežastimi yra sunkios aterosklerozės formos. Šio išradimo privalumas yra tas, kad yra išvengiama chirurginio išsikišimo ir
15 varpos erektilinio audinio dėl implantanto suardymo, tai iki šio išradimo buvo vienintelis impotencijos, sukeltos sunkios aterosklerozės, gydymo būdas.

Detalus išradimo aprašymas

20

Vienu šio išradimo aspektu yra būdas indukuoti erekciją vyrams, besiskundžiantiems impotencija, kurią sukėlė neurogeninės arba psichogeninės priežastys, t.y. būdas, kuris apjungia (A) injekcijas vyrams į akytkūnį fiziologiškai suderinamos kompozicijos, kuri turi toki
25 PHM kiekį, kuris efektyvus erekcijos indukcijai, ir (B) seksualinę vyrų stimuliaciją.

Iš kitos pusės išradimas nurodo erekcijos indukavimo
30 būdą vyrams, besiskundžiantiems impotencija, kurios priežastimi yra sunki aterosklerozė; būdas apjungia (A) injekcijas vyrams į akytkūnį fiziologiškai suderinamos kompozicijos, kuri susideda iš (i) neuropeptido, paimto iš grupės, susidedančios iš VŽP ir PHM, bei (ii)
35 α -adrenoblokatoriaus, ir (B) seksualinę vyrų stimuliaciją.

- Be to, šis išradimas apima kompoziciją, kuri efektyvi indukuojant erekciją vyrams, besiskundžiantiems impotencija, sukelta sunkių aterosklerozės formų, (A) įne-
kavus į akytkūnį šiems vyrams kompoziciją ir (B) panaudojus seksualinę minėtų vyrų stimuliaciją; kompozicija yra fiziologiškai tinkama injekcijoms į vyrų akytkūnį ir apjungia (i) neuropeptidą iš grupės, sudarytos iš VŽP ir PHM, bei (ii) α -adrenoblokatorių.
- 10 Pagal apibrėžimą, kuris duotas impotencijai, kuri susijusi "daugiausia tik su neurogenine arba psichogenine prigimtimi/priežastimi", kalbama apie impotenciją, kuri daugiausia yra tik neurogeninės ar psichogeninės prigimties, arba ir neurogeninės ir psichogeninės kartu.
- 15 Tai reiškia, kad šiuo atveju impotencija nesusijusi su anatominiu defektu, kuris trukdo atsirasti erekcijai, pakankamam patekimui į makštį (pavyzdžiui, varpos arba esminės jos dalies nebuvimas), ir kuri nėra nepagydoma dėl veninio nutekėjimo ir nėra sukelta sunkios ir nepasiduodančios gydymui aterosklerozės. Impotencijos, kuria nusiskundžia vyras, kilmė, ar ji yra tik neurogeninio ar psichogeninio pobūdžio, nesunkiai nustatoma šios srities specialistų, panaudojus lengvai prieinamas diagnostines procedūras. Vadinasi, vyras,
- 20 besiskundžiantis impotencija, iš pradžių tiriamas fiziškai, atkreipiant ypatingą dėmesį į galimą varpos ir kapšelio patologiją, kada gali būti aptikti bet kokie anatomiciniai defektai, trukdantys erekciją, pakankamą patekimui į makštį, o nesant tokių anatominių defektų,
- 25 jis gali būti tiriamas panaudojant įvairius tyrimo metodus, kurie leidžia nustatyti veninį nutekėjimą ir sunkias, nepasiduodančias gydymui aterosklerozės formas.
- 30
- 35 Tokie tyrimai apima kraujo spaudimo peno-brachialinio indekso (PBPI) nustatymą, varpos arterijų tyrimą pagal Doplerį ir papaverino testą. PBPI-tai peninis sisto-

linis kraujo spaudimas, nustatomas/išskaičiuojamas iš sistolinio kraujo spaudimo, išmatuoto vienoje iš rankų. Šie spaudimo dydžiai gali būti nustatyti bet koku iš daugelio standartinių metodų. Varpos sistolinis kraujo spaudimas gali būti nustatomas, uždėjus prie varpos, kuri yra atsipalaidavimo būsenoje, laisvos dalies pagrindą manžetę, kuri naudojama objekto, apie kuri uždėta manžetė, spaudimo, matomo daviklyje, perdavimu, o suradus varpos arterijų lokalizaciją ultragarsiniu Doplerio davikliu (pavyzdžiui, 8 megahercų dažnio davikliu, tokiu kaip Mini Doplex D500TM, išleidžiamo Huntleigh Technology, Luton, United Kingdom), po to pripučiant ir mažinant spaudimą manžetėje, nustatomas spaudimas, ties kuriuo vėl atsiranda doplerinis garsas. Spaudimas, ties kuriuo vėl atsiranda doplerinis garsas - tai varpos sistolinis kraujo spaudimas. Vyrų varpos kraujo spaudimas laikomas normaliu, kai PBPI>0,80.

Pagal Doplerio tyrimą, kiekviena iš dviejų varpos akytkūnio arterijų tiriama distaliai, panaudojant anksčiau minėtą manžetę ir ultragarsinį daviklį. Kiekvienos iš dviejų arterijų funkcionavimas vertinamas pagal Doplerio ultragarsą, panaudojant skalę 0,1, 2 arba 3, kurioje 0 reiškia, kad funkcionavimas taip apsunkintas, kad arterija negali būti lokalizuota, o reikšmė 3 atitinka gerą arterijos būklę, nes tada yra girdimas maksimalus doplerinis garsas.

Tyrimo metu naudojant papaveriną apie varpos laisvos dalies pagrindą uždėdamas žgutas ir užveržiamas ir tada sėdinčiam ligoniui į akytkūnį injekuojama 30 mg papaverino skiesto 1 ml fiziologiškai tinkamo tirpalo/skysčio, pavyzdžiui, fiziologiniu druskos tirpalu arba fosfatiniu druskų buferiu. Asmenims, kuriems ištariama impotencija, sukelta virškryžkaulinio nervo pažeidimo, arba psichogeninio pobūdžio disfunkcija, injekuojama tik 15 mg papaverino dėl to, kad dažnai buvo

stebimas priapizmas. Praėjus 5 minutėms po injekcijos žgutas nuimamas ir varpos akytkūnio arterijos tiriamos Doplerio ultragarsu taip, kaip buvo aprašyta anksčiau. Arterijų funkcionavimas laikomas normaliu, jei abi
5 įvertinamos rodikliu 3 pagal sutartinę skalę. Po tyrimo pagal Doplerį atliekama varpos vibracija maždaug 40 Hz dažniu ir maždaug 1,2 mm amplitudė (procedūra atliekama, naudojant VibrectorTM firmos Multicept, Gentofte, Denmark), vibracijos trukmė 5-10 minučių, po vibracijos
10 vertinama erektilinė reakcija. Erektilinė reakcija klasifikuojama kaip visiškai rigidiška, jei kampas tarp varpos ir kojų stovint $>90^\circ$, pusiau rigidiška, jei kampas $>45^\circ$, bet ne mažesnis arba lygus 90° , ir pa-
brinkimas arba reakcijos nebuvimas, jei kampas mažesnis
15 arba lygus 45° .

Papaverinas, kuris naudojamas "papaverino teste", aprašytame anksčiau, gali būti pakeistas VŽP (maždaug 50 μg) arba, remiantis šio išradimo atradimu, PHM (maždaug
20 50 μg).

Vyras-impotentas, kuris neturi anatominio defekto, trukdančio erekcijai, pakankamai patekimui į makštį, kurio PBPI $>80,0$, kurio varpos akytkūnio abiejų arterijų
25 tyrimo dopleriniu ultragarsu rodikliai po papaverino injekcijos, atliktos taip, kaip aprašyta anksčiau, lygūs 2 arba 3, kurio erekcija po papaverino injekcijos ir vibracijos, atliktos taip, kaip aprašyta anksčiau, yra visiškai rigidiška, skundžiasi impotencija, kurios
30 prigimtis yra neurogeninio arba psichogeninio pobūdžio, priklausomai nuo to, kaip ši frazė naudojama išradime. Gali būti, kad aterosklerozė arba veninis nutekėjimas yra reikšmingi tokios kilmės impotencijai, o aterosklerozė atrodo turi įtaką impotencijai, jei tiriant
35 Dopleriu po papaverino injekcijos vienos arba abiejų akytkūnio arterijų rodiklis mažesnis nei 3; tačiau nei veninis nutekėjimas, nei aterosklerozė tokios impo-

tencijos atveju nepagydomi ir, vadinasi, nėra "pagrindinis" impotencijos faktorius, ir tokiu atveju aterosklerozė nėra "sunki" (t.y. nėra "sunki aterosklerozės forma" - terminas, kuris naudojamas šiame aprašyme).

5

Impotencija, kuri yra vaistinių preparatų, tokių kaip β -blokatoriai, pašalinio veikimo rezultatas, šiame išradime priklauso neurogeninei impotencijai. Taip pat, impotencija, kuri yra per gausaus alkoholio vartojimo rezultatas, šiame išradime priskiriama neurogeninei arba psichogeninei impotencijai. Tokiu būdu, pagal klasifikaciją, atitinkančią šio išradimo specifiką, impotencijos diagnozė, nustatyta vyrams pagal šį išradimą, daugiausia yra tik neurogeninės arba psichogeninės kilmės impotencija arba neurogeninė, psichogeninė bei ir ta, ir kita impotencija, priskiriant ir impotenciją, sukeltą pašalinio vaistų veikimo, alkoholizmo ir per gausaus alkoholio vartojimo.

15

20

Apibrėžiant impotenciją, kurios priežastis yra "sunki aterosklerozė"/sunkios aterosklerozės formos, kalbama apie impotenciją, kurią bent jau iš dalies sukėlė sunki aterosklerozės forma, tačiau nesusijusi su anatominiu defektu, kuris trukdo erekcijai, pakankamai patekimui į makštį, nepasiduodanti gydymui dėl veninio nutekėjimo, ir nors ji susijusi su neurogeniniu arba psichogeniniu faktoriais, tačiau nėra tik neurogeninė arba psichogeninė, turint galvoje reikšmę, kuri suteikta šiai frazei aprašyme.

25

30

Šiame išradime "sunki aterosklerozė" diferencijuojama nuo "nepasiduodančios gydymui" aterosklerozės. Nepasiduodančios gydymui aterosklerozės atveju varpos arterijos taip stipriai užblokuotos, kad farmakologinis impotencijos gydymas negali būti efektyvus tiek, kad būtų indukuojama erekcija, pakankama patekimui į makštį. Kaip taisyklė, vyrų, kurių PBPI mažesnis už 0,60, var-

35

pos akytkūnio abiejų arterijų tyrimo pagal Doplerį rodiklis (po papaverino injekcijos, atliktos kaip aprašyta anksčiau) lygus 0, kurių erekcija, po papaverino injekcijos ir vibracijos, mažesnė nei visiškai rigidiška, impotencija gali būti, sukelta "nepasiduodančios" gydymui aterosklerozės.

Šiame išradime naudojamas impotencijos, kuri sukelta "nepasiduodančio" gydymui veninio nutekėjimo, apibrėžimas reiškia tokia impotencija, kuri susijusi su veniniu nutekėjimu, kurio negalima pašalinti farmakologiškai, nors tokios kilmės impotencija gali būti išgydyta pašalinus veninį nutekėjimą chirurginiu būdu. Yra tam tikri metodai, leidžiantys nustatyti ar nepasiduodanti gydymui impotencija nesusijusi su veniniu nutekėjimu. Vienas iš būdų, leidžiančių nustatyti ar nėra veninis nutekėjimas nepasiduodančios gydymui impotencijos priežastis, yra kavernozometrija, gali būti papildyta kavernozografija. Žiūrėti darbą Delcouret et al., Radiology 161, 799, /1986/; Porst. et al., Y. Urd 137, 1163, /1987/; Lue et al., J. Urol 137, 829 /1987/. Kavernozometrija gali būti atlikta, panaudojant prieš ir po 60 mg papaverino (1 mililitre fiziologinio druskos tirpalo) injekcijos fiziologinio tirpalo infuziją per 19-kalibro adatą į vieną akytkūnį, bei panaudojant 21-kalibro adatą, įstatytą į kitą akytkūnį, matavimui viduje akytkūnio esančio spaudimo (intrakorporalinio spaudimo), užrašomo savirašiu. Infuzijos greičiai, reikalingi erekcijos indukavimui, matuojami. Jeigu infuzijos greitis, reikalingas erekcijos palaikymui viršija 50 ml/min iki papaverino injekcijos ir viršija 15 ml/min po papaverino injekcijos, tai šis faktas rodo, kad yra veninis nutekėjimas. Jei erekcija gali būti pasiekta, esant infuzijos greičiui mažesniame, nei maždaug 100 ml/min iki papaverino injekcijos, ir mažesniame, nei maždaug 50 ml/min po papaverino injekcijos, tai panaudojant kavernozografiją galima nusta-

tyti veninio pažeidimo, susijusio su nutekėjimu, vieta ir tokiu būdu patvirtinti diagnozę, pagrįstą duomenimis, gautais kavernoziometrijos metodu ir suteikti informaciją, būtiną galimai chirurginei prasisunkimo korekcijai. Kavernoziografijos metu varpa apspinduliuojama X-spinduliais iki ir po injekcijos į akytkūnį 60 mg papaverino (1 mililitre fiziologinio tirpalo). Apspinduliavimas atliekamas infuzavus į akytkūnį kontrastinę medžiagą (pavyzdžiui, per 19-kalibro adatą) greičiu, kuris leidžia palaikyti erekciją tyrimo metu.

Yra eilė medžiagų, kurios tinka šios procedūros atlikimui; kaip taisyklė, tai jodo junginių vandeniniai tirpalai, turintys nuo 180 mg/ml iki 360 mg/ml jodo. Jiems priklauso Omnipaque 240TM, tai yra jodheksolio tirpalas, turintis 240 mg/ml jodo, tiekiamas Wintrop Pharmaceuticals, New York, USA ir Iopamiro^R, tai yra jodpamidolio tirpalas, turintis 300 mg/ml jodo, tiekiamas Astra Meditec, Goeteborg, Sweeden. Paprastai kiekvienam X-apspinduliavimui naudojama 50-100 ml kontrastinės terpės (t.y. apspinduliavimui, atliekamam prieš ir po papaverino injekcijos). Kaip ir kavernoziometrijos metu, taip ir kavernoziografijoje vietoj 60 mg papaverino (1 mililitre fiziologinio tirpalo) gali būti naudojamas 30 mg papaverino (1 mililitre fiziologinio tirpalo) injekcijos ir vibracinės stimuliacijos derinys.

Šiame išradime naudojamas "intraertminės" injekcijos terminas reiškia injekciją į bet kuri varpos akytkūnį. Panaudojus bet kokias tradicines priemones, tinkančias šiam tikslui (pavyzdžiui, panaudojus švirkštą ir adatą poodinėms injekcijoms arba panašų prietaisą tipo Novolin PenTM, kuri tiekia firma Squibb-Novo, Inc., Princeton, New Jersey, USA), tokia injekcija gali būti atlikta paties vyro arba kito asmens (pavyzdžiui,

seksualinių santykių partnerio arba gydytojo) vyrui, kuriam būtina sukelti erekciją.

- 5 Vienkartinė dozė su aktyviu ingredientu, pakankamu erekcijos indukcijai, įvedama į akytkūnį pūslelės pavidalu. Patartina naudoti ploną (pavyzdžiui, 26-kalibravimo - 28-kalibravimo) ir trumpą (10-13 mm) adatą po-
10 odinėms injekcijoms. Paprastai naudojama 12 mm, 27-kalibravimo adata.
- 15 "VŽP" reiškia vazoaktyvų žarninį peptidą, žinomą kaip neuropeptidą, susidedantį iš 28 aminorūgščių sekos su amidintu C-galu. Žiūrėti darbą Iton et. al., Nature 304, 547-549 (1983). Apibrėžiant, kompozicijoje VŽP ir
20 PHM masę, kalbama apie polipeptido masę, o ne apie polipeptido adityvios druskos masę, tais atvejais, kai kompozicija paruošta naudojant tokią polipeptido druską.
- 25 Farmakologijoje žinoma daug junginių, kurie gali būti α -adrenerginiai blokatoriai, ir visi šie junginiai apjungiami " α -adrenoblokatorių" terminu, kaip yra šio išradimo aprašyme. Žiūrėti, pavyzdžiui, Weinez "Drugs. Inhibit Adrenergic Nerves and Blok Adrenergic Receptors", Goodman and Gilman, eds., "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Macmillan Publishing Co., New York, USA, 6th Ed., p. 179 (1980).
- 30 Adrenoblokatoriams priklauso fentolaminas ir prazosinas. Šiame išradime patariama naudoti tokias fentolamino formas, kaip fentolamino chloridą ir fentolamino mezilatą. Tinkamiausia prazosino forma, naudojama atitinkamai pagal išradimą, yra prazosino chloridas. Reikia paminėti, kad pagal aprašymą α -adrenoblokatoriaus, naudojamo šio išradimo kompozicijoje, masė turi atitikti adrenoblokatoriaus chlorido, esančio kompozicijoje, masę.

Kaip apie "fiziologiškai tinkamą kompoziciją", šiame išradime kalbama apie vandeninį tirpalą, tinkamą injekcijoms į varpos akytkūnį. Kaip papildymą vandeniui, VŽP ar PHM (arba abiemis) ir, galbūt, taip pat α -adrenoblokatorius (taip pat gali būti netoksinių druskų pavidalu) ir taip pat alfa-adrenoblokatorius (taip pat gali būti netoksinių druskų pavidalu). Tokia fiziologiškai tinkama kompozicija pagal išradimą gali turėti nesukeliantį dirginimo prezervatyvą, toki kaip, pavyzdžiui, 0,05 % - 0,2 % (masė/tūris) benzolalkonio chloridą. Bet koks specialistas turi suprasti, kad, gaminant fiziologiškai tinkamą kompoziciją, naudojama pagal šio išradimo metodiką, galima naudoti daugelį VŽP, PHM ir alfa-adrenoblokatorių netoksiškų druskų, kaip, pavyzdžiui, chloridą, bromidą, acetatą, sulfatą ir mezilatą.

Tame aprašyme termino "susidedantis visų pirma iš" panaudojimas, susijęs su medžiaga, įeinančia į kompoziciją, reiškia tai, kad tik viena fiziologiškai aktyvi medžiaga, indukuojant erekciją, yra kompozicijoje, nors joje yra ir kitos medžiagos, tokios kaip vanduo, buferiai, druskos, prezervatyvai ir panašiai, tačiau jos nėra fiziologiškai aktyvios indukuojant erekciją.

Kompozicijos, naudojamos šiame išradime, paruošimo būdai lengvai prieinami specialistui. Sterilias, fiziologiškai aktyvias medžiagas (VŽP arba PHM, α -adrenoblokatorių) paprasčiausiai ištirpina reikiama koncentracija steriliame vandeniniame tirpale, kuris susideda iš kitų ruošiamos kompozicijos medžiagų. Jeigu kompozicijoje peptidas arba peptidai ir α -adrenoblokatorius gali būti derinami su vandeniniu tirpalu, tai kompozicija ruošiamą prieš pat įvedimą arba bet koku laiku prieš įvedimą. Tačiau dėl fentolamino labilumo tirpale, kompozicija, į kurią įeina fentolaminas, turi būti gaminama, pridedant fentolamino (arba jo druskos) prieš

pat kompozicijos įvedimą. Jei kompozicija paruošiama keletą valandų prieš įvedimą, tai patartina, kad į ją įeitu prezervatyvas/konservantas, kaip benzolalkonio, krezolio druskos ir į juos panašios medžiagos, ir kompoziciją iki panaudojimo reikia laikyti 0-5°C temperatūroje.

Patartina, kad kompozicijos, naudojamos šiame išradime, vienkartinė dozė būtų maždaug nuo 0,1 iki 5 ml tūrio, o geriausia, maždaug 1 ml. Tokiu būdu, peptido (-ų) ir blokatoriaus (jei jis naudojamas) koncentracijas patartina parinkti taip, kad vienkartinės dozės tūris (kartu su reikiamu peptido (-ų) ir blokatoriaus kiekiu, būtų intervale maždaug nuo 0,1 ml iki 5 ml. Kaip buvo minima anksčiau erekcija indukuojama vienkartinė kompozicijos doze.

Seksualinė stimuliacija, kaip sudėtinė dalis metodo, atitinkančio šį išradimą, gali būti bet kokios formos seksualinis stimuliavimas, kuris sukelia erekcijos indukciją normaliems vyrams, nesiskundžiantiems erekcijos nepakankamumu. Seksualinė stimuliacija gali būti tokia, kaip seksualinių santykių metu tarp vyro, kuriam indukuojama erekcija pagal šį išradimą, ir kito asmens, arba gali būti atlikta nesant seksualinių santykių su kitu asmeniu. Seksualinės stimuliacijos būdai gali būti taikomi po vieną arba derinyje, tai lytinių organų erogeninių zonų ir kitų kūno erogeninių zonų lietimasis ar erotinė manipuliacija; galima vizualinė stimuliacija, rodant pornofilimą arba kitokių formų sekstimuliuojančius šou ar renginius; arba galima vibracinė varpos stimuliacija dažniu maždaug nuo 30 Hz iki 100 Hz, amplitudė nuo 1 mm iki 5 mm, pavyzdžiui, paliekant varpą ant vibracinės aparatūros, tokios kaip Vibrector sistemos (Multicept, Gentofte, Denmark), staliuko. Jei erekcija sukeliamą vyrui-impotentui be seksualinių santykių, pavyzdžiui, jei erekcija sukeliamą gydytojo li-

goniui, turinčiam psichogeninę impotenciją, patartina apjungti vizualinę stimuliaciją, rodant pornografinį filmą, ir tuo pačiu varpos vibracinę stimuliaciją, panaudojant Vibrector sistemą, maždaug nuo 30 Hz iki 60 Hz dažniu (kaip taisyklė, 50 Hz dažniu) ir maždaug nuo 1 mm iki 5 mm amplitudė (kaip taisyklė, 2,2 mm amplitudė).

Pagal šį išradimą seksualinę stimuliaciją galima pradėti prieš ir po injekcijos į akytkūnį. Jei stimuliacija pradedama po paminėtos injekcijos, tai patartina, kad ji prasidėtų po 5-10 minučių, kad išsiskintume pakankamą neuropeptido (dų) ir α -adrenoblokatoriaus (ių) farmakologiniu poveikiu, kompozicijoje, injekuojamoje pagal šį išradimą ir skatinančioje seksualinę stimuliaciją. Nepriklausomai nuo to, kada pradedama stimuliacija, iki ar po injekcijos, ji turi trukti tol, kol erekcija bus pakankama, kad būtų įmanomas patekimas į makštį.

Taikant šio išradimo metodus, patartina, kad maždaug nuo 1 iki 15 minučių (patartina maždaug nuo 5 iki 10 minučių) varpa būtų suspausta prie pagrindo ir tarp minėto pagrindo ir taško, kuriame atliekama injekcija į akytkūnį, tam kad apriboti injekuojamo skysčio netekimą iš akytkūnio tol, kol skysčio ingredientai, indukuojantys erekciją, pradės veikti. Suspausti galima bet koku būdu, pavyzdžiui, su manžete, guminiu žiedu ir t.t. arba manualiniu būdu, tam, kad sulėtintų injekuojamo skysčio ir farmakologiškai veiklios medžiagos (ų) nutekėjimą į bendros cirkuliacijos sistemą.

Manoma, kad šio išradimo kompozicijos ir metodai bus naudojami gydytojo priežiūroje.

VŽP arba PHM ir α -adrenoblokatoriaus (jei toks naudojamas) dozė, labiausiai tinkama sukelti erekciją,

5 pakankamą patekimui į makštį, vyrams, besiskundžiantiems impotencija, varijuos priklausomai nuo disfunkcijos, kuri yra impotencijos priežastis, amžiaus, bendros sveikatos būklės, širdies-kraujagyslių sistemos
10 būklės ir priklausomai nuo to, ar vyras nenaudojo tokių vaistų, kaip beta-blokatoriai, kurie gali susilpninti erektilinę potenciją. Bet kokiu atveju patyręs gydytojas pakankamai lengvai gali nustatyti tinkamą VŽP ir PHM dozę ir tinkamą α -adrenoblokatoriaus (jei toks naudojamas) dozę, įvedimui su VŽP ir PHM, erekcijos indukcijai vyrams pagal šio išradimo metodus.

15 Maždaug nuo 10-15 μg iki 45-50 μg , o dažniausiai 30 μg , PHM dozė labiausiai tinka erekcijos indukcijai vyrams, besiskundžiantiems impotencija, kuri yra neurogeninės arba psichogeninės prigimties. Iš vienos pusės, praktiškai visiems vyrams, besiskundžiantiems impotencija, galima sukelti erekciją, pakankamą patekimui į makštį, derinant seksualinę stimuliaciją ir injekciją į akyt-
20 kūnį dozės, turinčios 30 μg PHM fiziologiškai tinkamame skiediklyje, o daugeliui tokia erekcija pasiekama, kai dozė yra 10 μg . Iš kitos pusės, aišku, kad nėra jokio būtinumo vartoti dozę, didesnę nei 60 μg .

25 Netikėtai buvo nustatyta, kad PHM farmakologinis poveikis yra ilgesnis, nei VŽP, esant vienodam dozavimui. Vadinasi, galima laukti, kad naudojant PHM žymiai mažesnėmis koncentracijomis, nei VŽP, galima gauti tokį patį efektą, kuris stebimas naudojant VŽP, ir, vadinasi, pašalinio poveikio (hipotonija, pulso padažnėjimas, veido ir liemens paraudimas), dažnai stebimo naudojant dideles VŽP dozes (daugiau nei 10 μg), dydis gali sumažėti, jei vietoj VŽP naudoti PHM mažesnėmis koncentracijomis ir dozėmis.

35 Dozės tūris lygus 1 ml maždaug tinka injekcijai. Šio išradimo, susijusio su erekcijos indukcija vyrams, nu-

siskundžiantiems impotencija, kurios priežastis yra tik neurogeninis arba psichogeninis faktorius, metodui tinkamiausia kompozicija yra PHM tirpalas, kai koncentracija 30 $\mu\text{g}/1$ ml fiziologinio druskos tirpalo, ir

5 šiame tirpale PHM yra vienintelė medžiaga, farmakologiškai aktyvi indukuojant erekciją. Patartina 1 ml tinkamos kompozicijos injekuoti į akytkūnį pūslelės pavidalu, tuo metu užspaudus varpos pagrindą žgutu. Po

10 5-10 minučių žgutas nuimamas ir pradedama, jei dar nepradėta prieš nuimant žgutą, seksualinė stimuliacija. Erekcija, pakankama patekimui į makštį, paprastai pasiekama per 5 minutes. Priapizmo nebūna.

VŽP, PHM arba VŽP ir PHM mišinys negali indukuoti

15 erekcijos vyrams, nusiskundžiantiems impotencija, kurios priežastimi yra sunki aterosklerozės forma. Tačiau derinant seksualinę stimuliaciją bei vieno iš neuropeptidų arba jų mišinio su α -adrenoblokatoriumi injekcija į akytkūnį, sukeliamas efektyvus poveikis ir indukuojama erekcija, pakankama patekimui į makštį, vyrams,

20 besiskundžiantiems impotencija, kurios priežastis yra sunki aterosklerozės forma.

Pagal šio išradimo metodiką indukuojant erekciją vyrams, besiskundžiantiems impotencija, kurios priežastis yra sunki aterosklerozės forma, paprastai taikomos tos pačios stadijos, kurios naudojamos išradime apie PHM erekcijos indukcijai vyrams, besiskundžiantiems impotencija, kurios priežastis yra tik neurogeninis arba

25 psichogeninis faktorius. Vadinasi, maždaug nuo 0,1 ml iki 5 ml, o geriausiai 1 ml fiziologiškai tinkamos kompozicijos, turinčios vieną VŽP arba PHM arba jų mišinį ir α -adrenoblokatorių, injekuojama į akytkūnį pūslelės pavidalu prieš arba seksualinės stimuliacijos metu. Patartina, kad varpa po injekcijos nuo 1 minutės

30 iki 15 minučių (geriausiai nuo 5-10 minučių) būtų užspausta prie pagrindo.

Pagal šio išradimo metodiką, skirtą erekcijos indukcijai vyrams, besiskundžiantiems impotencija, kurios priežastis yra sunki aterosklerozės forma, kompozicijoje, kurią injektuoja į akytkūnį iš anksto numatytu kiekiu erekcijos indukcijai, VŽP ir PHM turi sudaryti tokia koncentracija, kuri susidaro naudojant maždaug nuo 10 µg iki 100 µg, o geriausiai nuo 20 µg iki 70 µg, neuropeptido. Tam, kad sumažinti iki minimumo pašalinį poveikį, vartojant kompozicijoje VŽP, patartina, kad įvedamo VŽP koncentracija būtų mažesnė nei 60 µg. Daugeliu atvejų nustatyta, kad pakanka 30 µg VŽP arba PHM (kartu su α -adrenoblokatoriumi) erekcijos, pakankamos patekimui į makštį, indukcijai vyrams, besiskundžiantiems impotencija, kurios priežastis yra sunki aterosklerozės forma. Tokiu būdu, tipiškos kompozicijos, atitinkančios šį išradimą, ir kurios 1 ml injekuojamas į akytkūnį erekcijos indukcijai vyrams, besiskundžiantiems impotencija, kurios priežastis yra sunki aterosklerozės forma, turi turėti fiziologiniame druskos tirpale maždaug nuo 10 µg/ml iki 100 µg/ml, o geriausiai maždaug 30 µg/ml VŽP arba PHM (arba kartu VŽP ir PHM) kartu su α -adrenoblokatoriumi.

α -adrenoblokatoriaus koncentracija tokioje kompozicijoje priklausys nuo aterosklerozės sunkumo laipsnio, nuo blokatoriaus veiksmingumo ir nuo kompozicijos tūrio, kuris injekuojamas tam, kad sukeltų erekciją. Naudojant fentolaminą erekcijos indukcijai, jo įvedama maždaug nuo 50 µg iki 5000 µg (o geriausiai, maždaug 2000 µg). Naudojamo prazosino koncentracija varijuoja maždaug nuo 5 µg iki 1500 µg (kaip taisyklė, lygi maždaug 100 µg).

Atsižvelgiant į tai, kad α -adrenoblokatoriai mažina spaudimą, specialistas gali lengvai nustatyti dozę fentolamino ir prazosino, jei šie adrenoblokatoriai naudojami šio išradimo kompozicijoje, arba dozę bet kurio kito α -adrenoblokatoriaus (vieno arba derinyje su ki-

tais), reikalingo pagal šį išradimą erekcijos indukcijai vyrams, besiskundžiantiems impotencija, kurios priežastis yra sunki aterosklerozės forma. Žinant dozes, kompozicijų, atitinkančių šį išradimą, koncentracijos lengvai apskaičiuojamos.

Buvo nustatytos trys VŽP ir fentolamino kombinacijos, efektyvios indukuojant erekciją vyrams, besiskundžiantiems impotencija, kurios priežastis yra sunki aterosklerozės forma: 30 µg VŽP su 500 µg fentolamino, 30 µg VŽP su 1000 µg fentolamino ir 30 µg VŽP su 2000 µg fentolamino.

Tirpalų tūrinės koncentracijos, kurios čia paminėtos, ruošiamos 25°C temperatūroje.

Nors išradimas yra gana specifiškas, tačiau specialistas supras variacijų ir modifikacijų reikšmę, ir tai, kad jos yra išradimo apibrėžties rėmuose. Tokios variacijos ir modifikacijos bus paminėtos išradimo apibrėžtyje.

IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Kompozicija, fiziologiškai tinkama injekuoti į vyrų
akytkūnį, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į jos
5 sudėti įeina:

(I) neuropeptidas, išskirtas iš vazoaktyvaus žarninio
peptido (VŽP), arba peptidas histidinmetioninas
(PHM);

10

(ii) α -adrenoblokatorius,

be to, paminėto neuropeptido ir blokatoriaus, naudojant
juos kartu, koncentracijos, efektyvios su seksualine
15 stimuliacija, kai nėra kitų erekciją stimuliuojančių
medžiagų, injekuojant į akytkūnį vyrams, besiskun-
džiantiems impotencija, kurios priežastimi yra sunki
aterosklerozės forma tam, kad indukuotų minėtiems vy-
rams erekciją, pakankamą patekimui į makštį.

20

2. Kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i
tuo, kad neuropeptido koncentraciją sudaro maždaug nuo
5 $\mu\text{g/ml}$ iki 500 $\mu\text{g/ml}$ imtinai.

25

3. Kompozicija pagal 1 ir 2 punktus, b e s i s k i -
r i a n t i tuo, kad neuropeptidu yra vazoaktyvus
žarninis peptidas (VŽP).

30

4. Kompozicija pagal 1 ir 2 punktus, b e s i s k i -
r i a n t i tuo, kad neuropeptidu yra peptidas his-
tidinmetioninas (PHM).

35

5. Kompozicija pagal bet kurią iš 1-4 punktų, b e s i -
s k i r i a n t i tuo, kad α -adrenoblokatorius tai -
arba fentolaminas, kurio koncentracija maždaug nuo
20 $\mu\text{g/ml}$ iki 200 $\mu\text{g/ml}$ imtinai, arba prazosinas, kurio
koncentracija maždaug nuo 2 $\mu\text{g/ml}$ iki 10 $\mu\text{g/ml}$ imtinai.

6. Kompozicija erekcijos indukcijai vyrams, besiskundžiantiems impotencija, kurios prigimtis susijusi tik su psichogeniniu faktoriumi, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad į jos sudėtį įeina efektyvus peptido histidinmetionino (PHM) kiekis fiziologiškai tinkamame tirpale, ir šis kiekis kartu su seksualine stimuliacija efektyvus indukuojant erekciją vyrams, besiskundžiantiems impotencija, kurios priežastis yra tik neurogeninis arba psichogeninis faktorius, ir ši erekcija yra pakankama patekimui į makštį.

7. Kompozicija pagal 6 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad peptido histidinmetionino (PMH) koncentracija yra maždaug nuo 10 µg iki 60 µg imtinai, ir jos tūris yra maždaug nuo 0,1 ml iki 5 ml imtinai.

8. Kompozicijos pagal 1 punktą panaudojimo erekcijos indukcijai vyrams, besiskundžiantiems impotencija, kurios priežastimi yra sunki aterosklerozės forma, būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad efektyvų erekcijos indukcijai kompozicijos kiekį įveda kartu su seksualine stimuliacija.

9. Kompozicijos pagal 6 punktą panaudojimo erekcijos indukcijai vyrams, besiskundžiantiems impotencija, kurios priežastimi yra tik neurogeninis arba psichogeninis faktorius, būdas, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad efektyvų erekcijos indukcijai kompozicijos kiekį įveda kartu su seksualine stimuliacija.