

- (11) Patent numeris: **4404**
- (21) Paraiškos numeris: **97-168**
- (22) Paraiškos padavimo data: **1997 10 28**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **1998 06 25**
- (45) Patent paskelbimo data: **1998 11 25**
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US96/05816**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **1996 04 26**
- (85) Nacionalinės procedūros pradžia: **1997 10 28**
- (31, 32, 33) Prioritetas: **431145, 1995 04 28, US**
- (72) Išradėjas:  
**Fred Lowrey, US**
- (73) Patent savininkas:  
**Zonagen, Inc., 2408 Timberloch place, B-4, The Woodlands, TX 77380, US**
- (74) Patentinis patikėtinis:  
**Reda Žabolienė, 7, UAB "Metida", Pilies g. 8/1-2, 2600 MTP Vilnius, LT**
- 

- (54) Pavadinimas:  
**Vaistų formos žmogaus seksualinio atsako moduliavimui**

- (57) Referatas:

Šis išradimas yra skirtas peroralinio vartojimo vazodilatatoriaus vaisto formoms, kurios įgalina įvesti į žmogaus kraujo cirkuliaciją tokį vazodilatatoriaus kiekį, kuris sugeba moduluoti seksualinį atsaką į poreikį.

### Išradimo sritis

Ši paraiška yra susijusi su pagerintomis vaistų formomis, skirtoms vazodilatatorių įvedimui į žmogaus kraujo cirkuliaciją, norint moduluoti žmogaus seksualinį atsaką į poreikį.

### Išradimo kilmė

Ir vyrų, ir moterų seksualinis atsakas kyla iš psichologinio, hormoninio ir kitokių fiziologinių poveikių kompleksinės sąveikos. Vienas svarbus žmogaus seksualinio atsako aspektas, kuris yra bendras ir vyrams, ir moterims, yra erekcinis atsakas, kuris atsiranda dėl sąveikos tarp autonominės nervų sistemos, endokrininės sistemos ir cirkuliacinės sistemos.

Erekcinio atsako nepakankamumas dažniausiai yra būdingas vyrams ir yra vadinamas impotencija. Impotencija yra vyro nesugebėjimas pasiekti arba išlaikyti varpos erekciją, pakankamą įsiskverbimui į makštį ir lytiniam aktui. Gydyti impotenciją buvo bandoma panaudojant įvairius priėjimus. Vienas iš tokių priėjimų yra išorinio arba vidinio implantavimo varpos protezai (žr. pvz., US patentą Nr. 5065744, Zumanowsky). Mėginant gydyti impotenciją, taip pat buvo išbandyta daugybė vaistų ir jų vartojimo būdų. Pavyzdžiui, US patente Nr. 3943246 (Sturmer) vyrų impotencijos gydymui siūloma vartoti oksitociną bukaliniu arba peroraliniu būdu, imant 300-1500 tarptautinių vienetų (I.U.) paros dozes, arba 150-250 I.U. padalintas dezaminooksitocino dozes. Patente teigiama, kad 100 I.U. dozė, vartojant ją bukaliniu būdu tris kartus per dieną, per 14 dienų pagerino *impotentia erectionis* 12 iš 16 gydytų pacientų.

US patente Nr. 4530920 (Nestor ir kt.) teigiama, kad lutenizuojantį hormoną išlaisvinančio hormono antagonistų nonapeptidiniai ir decapeptidiniai analogai gali būti naudingi seksualinės elgsenos indukcijai arba sustiprinimui, arba impotencijos arba frigidiškumo gydymui. Nestor ir kt. siūlo įvairius šių analogų vartojimo būdus, įskaitant bukalinį, poliežuvinį,

peroralinį, parenterinį (įskaitant subkutaninį, intraraumeninį ir intraveninį), rektalinį, vaginalinį ir kitokius.

US patente Nr. 4139617 (Grunwell ir kt.) siūlomi 19-oksigenintų androst-5-enų bukalinis ir kiti vartojimo būdai žmonių endokriniškai tarpininkaujamo *libido* sustiprinimui.

US patente Nr. 4863911 (Anderson ir kt.) aprašomi žinduolių seksualinės disfunkcijos gydymo metodai, panaudojant biooksiduojamą, pereinantį per kraujo-smegenų barjerą estrogeno darinį. Vienas iš tikslinių Anderson ir kt. išradimo objektų yra vyriškos lyties "psichologinės impotencijos" gydymas. Tyrimų rezultatai parodė, kad šiame darbe panaudoti vaistai stimuliuo kastruotų žiurkių pakėlimo elgseną, intromisiją ir pakėlimo latenciją.

Daugelyje publikacijų siūloma panaudoti įvairius vazodilatatorius vyrų impotencijos gydymui. Bandymus panaudoti vazodilatatorius impotencijos gydymui skatina faktas, kad gana didelis impotencijos atvejų procentas yra vaskulogeninis, t.y. atsiranda dėl vaskuliarinio nepakankamumo.

Voss ir kt. US patente Nr. 4801587, paskelbtame 1989 m. sausio 31 d., siūlo tepalą, kuriame yra vazodilatatorius ir nešiklis, topiniam vartojimui ant impotento varpos. Voss ir kt. patente taip pat aprašomas tokio tepalo panaudojimas, įvedant jį į varpos šlaplę kateteriu, o taip pat daugiapakopis režimas, uždedant vazodilatatorių ant varpos odos. Be to, Voss ir kt. siūlo chirurgiškai pašalinti dalį skaidulinių apdangalų apie akytkūnį (*corpora cavernosum*), kad vazodilatatorių turintis tepalas lengviau prasiskverbtų į akytkūnį. Voss ir kt. siūlomi vazodilatatoriai yra papaverinas, hidralazinas, natrio nitroprusidas, fenoksibenzaminas ir fentolaminas. Tačiau Voss ir kt. patente neduodama jokios informacijos apie tikrąjį siūlomo gydymo efektyvumą arba atsako į tokį gydymą prigimtį.

US patente Nr. 4127118 (Latorre) aprašomas vyrų impotencijos gydymas, tiesiogiai suleidžiant vazodilatatorius į varpos akytkūnį ir kempinkūnį (*corpus spongiosum*), panaudojant švirkštą ir vieną arba daugiau hipoderminių adatų. Konkrečiau, Latorre patente siūlomos simpatikomimetinių aminų, tokių kaip nilidrinio hidrochloridas, adrenerginių

blokuojančių agentų, tokių kaip tolazolino hidrochloridas, ir tiesioginio poveikio vazodilatatorių, tokių kaip izokssuprino hidrochloridas ir nikotino alkoholis, injekcijos į akytkūnį ir kempinkūnį.

Brindley, G.S. (*Br. J. Pharmac.* **87**:495-500, 1986) parodė, kad suleidus tiesiogiai į akytkūnį hipoderminė adata, kai kurie lygiuosius raumenis atpalaiduojantys vaistai, įskaitant fenoksibenzaminą, fentolaminą, timoksamimą, imipraminą, verapamilą, papaveriną ir naftidrofurilą, sukelia erekciją. Šiame darbe pažymima, kad po "tam tikros fenoksibenzamino arba papaverino dozės injekcijos įvyksta nepertraukiama erekcija, trunkanti valandas". Kitų tirtų vaistų injekcija sukelia erekcijas, trunkančias nuo maždaug 11 minučių iki maždaug 6,5 valandos.

Zorgniotti ir kt., *J. Urol.* **133**:39-41 (1985) parodė, kad papaverino ir fentolamino kombinacijos injekcija į akytkūnį gali sukelti erekciją impotentams. Panašiai, Althof ir kt. *J. Sex Marital Ther.* **17**(2):101-112 (1991) aprašo, kad papaverino hidrochlorido ir fentolamino metansulfonato injekcija į akytkūnį pagerino erekcinę gebą maždaug 84 % injekciją gavusių pacientų. Tačiau šiame tyrime išlašėjimo greitis buvo 57 %, 21 % atsirado fibroziniai mazgeliai, 30 % pacientų atsirado nenormalūs kepenų funkcijos rodikliai ir 19 % pacientų atsirado kraujosruvos.

Iš kitų tyrimų, aprašančių impotencijos gydymą, suleidžiant vaistus į akytkūnį hipoderminėmis adatomis, paminėtini: Brindley, *J. Physiol.* **342**:24P (1983); Brindley, *Br. J. Psychiatr.* **143**: 312-337 (1983); Virag, *Lancet* ii:978 (1982) ir Virag ir kt., *Angiology* **35**:79-87 (1984).

Nors injekcija į akytkūnį gali būti tinkama impotento erekcijai sukelti, ši metodika turi daugybę trūkumų. Akivaizdūs trūkumai yra skausmas, infekcijos pavojus, nepatogumas ir nesuderinamumas su lytinio akto spontaniškumu. Pasirodo, kad priapizmas (ilgalaikė skausminga erekcija) taip pat yra galima problema, kai naudojami injekcijos metodai (žr. pvz. Brindley (1986)). Kita problema, atsirandanti kai kuriais injekcijų į akytkūnį atvejais, yra fibrozinių žaizdų susidarymas varpoje (žr. pvz., Corriere ir kt., *J. Urol.* **140**:615-617 (1988) ir Larsen ir kt., *J. Urol.* **137**:292-293 (1987)).

Fentolaminas, kuris, kaip buvo parodyta, taip pat gali sukelti erekciją suleidus jį į akytkūnį, buvo bandomas panaudoti ir peroraliniu būdu, norint iširti jo poveikį vyrams, sergantiems nespecifiniu erekcijos nepakankamumu (Gwinup, *Ann. Int. Med.* 16 July, 1988, pp.162-163). Šiame tyrime 16 pacientų peroraliniu būdu gavo arba placebo, arba 50 mg fentolamino dozę. Vienuolika iš 16 pacientų (įskaitant tris, gavusius placebo) pasiekė suderinamumą, tapo labiau atsakantys į seksualinę stimuliaciją ir galėjo pasiekti erekciją, pakankamą įsiskverbimui į makštį, praėjus 1,5 valandos lytinio bendravimo.

Sonda ir kt., *J. Sex and Marital Ther.* **16(1)**:15-21 (metai) aprašė, kad johimbino sugėrimas davė subjektyvų erekcijos pagerėjimą 38 % gydytų vyrų, tačiau tik 5 % gydytų pacientų patyrė pilną pasitenkinimą.

Zorgniotti ir kt., PCT/US94/09048 aprašo įvairių vazodilatatorių, įskaitant fentolamino metansulfonatą, vartojimą per gleivinę žmonių seksualinio atsako moduliavimui.

Su šiuo išradimu susijęs yra Stanley ir kt. US patentas Nr. 4885173, kuriame aprašomas vaistų, pasižyminčių poveikiu į širdies kraujagysles arba inkstų kraujagysles, vartojimo būdas, panaudojant "saldainį ant pagaliuko", kuris palengvina vaistų absorbciją per burnos, ryklės ir stemplės gleivinius audinius. Stanley ir kt. patente konstatuojama, kad daug tokiu būdu vartojamų vaistų gali pagerinti širdies-kraujagyslių funkciją, įskaitant vaistus, turinčius tiesioginio kraujagyslių plėtimo poveikį, tarp jų kalcio kanalo blokatorius,  $\beta$ -adrenerginius blokuojančius agentus, serotoninino receptorių blokuojančius agentus, anginą blokuojančius agentus, kitus hipotenzinius agentus, širdį stimuliuojančius agentus ir agentus, pagerinančius inkstų kraujagyslių funkciją.

US patente Nr. 5059603 (Rubin) aprašomos izoksisuprino ir kofeino, bei nitroglicerino ir kofeino, kartu su tinkamais nešikliais topinės aplikacijos ant varpos impotencijos gydymui.

Vis tik šioje medicinos srityje išlieka efektyvių žmogaus seksualinio atsako moduliavimo, ypač vyrų, sergančių impotencija, erekcinės gebos stiprinimo, priemonių poreikis. Idealiu atveju norimam rezultatui pasiekti

tokios priemonės turėtų būti patogiai ir paprastai vartojamos, joms neturi reikėti pastovaus dozavimo režimo arba net ir daugkartinių dozių, jos turi būti neinvazinės ir jos turi duoti greitą ir prognozuojamą pakankumą erekcijos protrūkiui, kaip atsakui į poreikį ir į normalų seksualinį stimuliavimą.

#### Išradimo santrauka

Šiame išradime pateikiamos receptūros žmonių seksualinio atsako moduliavimui, įvedant į cirkuliaciją tokį vazodilatatoriaus kiekį, kuris gali padidinti kraujo pritekėjimą į lytinius organus. Pagal šį išradimą, vyro ir moters seksualinis atsakas į poreikį pasiekiamas, skiriant veiksmingą vazodilatatoriaus kiekį peroralinės kompozicijos pavidalu. Šiame išradime naudojami vazodilatatoriai yra (bet jais neapsiribojama) grupė, susidedanti iš fentolamino metansulfonato, fentolamino hidrochlorido, fenoksibenzamino, johimbino, organinių nitratų (pvz. nitroglicerino), timoksamino, imipramino, verapamilo, izokssuprino, naftidofurilo, tolazolino ir papaverino. Labiausiai šiuo metu tinkamas vazodilatatorius yra fentolamino metansulfonatas. Tinkamiausia peroralinio vartojimo kompozicija yra vazodilatatoriaus kombinacija su greitai ištirpstančia tablete. Pageidautina, kad greitai ištirpstančios tabletės turėtų suirimo laiką nuo 1 iki 10 min. Dar geriau, kad greitai ištirpstančios tabletės suirimo laikas būtų trumpesnis nei 1 min. Tinkamiausios fentolamino metansulfonato dozės šio išradimo kompozicijose yra nuo 5 iki 80 mg.

Šis išradimas taip pat yra skirtas vazodilatatoriaus vaistinei formai, kuri apima jo kombinaciją su kramtoma tablete.

Šio išradimo vaistų receptūros yra ypatingai skirtos vyrų impotencijos gydymui pagerinti, skiriant efektyvų vazodilatatoriaus kiekį, kad būtų padidinamas kraujo pritekėjimas į varpą ir padidinama erekcinė geba, panaudojant vazodilatatorių peroraliniu būdu.

Pageidautina, kad vazodilatatoriaus kiekis, naudojamas šio išradimo praktikoje vyrų impotencijos gydymui, pagerintų erekcinę gebą, praėjus maždaug nuo 1 min. iki 60 min. po agento suvartojimo.

Šio išradimo vaistų receptūros taip pat yra skirtos moterų seksualinio atsako į poreikį sujaudinimo ir plato fazių moduliavimui, panaudojant efektyvų vazodilatatoriaus kiekį.

Šio išradimo vaistų receptūros taip pat tinka pasiruošiant lytiniam aktui dėl galimybės moduluoti seksualinį atsaką ir vyrams, ir moterims.

Šis išradimas taip pat yra skirtas vaisto, pasižyminčio kraujagyslių plėtimo aktyvumu, panaudojimui, gaminant peroralinio vartojimo medikamentą žmonių seksualinio atsako, tiksliau - erekcinės gebos, kaip atsako į seksualinį stimuliavimą, pagerinimui. Vazodilatatoriai, skirti naudoti šio medikamento gamybai, yra (bet jais neapsiribojama) fentolamino metansulfonatas, fentolamino hidrochloridas, fenoksibenzaminas, johimbinas, organiniai nitratai, timoksaminas, imipraminas, verapamilas, izokssuprinas, naftidrofurilas, tolazolinas ir papaverinas.

Daug kitų šio išradimo privalumų paaiškės iš toliau duodamo smulkaus išradimo aprašymo, pavyzdžių ir apibrėžties.

#### Smulkus išradimo aprašymas

Ir vyrų ir moterų seksualinis atsakas apima kompleksinę endokrininių, neurologinių ir psichologinių komponentų sąveiką, kuri pasireiškia tam tikrais fiziologiniais ir anatomiciais atsakais ir vyruose ir moteryse.

Nors vyrų ir moterų seksualiniai atsakai turi aiškius skirtumus, vienas bendras seksualinio atsako aspektas yra erekcinis atsakas. Ir vyrų ir moterų erekcinis atsakas yra kraujo priplūdimo į lytinių organų erekcinius audinius rezultatas, kaip atsakas į seksualinį stimuliavimą (fizinį, psichologinį arba ir tą ir tą).

Kraujagyslių sistema, kuri aprūpina erekcinį audinį, ir vyrų ir moterų yra ta pati. Konkrečiai, ir vyrų ir moterų organizme arterinė cirkuliacija į lytinių organų erekcinius audinius prasideda iš bendrosios klubinės arterijos, kuri atsišakoja nuo abdominalinės aortos. Bendroji klubinė arterija išsiskiria į vidinę ir išorinę klubinę arteriją. Vidinė gaktos arterija atsiranda iš mažesniosios iš dviejų vidinės klubinės arterijos priekinio kamieno galinių šakų. Moterų organizme vidinė gaktos arterija išsišakoja į paviršinę tarpvietės

arteriją, kuri tiekia kraują lytinėms lūpoms. Vidinė gaktos arterija taip pat išsišakoja į stormenio arteriją, kuri tiekia kraują makšties prieangio stormeniui ir makšties erekciniam audiniui. Akytkūnio arterija (kita vidinės gaktos arterijos šaka) tiekia kraują klitorio nugarėlei ir baigiasi klitorio galvoje ir membraninėse klostėse, juosiančiose klitorį, kas atitinka vyro apyvarpę.

Vyrų organizme vidinė gaktos arterija išsišakoja į varpos dorsalinę arteriją (kuri vėl išsišakoja į kairiąją ir dešiniąją šakas) ir akytkūnio arteriją, kurios visos tiekia kraują akytkūniui. Varpos dorsalinė arterija yra analogiška moterų *dorsalis clitoridis* arterijai, o vyrų akytkūnio arterija yra analogiška to paties pavadinimo moterų arterijai.

Vyrų erekcinį atsaką reguliuoja autonominė nervų sistema, kuri kontroliuoja kraujo pritekėjimą į varpą, veikiant periferiniams nervams, susijusiems su arterinėmis kraujagyslėmis akytkūnio viduje ir apie jį. Nesužadintoje ir neerekcinėje būsenoje akytkūnio arterijos yra palyginus susitraukusios, ir todėl kraujo pritekėjimas į akytkūnį yra ribotas. Tačiau sužadintoje būsenoje lygieji raumenys, susiję su arterijomis, atsipalaiduoja, veikiant katecholaminams, ir labai padidėja kraujo pritekėjimas į akytkūnį, o tai sukelia varpos išsitempimą ir sukietėjimą. Brindley, *supra* (1986) daro prielaidą, kad lygiųjų raumenų susitraukimas atidaro vožtuvus, per kuriuos kraujas gali tekėti iš akytkūnio į ekstrakavernines venas. Pagal Brindley (1986), kai atitinkami lygieji raumenys atsipalaiduoja, vožtuvai užsidaro ir sumažina veninį ištekėjimą iš akytkūnio. Kadangi arterinio kraujo pritekėjimas yra padidintas, įvyksta akytkūnio prisipildymas ir erekcija.

Moterų priešorgazminį seksualinį atsaką galima padalinti į dvi atskiras fazes. Ir sužadinimo fazėje, ir plato fazėje vyksta kraujagyslių išsiplėtimas ir lytinių organų prisipildymas (vazokongestija) arterinio kraujo taip pat kaip ir vyro erekcinio atsako metu.

Moterų seksualinio atsako sužadinimo fazei yra būdinga makšties sienelių vazokongestija, kuri sukelia makšties skysčių prasisunkimą ir makšties patėpimą. Be to, vidinis trečdalis makšties ertmės išsiplečia, o gimdos kaklelis ir gimdos kūnas pakyla. Šiuos reiškinius lydi didžiųjų lūpų

suplokštėjimas ir pakilimas ir klitorio padidėjimas [Kolodny ir kt., *Textbook of Sexual Medicine*, Little and Brown, Boston, MA (1979)].

Po sužadavimo fazės moterų seksualiniame atsake eina plato fazė; jai būdinga padidinta vazokongestija į išorinį makštį trečdali, kuri sukelia makštį susiaurėjimą ir klitorio kamieno ir galvos atitraukimą nuo gaktos sąvaržos. Šiuos atsakus taip pat lydi padidinta lūpų vazokongestija [Kolodny, *supra* (1979)].

Moterų seksualinio atsako vazokongestiniai aspektai neapsiriboja lytiniais organais, vyksta ir areolinis priplūdimas kartais tokiu mastu, kad jis paslepia pirminę spenelio erekciją, kas paprastai lydi sužadavimo fazę.

Vyro erekcinio atsako nepakankamumas tokiu mastu, kad jis negali pasiekti įsiskverbimo į makštį ir lytinių santykių, vadinamas impotencija. Yra daugybė impotencijos priežasčių, kurios gali būti padalintos į kelias bendras grupes. Impotencija, susijusi su endokrininių liaukų veikla, gali atsirasti dėl pirminio gonados pakenkimo, užleisto cukrinio diabeto, hipotirozės, ir kaip viena iš antrinių hipofizės adenomos pasekmių, savaiminio arba įgyto hipogenitalizmo, hiperprolaktinemijos ir kitų endokrininių sutrikimų.

Impotenciją taip pat gali sukelti chroniški sisteminiai susirgimai, tokie kaip cirozė, chroniškas inkstų nepakankamumas, piktybiniai susirgimai. Neurogeninė impotencija, atsirandanti centrinėje nervų sistemoje, gali būti sukelta smilkininės skilties sutrikimų, atsiradusių dėl traumų, epilepsijos, neoplazmų ir paralyžiaus, intrameduliarinių stuburo žaizdų, paraplegijos ir demielininių sutrikimų. Neurogeninės impotencijos priežastys, atsirandančios dėl periferinės nervų sistemos, apima somatines arba autonomines neuropatijas, dubens neoplazmas, granulomas, traumas ir kt. Urologinės impotencijos priežastys yra pilna prostatektomija, vietinė trauma, neoplazmos, Peironi liga ir kt. Be to, kaip aukščiau minėta, didelis procentinis kiekis impotencijos atvejų yra vaskulogeninės prigimtys.

Net pusė vyrų impotencijos atvejų gali būti psichogeniniai, kadangi nėra aiškiai matomos šio sutrikimo organinės priežasties. Net ir tuo atveju, kai yra organinė impotencijos priežastis, šiame sutrikime vaidina vaidmenį ir psichologiniai faktoriai.

Šis išradimas yra skirtas erekcijos atsako į poreikį cirkuliacinių aspektų modifikavimui, panaudojant vazoaaktyvius agentus, kurie įvedami į cirkuliaciją greitai ištirpstančių peroralinio vartojimo vaisto formų pagalba.

Šio išradimo praktikoje gali būti naudojama daug vazoaaktyvių agentų, kurie sistemiškai veikia kaip vazodilatatoriai. Tinkami vazodilatatoriai apima vaistus, kurie paprastai priskiriami  $\alpha$ -adrenerginiams antagonistams, simpatikomimetiniams aminams ir agentams, kurie tiesiogiai atpalaiduoja kraujagyslių lygiuosius raumenis.  $\alpha$ -Adrenerginių antagonistų pavyzdžiais gali būti fentolamino hidrochloridas, fentolamino metansulfonatas, fenoksibenzaminas, tolazolinas, dibenaminas, johimbinas ir kt. Tinkamiausias šio išradimo praktikoje  $\alpha$ -adrenerginio tipo vazodilatatorius yra fentolamino metansulfonatas. Simpatikomimetinio amino, kurio panaudojimas aptariamas šiame išradime, pavyzdžiu yra nilidrinas; be to, aptariama ir kitų simpatikomimetinio veikimo aminų, pasižyminčių kraujagyslių plėtimo aktyvumu, panaudojimas.

Nikotino rūgštis (arba nikotino alkoholis) turi tiesioginį kraujagysles plečiantį poveikį, tinkamą šio išradimo praktikoje. Taip pat aptariamas papaverino - nespecifinio lygiųjų raumenų relaksanto, pasižyminčio kraujagyslių plėtimo aktyvumu, kuris buvo naudotas vyrų impotencijos gydymui, tiesiogiai suleidžiant į aktykūnį arba jį vieną, arba kombinacijoje su kitais vaistais, tokiais kaip fentolaminas - panaudojimas. Organiniai nitratai, tokie kaip nitroglicerolis ir amilo nitratas, taip pat pasižymi kraujagyslių plėtimo aktyvumu, nes jie atpalaiduoja kraujagyslių lygiuosius raumenis, ir todėl aptariamas jų panaudojimas šiame išradime. Kiti vazoaaktyvūs vaistai, tinkami šio išradimo praktikoje, apima (be apribojimų) timoksaminą, imipraminą, verapamilą, naftidrofurilą ir izokssupriną.

Išradimo vaistų formos nereikalauja tęstinės terapijos, jų vienkartinė dozė greitai pagerina erekcinio atsako į poreikį gebą.

Pagal šį išradimą vazodilatatorius vartojamas peroraliniu būdu, kaip greitai tirpstančios tabletės vaisto forma, greitai tirpstančios kramtomos tabletės vaisto forma, tirpalai, burbuliukus išskiriančios kompozicijos ir kitokios peroralinio vartojimo kompozicijos, kurios įgalina greitai įvesti

vazodilatatorių į cirkuliaciją ir taip pagerina erekcijos gebą per trumpą laiką po vienkartinės agento dozės suvartojimo.

Taigi, šio išradimo vaisto formos yra patogesnės, padeda sumažinti pašalinius efektus, kurie gali atsirasti dėl ilgalaikio vaisto vartojimo, arba jo vartojimo visą dieną. Be to, šio išradimo panaudojimo metodai suteikia didesnį seksualinio aktyvumo spontaniškumą nei kiti metodai, tokie kaip vazodilatatoriaus suleidimas į akytkūnį.

Toliau duodami pavyzdžiai yra skirti šio išradimo pailiustravimui; jie neriboja išradimo apimtį, kuri duodama apibrėžtyje.

1 pavyzdyje aprašoma greitai tirpstančios vazodilatatoriaus peroralinio vartojimo receptūros. 2 pavyzdyje aprašomas fentolamino metansulfonato bioprieinamumas, kai jis vartojamas greitai tirpstančioje peroralinio vartojimo vaisto formoje. 3 pavyzdyje aprašomas fentolamino metansulfonato peroralinio vartojimo efektas vyro erekcinei gebai. 4 pavyzdyje aprašyti kiti vazoaktyvūs agentai, tinkantys žmogaus seksualiniam atsakui moduluoti. 5 pavyzdyje aprašoma šio išradimo praktika, moduluojant moterų erekcinį atsaką.

### **1 pavyzdys**

#### **Greitai tirpstančios peroralinio vartojimo vazodilatatorių vaisto formos**

Šis išradimas yra skirtas greitai tirpstančioms peroralinio vartojimo vaisto formoms, norint greitai įvesti vazodilatatorių į sisteminę cirkuliaciją, kad būtų gaunama greita (pagal poreikį) pagerinta erekcija, kaip atsakas į seksualinę stimuliaciją. Šis išradimas taip pat yra skirtas ir kitoms peroralinio vartojimo vaisto formoms, "pagal poreikį" pagerinančiomis erekcijos gebą, kaip atsaką į seksualinę stimuliaciją, įskaitant kramtomas tabletes, burbuliukus išskiriančias vaisto formas, tirpalus, įvairių tipų tabletes, miltelius, suspensijas, emulsijas arba miltelius, supiltus į kapsules, kurios gali būti želatinos tipo arba kitokios.

1 lentelėje duotas greitai tirpstančios tabletės, į kurią įeina fentolamino metansulfonatas, receptūros pavyzdys.

1 lentelė

|                                                    | mg/tabletei |
|----------------------------------------------------|-------------|
| Fentolamino metansulfonatas, USP (JAV Farmakopėja) | 40          |
| Silicio dioksidas, NF                              | 8           |
| Stearino rūgštis, NF                               | 4           |
| Laktozė, NF                                        | 212         |
| Mikrokristalinė celiuliozė, NF                     | 120         |
| Natrio kroskarmeliozė, NF                          | 16          |
| Bendra tabletės masė                               | <hr/> 400   |

1 lentelėje nurodyti ingredientai (o taip pat ir tie, kurie panaudoti žemiau duotos tabletės receptūroje) buvo smulkiai sumalti ir kruopščiai sumaišyti prieš presuojant į tabletes, kurių bendra masė yra apie 400 mg. Kiti sumaišymo ir tablečių formavimo būdai yra gerai žinomi šios srities specialistams. Šiuo būdu pagamintos tabletės fizikinės charakteristikos yra: vidutinis kietumas - 10,7 Kp, vidutinis storis - apie 5 mm ir vidutinis suirimo laikas - apie 0,71 min.

Kaip parodyta 1 lentelėje, tabletę ardanti medžiaga - natrio kroskarmeliozė NF (gaunama kaip Ac-Di-Sol® iš FMC Corporation), buvo panaudota tabletės ištirpimui pagreitinoti, tačiau tam pačiam efektui gauti gali būti naudojamos ir kitokios tabletę ardančios medžiagos, pvz. tokios kaip aprašytos žemiau.

Į šio išradimo praktikai tinkamas tabletės gali įeiti kitos farmacinės pagalbinės medžiagos, farmaciškai tinkamos druskos, nešikliai ir kitos šioje srityje žinomos medžiagos, kaip antai buferinančios medžiagos, skonį suteikiančios medžiagos ir inertiniai užpildai, tokie kaip laktozė, kukurūzų krakmolai, rišikliai, tokie kaip akacijų sakai, kukurūzų krakmolai arba želatina, tabletę ardančios medžiagos, tokios kaip bulvių krakmolai ir analgetinė rūgštis, o taip pat ir kitos prekyboje esančios tabletę ardančios medžiagos, įskaitant Explotab® krakmolo natrio glikoliatą, Polyplasdone XL® krospovidoną NF, Starch 1500® preželatinintą krakmolą NF. Gissingen ir kt. "A Comparative Evaluation of the Properties of Some Tablet Disintegrants", *Drug Development and Industrial Pharmacy* **6(5)**:511-536 (1980) taip pat aprašomos kitos tabletes ardančios medžiagos ir tablečių suirimo laiko išmatavimo metodai. Tablečių suirimo laiko išmatavimo metodas taip pat yra

duotas *European Pharmacopeia* 1980. Šio išradimo praktikoje pageidautini suirimo laikai yra trumpesni nei 20 min., geriau 2 min. arba trumpesni, o geriausia - trumpesni nei 1 min. Pageidautini suirimo laikai gali keistis priklausomai nuo paties vazodilatatoriaus farmakokinetinių savybių.

Šio išradimo praktikai tinkamos kompozicijos gali būti varijuojamos tol, kol kompozicija išlaiko veikliojo ingrediento arba ingredientų greito ištirpimo ir pagerinto bioprieinamumo savybes.

Kitas greitai sujurančios tabletės receptūros pavyzdys yra aprašytas US patente Nr.5298261 (Pebley ir kt.) ('261 patentas). '261 patente aprašoma greitai ištirpstanti tabletė, kurioje yra vaistas ir erdvinio tinklelio tipo matrica, kuri buvo gauta vakuminio džiovinimo būdu temperatūroje, kuri yra žemesnė nei matricos pusiausvyrinė temperatūra, bet aukštesnė nei jos kolapso temperatūra. Į tinkamiausią '261 patente pateikiamą erdvinio tinklelio tipo matricą įeina derva, karbohidratas ir vaistas. Tinkamiausios dervos yra akacijos derva, guaras, ksantinas, karageninas arba tragakantas. Tinkamiausiais '261 patente aprašomais karbohidratais laikomi manitolis, dekstrozė, sacharozė, laktozė, maltozė, maltodekstrinas arba kukurūzų sirupo kietos medžiagos.

Kita greitai ištirpstanti kompozicija yra aprašyta US patente Nr.5079018 (Ecanow) ('018 patentas). '018 patente aprašomas greitai ištirpstantis vaisto nešiklis, kuris yra vandenyje tirpios, hidratuojamos, gelį arba putas sudarančios medžiagos, geriausiai baltyminės medžiagos, laikina skeletinė struktūra.

Šios aukščiau aprašytos kompozicijos yra duodamos tik kaip pavyzdžiai; šios srities specialistams yra žinomos ir kitokios greitai ištirpstančios kompozicijos.

## 2 pavyzdys

### **Fentolamino metansulfonato, įeinančio į greitai ištirpstančią peroralinio vartojimo vaisto formą, bioprieinamumas**

Buvo atlikti preliminariniai tyrimai, kuriuose lyginama fentolamino metansulfonato 40 mg vienkartinės dozės bioprieinamumas, kai peroraliniu

būdu vartojama greitai ištirpstanti tabletė, su bioprieinamumu iš standartinio vaisto išsiskyrimo kietos tabletės.

Greitai ištirpstančios tabletės, kuriose yra 40 mg fentolamino metansulfonato, buvo pagamintos pagal 1 lentelėje duotą receptūrą. Standartinio išsiskyrimo kietos tabletės, turinčios 40 mg fentolamino metansulfonato, buvo pagamintos pagal toliau duodamą aprašymą:

2 lentelė

| <u>Standartinio išsiskyrimo kietą tabletę</u> |             |
|-----------------------------------------------|-------------|
|                                               | mg/tabletei |
| Fentolamino metansulfonatas, USP              | 40          |
| Silicio dioksidas, NF                         | 8           |
| Stearino rūgštis, NF                          | 4           |
| Dikalcio fosfatas dibazinis, USP              | 228         |
| Mikrokristalinė celiuliozė, NF                | 120         |
| Bendra tabletės masė                          | <hr/> 400   |

Tabletės buvo pagamintos tiesioginio presavimo būdu. Pagal 2 lentelę pagamintų tablečių fizikinės charakteristikos yra: kietumas - 11,5 Kp, vidutinis tabletės storis - 4 mm ir vidutinis suirimo laikas - apie 26,33 min.

Preliminariniuose tyrimuose grupei savanorių buvo duota 40 mg fentolamino dozė, esanti arba greitai tirpstančios tabletės vaisto formoje, arba standartinio išsiskyrimo kietoje tabletėje.

Iš kiekvieno asmens, prieš duodant vaistus arba praėjus 0,25, 0,50, 0,75, 1,00, 1,5 ir 2 valandoms po tokių receptūrų vaisto sugėrimo, buvo paimta 5 ml kraujo mėginiai ir panaudojant dujų chromatografą su elektronų registravimo detektoriumi, buvo nustatytas fentolamino kiekis plazmoje toliau aprašomu būdu.

Fentolaminas (CIBA GEIGY AG) ir vidinis standartas BA11038 (CIBA GEIGY AG) buvo išekstrahuotas iš pašarmintos žmogaus heparinizuotos plazmos 5 % izopropilo alkoholio tirpalu toluene. Dominantys junginiai buvo vėl išekstrahuoti iš organinio sluoksnio rūgšties tirpalu (pvz. 0,05 M sulfonrūgštimi), ekstraktas vėl pašarmintas ir išekstrahuotas 5 % izopropilo alkoholio tirpalu toluene. Po to buvo nugarinti organiniai tirpikliai, išdžiovinti ekstraktai praskiesti heksanu ir pagamintas heptafluorbutirilimidazolo darinys.

Tada ekstraktai buvo perplauti ir ištirpinti heksane. Ekstraktų analizė buvo atlikta, įleidžiant juos į dujų chromatografą, kuris turėjo DB-5 didelio kalibro kapiliarinę kolonėlę ir elektronų registravimo detektorius. Šiame analizės metode tiesinė fentolamino koncentracijų sritis buvo 5-400 ng/ml, o žemiausia tikslumo riba - 5 ng/ml. Fentolamino kiekiai buvo nustatomi, lyginant su standartine kreive, gauta panaudojant žinomas fentolamino koncentracijas, atlikus tas pačias aukščiau aprašytas operacijas.

3 lentelėje parodytos fentolamino koncentracijos savanorių, gavusių fentolamino metansulfonato 40 mg dozę standartinio išsiskyrimo kietoje tabletėje, kurios receptūra duota 2 lentelėje, plazmoje, praėjus įvairiems laikams po tabletės sugėrimo.

3 lentelė

Individualios ir vidutinės fentolamino koncentracijos (ng/ml) po 40 mg fentolamino metansulfonato suvartojimo standartinio išsiskyrimo kietoje tabletėje

| Savanoris | 0,25 val. | 0,50 val. | 0,75 val. | 1,00 val. | 1,50 val. | 2,00 val. |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 1         | <5,0      | <5,0      | <5,0      | <5,0      | <5,0      | <5,0      |
| 2         | <5,0      | <5,0      | <5,0      | <5,0      | <5,0      | 8,3       |
| 3         | <5,0      | <5,0      | <5,0      | <5,0      | <5,0      | <5,0      |
| Vidurkis  | 0,0       | 0,0       | 0,0       | 0,0       | 0,0       | 2,8       |
| St. nukr. | 0,0       | 0,0       | 0,0       | 0,0       | 0,0       | 4,8       |
| C.V. (%)  | 0         | 0         | 0         | 0         | 0         | 171       |
| S.E.M.    | 0,0       | 0,0       | 0,0       | 0,0       | 0,0       | 2,8       |
| N         | 3         | 3         | 3         | 3         | 3         | 3         |
| Min.      | <5,0      | <5,0      | <5,0      | <5,0      | <5,0      | <5,0      |
| Max       | <5,0      | <5,0      | <5,0      | <5,0      | <5,0      | 8,3       |

Kaip matyti iš 3 lentelės, kiekybiškai nustatomas fentolamino kiekis buvo rastas tik viename iš trijų tirtųjų savanorių ir šis kiekis buvo rastas tik praėjus 2 valandoms po vaisto sugėrimo.

Tačiau, kaip matyti iš toliau duodamos 4 lentelės, kai tiems patiems savanoriams buvo duota 40 mg fentolamino metansulfonato dozė greitai tirpstančios tabletės receptūroje, parodytoje 1 lentelėje, kiekybiškai nustatomi fentolamino kiekiai buvo rasti plazmoje praėjus tik 0,25 val. po vaisto sugėrimo, o didžiausias jo kiekis plazmoje atsiranda tarp 0,5 ir 0,75 val. po

vaisto sugėrimo; be to, šis kiekis sumažėja iki kiekybiškai nenustatomo praėjus 1,5 ir 2,0 val. po vaisto sugėrimo.

4 lentelė

Individualios ir vidutinės fentolamino koncentracijos (ng/ml) po 40 mg fentolamino metansulfonato suvartojimo greitai ištirpstančioje tabletėje

| Savanoris | 0,25 val. | 0,50 val. | 0,75 val. | 1,00 val. | 1,50 val. | 2,00 val. |
|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| 1         | 14,0      | 22,6      | 17,9      | 13,7      | 6,2       | <5,0      |
| 2         | 11,2      | 15,9      | 14,7      | 12,6      | 6,6       | <5,0      |
| 3         | 13,7      | 13,2      | 10,3      | 9,9       | 7,2       | <5,0      |
| Vidurkis  | 13,0      | 17,2      | 14,3      | 12,1      | 6,7       | 0,0       |
| St. nukr. | 1,5       | 4,8       | 3,8       | 2,0       | 0,5       | 0,0       |
| C.V. (%)  | 11,5      | 27,9      | 26,6      | 16,5      | 7,5       | 0         |
| S.E.M.    | 0,9       | 2,8       | 2,2       | 1,2       | 0,3       | 0,0       |
| N         | 3         | 3         | 3         | 3         | 3         | 3         |
| Min.      | 11,2      | 13,2      | 10,3      | 9,9       | 6,2       | <5,0      |
| Max       | 14,0      | 22,6      | 17,9      | 13,7      | 7,2       | <5,0      |

Remiantis aukščiau pateiktais duomenimis, kurie rodo, kad greitai ištirpstančios peroralinio vartojimo fentolamino metansulfonato vaisto formos duoda daug greitesnę fentolamino absorbciją į kraujo srautą nei standartinio išsiskyrimo peroralinio vartojimo vaisto formos, buvo atlikti platesni kelių dozių fentolamino metansulfonato, vartojamo greitai ištirpstančioje aukščiau aprašytoje (40 mg fentolamino metansulfonato) peroralinėje vaisto formoje, bioprieinamumo tyrimai. Šios vaisto formos buvo pagamintos toliau duodamu būdu:

5 lentelė

|                                  | mg/tabletei |
|----------------------------------|-------------|
| Fentolamino metansulfonatas, USP | 20          |
| Silicio dioksidas, NF            | 8           |
| Stearino rūgštis, NF             | 4           |
| Laktozė, NF                      | 232         |
| Mikrokristalinė celiuliozė, NF   | 120         |
| Natrio kroskarmeliozė, NF        | 16          |
| Bendra tabletės masė             | 400         |

6 lentelė

|                                  | mg/tabletei |
|----------------------------------|-------------|
| Fentolamino metansulfonatas, USP | 60          |
| Silicio dioksidas, NF            | 8           |
| Stearino rūgštis, NF             | 4           |
| Laktozė, NF                      | 192         |
| Mikrokristalinė celiuliozė, NF   | 120         |
| Natrio kroskarmeliozė, NF        | 16          |
| Bendra tabletės masė             | 400         |

Sumaišius ingredientus, tabletės buvo pagamintos tiesioginio presavimo būdu. Pagal 5 ir 6 lentelėse duotas receptūras pagamintų tablečių fizikinės charakteristikos buvo panašios į charakteristikas tabletes, pagamintas pagal 1 lentelėje duotą receptūrą.

Šiame tyrime buvo parinkti septyni vyriškos lyties subjektai, atsižvelgiant į ligos istorijas ir fizinį ištyrimą. Visi pacientai turėjo organinės kilmės impotenciją, kurios trukmė buvo mažesnė nei 3-4 metai.

Šiame tyrime subjektams buvo duodama viena iš aukščiau nurodytų fentolamino metansulfonato vaisto formų, turinčių nurodytas dozes. Iš kiekvieno paciento, prieš duodant vaistus ir praėjus 0,083, 0,125, 0,167, 0,250, 0,50, 0,750, 1,0, 1,5, 2,2, 4,0, 6,0 ir 8 val. po vaisto sugėrimo, buvo paimta 5 ml kraujo ir aukščiau aprašytu būdu nustatytas fentolamino kiekis plazmoje.

Šių tyrimų rezultatai parodyti 7, 8 ir 9 lentelėse.

7 lentelėje parodyti fentolamino metansulfonato kiekiai plazmoje, sugėrus 20 mg vaisto dozę greitai ištirpstančioje peroralinio vartojimo tabletėje, kurios sudėtis duota 5 lentelėje.

## 7 lentelė

Individualios ir vidutinės fentolamino koncentracijos (ng/ml) po 20 mg fentolamino metansulfonato suvartojimo greitai išsyrpstančioje tableteje

| Sava-  | 0,000 | 0,083 | 0,125 | 0,167 | 0,250 | 0,500 | 0,750 | 1,000 | 1,500 | 2,000 | 4,000 | 6,00  | 8,000 |
|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| noris  | val.  | val.  | val.  | val.  | val.  | val.  | val.  | val.  | val.  | val.  | val.  | 0 val | val   |
| 1      | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | 6,7   | 9,6   | 11,4  | 7,8   | 6,2   | <5,0  | <5,0  | <5,0  |
| 2      | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | 8,1   | 6,0   | <5,0  | 5,9   | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  |
| 3      | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | 9,0   | 9,1   | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  |
| 4      | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | 7,7   | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  |
| 5      | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | 8,2   | 6,6   | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  |
| 6      | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | 7,1   | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  |
| 7      | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | 10,3  | 16,7  | 10,9  | 7,2   | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  |
| Vidur- | —     | —     | —     | —     | —     | —     | —     | —     | —     | —     | —     | —     | —     |
| kis    | 0,0   | 0,0   | 0,0   | 0,0   | 2,6   | 5,4   | 5,1   | 4,0   | 4,1   | 0,9   | 0,0   | 0,0   | 0,0   |
| St.nuk | 0,0   | 0,0   | 0,0   | 0,0   | 4,6   | 6,1   | 5,0   | 5,1   | 3,9   | 2,3   | 0,0   | 0,0   | 0,0   |
| C.V(%) | 0     | 0     | 0     | 0     | 177   | 113   | 98,0  | 128   | 95,1  | 256   | 0     | 0     | 0     |
| S.E.M. | 0,0   | 0,0   | 0,0   | 0,0   | 1,7   | 2,3   | 1,9   | 1,9   | 1,5   | 0,9   | 0,0   | 0,0   | 0,0   |
| N      | 7     | 7     | 7     | 7     | 7     | 7     | 7     | 7     | 7     | 7     | 7     | 7     | 7     |
| Min.   | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  |
| Maks.  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | 10,3  | 16,7  | 10,9  | 11,4  | 7,8   | 6,2   | <5,0  | <5,0  | <5,0  |

Kaip matyti iš 7 lentelės, vidutinio fentolamino kiekio plazmoje maksimumas yra apie 5,4 ng, kuris atsiranda tarp 0,25 val. ir 0,5 val., o po to fentolamino kiekis mažėja tarp 0,50 val ir 0,75 val.

8 lentelėje parodyti fentolamino metansulfonato kiekiai plazmoje, sugėrus 40 mg vaisto greitai ištirpstančioje peroralinio vartojimo tabletėje, kurios sudėtis duota 5 lentelėje.

## 8 lentelė

Individualios ir vidutinės fentolamino koncentracijos (ng/ml) po 40 mg fentolamino metansulfonato suvartojimo greitai išsijusioje tabletėje

| Sava-  | 0,000 | 0,083 | 0,125 | 0,167 | 0,250 | 0,500 | 0,750 | 1,000 | 1,500 | 2,000 | 4,000 | 6,00 | 8,000 |
|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|------|-------|
| noris  | val.  | val.  | val.  | val.  | val.  | val.  | val.  | val.  | val.  | val.  | val.  | val. | val.  |
| 1      | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | 8,2   | 38,2  | 25,9  | 16,3  | 11,6  | 8,7   | 6,3   | <5,0 | <5,0  |
| 2      | <5,0  | <5,0  | <5,0  | 6,1   | 10,0  | 20,1  | 13,5  | 10,5  | 10,0  | 7,7   | <5,0  | <5,0 | <5,0  |
| 3      | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | 8,0   | 20,6  | 15,9  | 14,3  | 13,7  | 9,6   | <5,0  | <5,0 | <5,0  |
| 4      | <5,0  | <5,0  | 5,6   | 5,4   | 8,1   | 11,8  | 17,9  | 15,3  | 10,6  | 9,2   | 5,3   | <5,0 | <5,0  |
| 5      | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | 9,7   | 9,3   | <5,0  | <5,0 | <5,0  |
| 6      | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | 11,0  | 15,1  | 17,0  | 11,4  | <5,0  | <5,0 | <5,0  |
| 7      | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | 6,8   | 26,2  | NT    | 20,0  | 14,4  | 10,8  | <5,0  | <5,0 | <5,0  |
| Vidur- | —     | —     | —     | —     | —     | —     | —     | —     | —     | —     | —     | —    | —     |
| kis    | 0,0   | 0,0   | 0,8   | 1,6   | 6,3   | 16,7  | 14,0  | 13,1  | 12,4  | 9,5   | 1,7   | 0,0  | 0,0   |
| St.nuk | 0,0   | 0,0   | 2,1   | 2,8   | 4,7   | 13,9  | 8,6   | 6,4   | 2,7   | 1,2   | 2,8   | 0,0  | 0,0   |
| C.V(%) | 0     | 0     | 263   | 175   | 74,6  | 83,2  | 61,4  | 48,9  | 21,8  | 12,6  | 165   | 0    | 0     |
| S.E.M. | 0,0   | 0,0   | 0,8   | 1,1   | 1,8   | 5,3   | 3,5   | 2,4   | 1,0   | 0,5   | 1,1   | 0,0  | 0,0   |
| N      | 7     | 7     | 7     | 7     | 7     | 7     | 7     | 7     | 7     | 7     | 7     | 7    | 7     |
| Min.   | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | 9,7   | 7,7   | <5,0  | <5,0 | <5,0  |
| Maks.  | <5,0  | <5,0  | 5,6   | 6,1   | 13,0  | 38,2  | 25,9  | 20,0  | 17,0  | 11,4  | 6,3   | <5,0 | <5,0  |

Šie duomenys rodo, kad vidutinio fentolamino kiekio plazmoje maksimumas yra apie 16,7 ng, kuris atsiranda maždaug apie 0,5 val. po fentolamino suvartojimo, tačiau kiekybiškai nustatomi vaisto kiekiai išsilaiko net iki 2 val. po suvartojimo, o dviejų pacientų plazmoje kiekybiškai nustatomi kiekiai rasti net ir po 4 val.

9 lentelėje parodyti fentolamino metansulfonato kiekiai plazmoje, sugėrus 60 mg vaisto greitai ištirpstančioje peroralinio vartojimo tabletėje, kurios sudėtis duota 6 lentelėje.

## 9 lentelė

Individualios ir vidutinės fentolamino koncentracijos (ng/ml) po 60 mg fentolamino metansulfonato suvartojimo greitai išsijusioje tabletėje

| Sava-  | 0,000 | 0,083 | 0,125 | 0,167 | 0,250 | 0,500 | 0,750 | 1,000 | 1,500 | 2,000 | 4,000 | 6,00  | 8,000 |
|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| noris  | val.  | val.  | val.  | val.  | val.  | val.  | val.  | val.  | val.  | val.  | val.  | 0 val | val   |
| 1      | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | 8,1   | 20,1  | 15,5  | 13,4  | 16,3  | 18,6  | 12,4  | 5,3   | <5,0  |
| 2      | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | 42,2  | 41,0  | 25,1  | 17,2  | 13,7  | 8,1   | <5,0  | <5,0  |
| 3      | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | 15,4  | 38,2  | 43,8  | 27,7  | 16,3  | 7,1   | <5,0  | <5,0  |
| 4      | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | 13,7  | 32,1  | 23,5  | 14,6  | 8,0   | <5,0  | <5,0  |
| 5      | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | 20,1  | 18,4  | 12,2  | 10,3  | 6,7   | <5,0  | <5,0  | <5,0  |
| 6      | <5,0  | <5,0  | <5,0  | 5,7   | 11,8  | 12,8  | 21,2  | 17,4  | 25,2  | 13,5  | 5,8   | <5,0  | <5,0  |
| 7      | <5,0  | <5,0  | <5,0  | 5,3   | 24,6  | 49,7  | 46,1  | 37,7  | 25,3  | 16,7  | 8,3   | <5,0  | <5,0  |
| Vidur- | —     | —     | —     | —     | —     | —     | —     | —     | —     | —     | —     | —     | —     |
| kis    | 0,0   | 0,0   | 0,0   | 1,6   | 6,4   | 22,9  | 27,7  | 26,0  | 20,8  | 14,3  | 7,1   | 0,8   | 0,0   |
| St.nuk | 0,0   | 0,0   | 0,0   | 2,7   | 9,4   | 17,3  | 13,5  | 12,3  | 6,3   | 3,8   | 3,7   | 2,0   | 0,0   |
| C.V(%) | 0     | 0     | 0     | 169   | 147   | 75,5  | 48,7  | 47,3  | 30,3  | 26,6  | 52,1  | 250   | 0     |
| S.E.M. | 0,0   | 0,0   | 0,0   | 1,0   | 3,6   | 6,5   | 5,1   | 4,6   | 2,4   | 1,4   | 1,4   | 0,8   | 0,0   |
| N      | 7     | 7     | 7     | 7     | 7     | 7     | 7     | 7     | 7     | 7     | 7     | 7     | 7     |
| Min.   | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | 13,7  | 12,2  | 10,3  | 6,7   | <5,0  | <5,0  | <5,0  |
| Maks.  | <5,0  | <5,0  | <5,0  | 5,7   | 24,6  | 49,7  | 46,1  | 43,8  | 27,7  | 18,6  | 12,4  | 5,3   | <5,0  |

Rezultatai, pateikti 9 lentelėje, rodo, kad pacientų, gavusių 60 mg fentolamino greitai ištirpstančioje peroralinio vartojimo tabletėje, plazmoje maksimali koncentracija yra apie 27,7 ng/ml, ir šis maksimumas atsiranda praėjus maždaug 0,75 val. po vaisto suvartojimo, tačiau kiekybiškai nustatomi vaisto kiekiai plazmoje išsilaiko mažiausiai 4 val. po vaisto suvartojimo.

Nors aukščiau aprašyti tyrimai buvo atlikti, naudojant greitai ištirpstančias kompozicijas, į šį išradimą taip pat įeina ir kitokios kompozicijos, kurios užtikrina greitą aktyvaus vazodilatatoriaus absorbciją, o tuo pačiu ir erekcinės gebos pagerinimą. Pavyzdžiui, šis išradimas taip pat apima ir kramtomos tabletės kompoziciją, duotą 10 lentelėje.

10 lentelė

|                                  | mg/tabletei |
|----------------------------------|-------------|
| Fentolamino metansulfonatas, USP | 40          |
| Silicio dioksidas, NF            | 12          |
| Stearino rūgštis, NF             | 12          |
| Laktozė, NF                      | 100         |
| Sweetrex                         | 348         |
| Aspartamas                       | 40          |
| ProSweet                         | 8           |
| Mėtų aromatas #860-172           | 40          |
| Bendra tabletės masė             | <hr/> 600   |

### 3 pavyzdys

#### **Greitai ištirpstančios peroralinės fentolamino metansulfonato vaisto formos vartojimo poveikis į vyrų erekcijos gebą**

Norint ištirti greitai ištirpstančios peroralinės fentolamino metansulfonato vaisto formos poveikį į erekcijos gebą, buvo atliktas atskiras aklas bandymas.

Visi pacientai turėjo organinės kilmės impotenciją. Šiam bandymui buvo parinkti pacientai pagal ligos istoriją ir fizinį ištyrimą; jų impotencijos trukmė buvo trumpesnė nei 3-4 metai. Kiekvienam pacientui buvo duotos dvi tabletės: greitai ištirpstanti tabletė, kurioje buvo 40 mg fentolamino

metansulfonato (žr. 1 lentelę), ir placebo tabletę, kurioje nebuvo fentolamino metansulfonato.

Buvo prašoma, kad pacientai priimtų vieną tabletę prieš 20-30 min. prieš bandant lytiškai santykiuoti. Praėjus vienai arba daugiau dienų po pirmosios tabletės panaudojimo, pacientai pakartojo veiksmą su antrąja tablete.

Pacientams buvo patarta nenaudoti alkoholio prieš naudojant tabletes ir liepiama nelaukti erekcijos be seksualinio stimuliavimo. Pacientams buvo sakoma, kad bet kuri tabletė gali būti naudinga, ir prašoma pranešti rezultatus apie erekciją ir įsiskverbimą į makštį, arba nesugebėjimą pasiekti erekcijos ir įsiskverbimo į makštį. Taip pat buvo prašoma, kad pacietai nusakytų pašalinius efektus. Šio tyrimo rezultatai parodyti 11 lentelėje.

11 lentelė

| Grupė   | A tabletė (vaistas) |   | B tabletė (placebas) |   |
|---------|---------------------|---|----------------------|---|
|         | P                   | N | P                    | N |
| A       | 2                   | 2 | 0                    | 4 |
| B       | 1                   | 3 | 0                    | 4 |
| Iš viso | 3                   | 5 | 0                    | 8 |

P = Erekcija, kurios pakanka įsiskverbimui į makštį

N = Erekcija, kurios nepakanka įsiskverbimui į makštį

Kaip matyti iš 11 lentelės, 50 % A grupės pacientų, kurie gavo greitai išsistpančią peroralinnio vartojimo kompoziciją, galėjo pasiekti erekciją, kurios pakako įsiskverbimui į makštį, praėjus 30 min. po vaisto sugėrimo; tas pats pavyko ir 33 % B grupės pacientų. Be to, kaip parodyta 10 lentelėje, placebo grupėje respondentų nebuvo.

Nors pakankamas pasisekimas buvo pasiektas, naudojant 40 mg fentolamino metansulfonato dozę, manoma, kad šio išradimo praktikoje bus naudingas maždaug 5 - 100 mg dozių intervalas.

#### 4 pavyzdys

**Vazoaktyvios medžiagos, tinkamos žmonių seksualinio atsako moduliavimui**

Šio išradimo praktikoje gali būti naudojama daug vazodilatorių medžiagų, remiantis jų pademonstruotu vazodilaciniu aktyvumu. Tinkami vazodilaciniai vaistai apima tokius vaistus, kurie paprastai priskiriami  $\alpha$ -adrenerginiams antagonistams, simpatikomimetiniams aminams ir tokiems agentams, kurie tiesiogiai atpalaiduoja kraujagyslių lygiuosius raumenis.

$\alpha$ -Adrenerginų antagonistų pavyzdžiais yra fentolamino hidrochloridas, fentolamino metansulfonatas, fenoksibenzaminas, tolazolinas, dibenaminas, johimbinas ir kt. Šio išradimo praktikoje pirmenybė yra teikiama fentolamino metansulfonatui. Simpatikomimetinio amino, kuris gali būti panaudojamas šio išradimo praktikoje, pavyzdžiu yra nilidrinas, tačiau šis išradimas apima ir kitus simpatikomimetinius aminus, pasižyminčius vazodilaciniu aktyvumu.

Nikotino rūgštis (arba nikotino alkoholis) turi tiesioginį vazodilacinį aktyvumą, kuris yra tinkamas šio išradimo praktikoje. Papaverinas yra taip pat nespecifinis lygiųjų raumenų relaksantas, kuris pasižymi kraujagyslių plėtimo aktyvumu; jis buvo panaudotas vyrų impotencijos gydymui, tiesiogiai suleidžiant į akytkūnį arba į vieną, arba kartu su kitais vaistais, tokiais kaip fentolaminas.

Organiniai nitratai, tokie kaip nitroglicerolis ir amilo nitratas, turi išreikštą kraujagyslių plėtimo aktyvumą, nes jie sugeba atpalaiduoti kraujagyslių lygiuosius raumenis. Kiti vazodilatorių vaistai, naudotini šio išradimo praktikoje, yra (bet jais neapsiribojama) timoksaminas, imipraminas, verapamilas, naftidrofurilas, izokssuprinas ir kt.

Šio išradimo praktikoje šios vazodilatorinės medžiagos yra vartojamos greitai ištirpstančios peroralinio vartojimo vaisto formos pavidalu, arba kitokiose vaisto formose, tokiose kaip įvairių tipų tabletės, kramtomos tabletės, burbuliukus išskiriančios kompozicijos, milteliai, tirpalai ir kitokios kompozicijos, kurios suteikia galimybę greitai įvesti vazodilatorių į sisteminę cirkuliaciją ir kurios išryškina šio išradimo privalumus.

Reikiamas vazodilatoriaus dozės kiekvienam vartojimo būdui nesunkiai nustatys šios srities specialistas. Kaip iliustracija, norint nustatyti reikiamą kiekvieno šio išradimo vazodilatoriaus dozę, šios srities

specialistas išeities tašku gali priimti įprastą aprašytą vazodilatatoriaus dozę. Įprastas peroralines dozes komerciniams vazodilatatoriams galima rasti Physician Desk Reference, kurį kasmet spausdina Medical Economic Data, Montvale New Jersey, ir prieinamoje medicininėje literatūroje.

Pavyzdžiui, Pavabid® peroralinio vartojimo papaverino hidrochloridą galima gauti iš Maion Merrell Dow, ir norint pasiekti jo kraujagyslių išplėtimo efektą, jis paprastai yra skiriamas 150 mg dozėmis kas 12 valandų.

Calon® (verapamilo hidrochlorido), gaunamo iš Searle, peroralinė dozė nustatoma kiekvienam pacientui titravimo būdu, nuo 120 mg iki maždaug 240 mg kas 12 valandų, nes specifinė dozė priklauso nuo atskiro paciento atsako į vaistą.

Johimbino hidrochloridas, parduodamas kaip Daytohimbin® (Dayton Pharmaceuticals) Yocon® (Palisades Pharmaceuticals) ir Yohimex® (Kramer) yra skiriamas peroraliniu būdu po 5,4 mg tris kartus per dieną.

Imipramino hidrochloridas yra parduodamas kaip Tofranil® (Geigy), ir yra skiriamas peroraliniu būdu 4 kartus per dieną, imant bendrą dozę 50-150 mg per dieną.

Imipramino pamoatas, taip pat gaunamas iš Geigy, yra skiriamas 150 mg/dieną peroralinėmis plaikomosiomis dozėmis.

Naudojant nustatytas peroralines dozes kaip pradinius taškus, optimali dozė specialiam vartojimo būdui gali būti nustatyta, išmatuojant bazinės linijos arterinio kraujo srautą paciento lytinių organų cirkuliacijoje prieš skiriant vaistą ultragarsiniu greičio matuokliu, kaip aprašė Zorgniotti ir kt. PCT/US94/09048. Kraujo srautą į lytinius organus galima nustatyti ir kitais metodais, tokiais kaip termografiniais, pletizmografiniais, radiometriniais arba scintigrafiais metodais, ir kitokiais gerai šioje srityje žinomais metodais. Nustačius bazinės linijos kraujo srautą, gali būti skiriamos įvairios atitinkamo vazodilatatoriaus dozės, panaudojant šio išradimo vaisto formas, ir galima išmatuoti jų poveikį į kraujo srautą. Kraujo srauto padidėjimo dydis, kurio reikia žmonių seksualiniam atsakui moduluoti arba sustiprinti, gali kisti pereinant nuo vieno individo prie kito, bet tą nesunku nustatyti Zorgniotti ir kt. PCT/US94/09048 aprašytu būdu. Be to, atskiriems pacientams atitinkamo

vazodilatatoriaus dozės gali būti nustatomos titravimo būdu, kol pasiekama optimali dozė.

Kraujo pritekėjimo tyrimai taip pat gali būti sujungti su seksualinio atsako patikrinimu, ką įrodo erekcinės gebos pagerėjimas atsakant į seksualinį stimuliavimą.

## **5 pavyzdys**

### **Moterų seksualinio atsako moduliavimas**

Kaip aukščiau minėta, yra nuostabios paralelės tarp vyrų ir moterų lytinių organų kraujagyslių anatomijos ir erekcinio atsako, kurį palengvina ši kraujagyslių sistema. Ir vyrų, ir moterų erekcinis atsakas atsiranda tada, kai esant fizinei arba psichologinei stimuliacijai, padidėja kraujo priplūdimas į lytinius organus dėl arterijų, aptarnaujančių lytinius organus, lygiųjų raumenų atsipalaidavimo.

Šio išradimo vaisto formos gali būti panaudotos pagerinti arba sustiprinti seksualinį atsaką moterų, kurių seksualinis atsakas yra sumažintas, ką rodo sumažinta galimybė duoti pakankamą makšties sutepimą, palengvinantį patogų varpos įsiskverbimą, ir kitokie pabloginti seksualinio atsako simptomai, kurie gali būti koreliuojami su erekciniu atsaku.

Kaip ir vyrų seksualinio atsako atveju, nesant kliniškai diagnozuojamo moterų erekcinio atsako disfunkcijos, šio išradimo vaisto formos gali būti panaudotos normalaus moterų seksualinio atsako sustiprinimui. Šio išradimo "atsako į poreikį" aspektas įgalina pasiekti greitesnį atsaką į seksualinį stimuliavimą, o taip pat ir padidintą jutimą, susijusį su moterų seksualinio atsako sužadavimo ir ploto fazėmis, dėl padidinto kraujo priplūdimą į audinius.

Praktiškai, moterų seksualinio atsako sustiprinimas, naudojant šio išradimo vaisto formas, atliekamas taip pat kaip ir vyrų, kaip aprašyta aukščiau.

Moteriai yra skiriama efektyvi vazodilatatoriaus dozė, esanti šio išradimo kompozicijoje. Konkretaus vazodilatatoriaus tinkamos dozės gali būti nesunkiai nustatytos, panaudojant 4 pavyzdyje aprašytus metodus.

Moterų atsakas gali būti išmatuotas, panaudojant Masters, W.H. and Johnson, V.E., *Human Sexual Response*, Little, Brown, and Co., Boston (1966) aprašytus metodus. Gali būti panaudoti kraujo srauto matavimo metodai, tokie kaip ultragarsinis greičio matavimas, termografija, pavyzdžiui, panaudojant izoterminį kraujo srauto transduktorių, radioscintigrafinius metodus, fotopletizmografiją, bei kiti šioje srityje gerai žinomi metodai. Be to, matuojant distalinio 1/3 susitraukimą, kuris yra moterų makšties seksualinio atsako plato fazės charakteristika, gali būti panaudoti gerai žinomi šioje srityje metodai ir įranga, įskaitant (bet neapsiribojant) įtempimo matuoklius ir kitokią įrangą, skirtą raumenų susitraukimui arba raumenų įtempimui matuoti.

Be to, padintą seksualinį atsaką galima įvertinti labiau subjektyviu būdu, paprasčiausiai paprašant moteris aprašyti jautimų pasikeitimus, kuriuos sukelia vazodilatatorių vartojimas šiame išradime aprašomu būdu. Taip pat turėtų būti atlikta atitinkama kontrolė su placebo, norint įsitikinti, ar efektas yra tiesiogiai susijęs su vazodilatatoriaus vartojimu.

Tinkamiausi šio išradimo įgyvendinimo variantai apima maždaug 5-80 mg fentolamino metansulfonato, esančio greitai ištirpstančioje peroralinio vartojimo vaisto formoje, panaudojimą nuo 1 minutės iki 1 valandos prieš pasiruošimą lytiniam santykiavimui. Tačiau gali būti naudojamas bet koks įeinantis į šį išradimą vazodilatatorius.

Nepaisant to, kad šiame išradime aprašomi tinkamiausi jo įgyvendinimo variantai, jame pateikti pavyzdžiai neturi apriboti išradimo apimtį; priimama, kad šis išradimas apima bet kokį farmacinį vazodilatatorių, galintį absorbuotis į sisteminę cirkuliaciją, vartojant šį vaistą peroralinės kompozicijos, galinčios pagerinti erekcinį atsaką į poreikį, pavidalu.

### IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Kompozicija, apimanti peroralinio vartojimo greitai tirpstančius miltelius, kramtomą tabletę, burbuliukus išskiriančius miltelius, kapsulėje esančius miltelius, tabletes, piliules, suspensiją ir/arba tirpalą, kurioje yra vazodilatatorius ir farmaciškai tinkamas nešiklis, skirta žmogaus seksualinio atsako pagerinimui, besiskirianti tuo, kad jos suirimo laikas yra trumpesnis nei 20 min.
2. Kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad jos suirimo laikas yra 1 - 10 minučių.
3. Kompozicija pagal 1 punktą, besiskirianti tuo, kad jos suirimo laikas yra trumpesnis nei 1 minutė.
4. Kompozicija pagal bet kurį iš aukščiau apibrėžtų punktų, besiskirianti tuo, kad vazodilatatorius yra fentolaminas, fenoksibenzaminas, nitroglicerinas, timoksaminas, nikotino alkoholis, imipraminas, verapamilas, izokssuprinas, naftidrofurilas, tolazolinas arba papaverinas arba jų dariniai.
5. Kompozicija pagal bet kurį iš aukščiau apibrėžtų punktų, besiskirianti tuo, kad vazodilatatorius yra fentolaminino metansulfonatas.
6. Kompozicija pagal 5 punktą, besiskirianti tuo, kad turi 5-80 mg fentolamino metansulfonato.
7. Kompozicija pagal 5 punktą, besiskirianti tuo, kad turi 40 mg fentolamino metansulfonato.
8. Kompozicija pagal 5 punktą, besiskirianti tuo, kad turi 80 mg fentolamino metansulfonato.
9. Kompozicija pagal bet kurį iš aukščiau apibrėžtų punktų, besiskirianti tuo, kad vazodilatatorius yra fentolamino hidrochloridas.
10. Kompozicija pagal 9 punktą, besiskirianti tuo, kad turi 5-80 mg fentolamino hidrochlorido.
11. Kompozicija pagal 9 punktą, besiskirianti tuo, kad turi 40 mg fentolamino hidrochlorido.
12. Kompozicija pagal 9 punktą, besiskirianti tuo, kad turi 80 mg fentolamino hidrochlorido.

13. Vazodilatatoriaus panaudojimas greitai veikiančios vaistinės formos medikamento, įgalinančio įvesti į žmogaus kraujo cirkuliaciją tokį vazodilatatoriaus kiekį, kuris gali efektyviai moduluoti ir/arba pagerinti seksualinį atsaką į poreikį, skirtą žmogaus seksualinio atsako moduliavimui ir arba impotencijos gydymui, gamyboje.

14. Panaudojimas pagal 13 punktą, besiskiriantis tuo, kad vaistas apima kompoziciją, apimančią peroralinio vartojimo greitai tirpstančius miltelius, kramtomą tabletę, burbuliukus išskiriančius miltelius, kapsulėje esančius miltelius, tabletes, piliules, suspensiją ir/arba tirpalą, kurioje yra vazodilatatorius ir farmaciškai tinkamas nešiklis, ir jos suirimo laikas yra trumpesnis nei 20 min.

15. Panaudojimas pagal 13 arba 14 punktą, besiskiriantis tuo, kad vazodilatatorių pasirenka iš grupės, kurią sudaro fentolaminas, fenoksibenzaminas, nitroglicerinas, timoksaminas, nikotino alkoholis, imipraminas, verapamilas, izokssuprinas, naftidrofurilas, tolazolinas arba papaverinas arba jų dariniai.

16. Panaudojimas pagal 13, 14 arba 15 punktą, besiskiriantis tuo, kad medikamento vaisto forma yra greitai ištirpstanti peroralinio vartojimo kompozicija, kurios suirimo laikas yra trumpesnis nei 20 minučių.

17. Panaudojimas pagal 16 punktą, besiskiriantis tuo, kad kompozicijos suirimo laikas yra 1 - 10 minučių.

18. Panaudojimas pagal 16 punktą, besiskiriantis tuo, kad kompozicijos suirimo laikas yra trumpesnis nei 1 minutė.

19. Panaudojimas pagal bet kurį iš 13-18 punktų, besiskiriantis tuo, kad vazodilatatorius yra fentolamino metansulfonatas.

20. Panaudojimas pagal 19 punktą, besiskiriantis tuo, kad vaisto formoje yra 5-80 mg fentolamino metansulfonato.

21. Panaudojimas pagal 19 punktą, besiskiriantis tuo, kad vaisto formoje yra 40 mg fentolamino metansulfonato.

22. Panaudojimas pagal 19 punktą, besiskiriantis tuo, kad vaisto formoje yra 80 mg fentolamino metansulfonato.

23. Panaudojimas pagal bet kurį iš 13-18 punktų, besiskiriantis tuo, kad vazodilatatorius yra fentolamino hidrochloridas.

24. Panaudojimas pagal 23 punktą, besiskiriantis tuo, kad vaisto formoje yra 5-80 mg fentolamino hidrochlorido.

25. Panaudojimas pagal 23 punktą, besiskiriantis tuo, kad vaisto formoje yra 40 mg fentolamino hidrochlorido.

26. Panaudojimas pagal 23 punktą, besiskiriantis tuo, kad vaisto formoje yra 80 mg fentolamino hidrochlorido.

27. Kompozicija, apimanti vazodilatatorių, skirta panaudoti seksualinio atsako moduliavimui ir/arba pagerinimui ir/arba impotencijos gydymui, įgalinanti įvesti į impotento kraujo cirkuliaciją tokį vazodilatatoriaus kiekį, kuris gali efektyviai moduluoti ir/arba pagerinti seksualinį atsaką į poreikį.

28. Kompozicija pagal 27 punktą, besiskirianti tuo, kad apima peroralinio vartojimo greitai tirpstančius miltelius, kramtomą tabletę, burbuliukus išskiriančius miltelius, kapsulėje esančius miltelius, tabletes, piliules, suspensiją ir/arba tirpalą, kurioje yra vazodilatatorius ir farmaciškai tinkamas nešiklis ir jos suirimo laikas yra trumpesnis nei 20 min.

29. Kompozicija pagal 27 arba 28 punktą, besiskirianti tuo, kad vazodilatatorių pasirenka iš grupės, kurią sudaro fentolaminas, fenoksibenzaminas, nitroglicerinas, timoksaminas, nikotino alkoholis, imipraminas, verapamilas, izokssuprinas, naftidrofurilas, tolazolinas arba papaverinas arba jų dariniai.

30. Kompozicija pagal 27-29 punktus, besiskirianti tuo, kad jos suirimo laikas yra 1-10 minučių.

31. Kompozicija pagal 30 punktą, besiskirianti tuo, kad tabletės suirimo laikas yra trumpesnis nei 1 minutė.

32. Kompozicija pagal bet kurį iš 27-31 punktų, besiskirianti tuo, kad vazodilatatorius yra fentolamino metansulfonatas.

33. Kompozicija pagal 32 punktą, besiskirianti tuo, kad turi 5-80 mg fentolamino metansulfonato.

34. Kompozicija pagal 33 punktą, besiskirianti tuo, kad turi 40 mg fentolamino metansulfonato.

35. Kompozicija pagal 33 punktą, besiskirianti tuo, kad turi 80 mg fentolamino metansulfonato.

36. Kompozicija pagal bet kurį iš 27-31 punktų, besiskirianti tuo, kad vazodilatatorius yra fentolamino hidrochloridas.

37. Kompozicija pagal 36 punktą, besiskirianti tuo, kad turi 5-80 mg fentolamino hidrochlorido.

38. Kompozicija pagal 36 punktą, besiskirianti tuo, kad turi 40 mg fentolamino hidrochlorido.

39. Kompozicija pagal 36 punktą, besiskirianti tuo, kad turi 80 mg fentolamino hidrochlorido.