(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第3901213号
(P3901213)
(45)発行日　平成19年4月4日(2007.4.4)　(24)登録日　平成19年1月12日(2007.1.12)

(51)Int.Cl.		F I	
A61K 31/7048	(2006.01)	A61K	31/7048
A61K 9/127	(2006.01)	A61K	9/127
A61K 31/685	(2006.01)	A61K	31/685
A61P 15/10	(2006.01)	A61P	15/10
C07H 17/07	(2006.01)	C07H	17/07

請求項の数 4　(全 14 頁)

(21)出願番号　特願平8-506356
(86)(22)出願日　平成7年7月25日(1995.7.25)
(65)公表番号　特表平9-503529
(43)公表日　平成9年4月8日(1997.4.8)
(86)国際出願番号　PCT/IB1995/000584
(87)国際公開番号　WO1996/003991
(87)国際公開日　平成8年2月15日(1996.2.15)
審査請求日　平成14年7月5日(2002.7.5)
(31)優先権主張番号　2454/94-7
(32)優先日　平成6年8月5日(1994.8.5)
(33)優先権主張国　スイス(CH)
(31)優先権主張番号　3809/94-1
(32)優先日　平成6年12月16日(1994.12.16)
(33)優先権主張国　スイス(CH)

(73)特許権者
インファルマ・ソシエテ・アノニム
スイス国、ツェーハー-６９００　ルガノ、ヴィア・エフ・ボロミニ、３
(74)代理人
弁理士　江崎　光史
(74)代理人
弁理士　三原　恒男
(74)代理人
弁理士　奥村　義道
(72)発明者　クリ・セルジオ
イタリア国、アイ-２０１２５　ミラノ、ヴィア・ジー・カリエロ（番地無し）

審査官　當麻　博文

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ホスファチジルコリンとプロスタグランジンＥ１及び／又はトロキサールチンとの複合体を含有する、勃起不能の局所治療のための製剤

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
陰茎の微小循環性血流の容量及び速度を増加するための薬剤において、これが植物抽出物に由来する３-０-β-ヒドロキシエチルルトサイド（トロキサールチン）を、大豆から精製されたホスファチジルコリンとのモル比が２：１である物理－化学的複合体の形で含有することを特徴とする、上記薬剤。
【請求項２】
１～１５重量％のトロキサールチンを含有する、請求の範囲１記載の薬剤。
【請求項３】
上記有効成分と共に薬理学的に容認された少なくとも１種の他の賦形剤を含有する、請求の範囲１又は２記載の薬剤。
【請求項４】
水性リポソームマイクロ分散液、ゲル、クリーム、軟膏、またはエマルジョンの形態である、請求の範囲１、２又は３記載の薬剤。
【発明の詳細な説明】
本発明は、一般に血管が原因の勃起不能のような状態－－－－－ここでは機能不全の原因が海綿体への血流の流れに欠陥があるせいだと考えられている－－－－で、陰茎の局所微小循環の改善を達成する薬剤又は美容剤に関する。
更に特に、本発明は陰茎を覆う皮膚及び陰茎亀頭の粘膜の毛細血管系で血流の容量及び速度を増加することができる薬剤及び（又は）美容剤（cosmetic）に関する。

ここ数年の間、勃起不能の実際の原因に関する発病の問題が心因性よりもむしろ問題となる血管に由来することをますます重要視することは知られている。これは診断に利用される器具手段が絶えず改良されているためである。したがって一連の不能原因において、疾患に対する器質性（すなわち単なる機能性ではではなく）原因を確認することができる。このことは、明らかに不能の医学的治療が心理療法、薬物依存又は局所血管の欠陥の適切な治療を可能にする方法に逆戻りすることはないことを意味する。
血管が問題となる種々のタイプの不能はまた次の２つのタイプに現在分類されることが知られている：
１．動脈タイプ－そこには陰茎海綿体への動脈系輸入管の障害がある；
２．静脈タイプ－そこには海綿体及び系統的捕集静脈（The system's collector venis）の細静脈－静脈系輸出管の障害がある。
後者のタイプの不能を、“静脈漏出から”に関しても、精密な血管外科手術によって海綿体から流れ出る血液の量を減少させて、治療することができる。一方、前者のタイプの治療法はまれであり、血管拡張剤、例えばパパベリン及び更に最近ではプロスタグランジン又はプロスタサイクリンの海綿体内注射によって薬理学的勃起を誘発することに限ぎられる。これらの物質の海綿体内注射は、海綿体へ流入する血液のために輸出管経路の出口を遮断して一時的な勃起を生じせしめる。この処置法は望ましい効果を達成するが、勃起障害の第一原因を治療しない。したがって要求を満足させる一時的な治療法が示されているが、これは問題となる基本的な病理学的勃起障害の進歩的な改善を伴わない。したがってその結果は部分的であり、限られた持続時間を有し、それ自体満足のいくのではない。
勃起不能の場合、陰茎に局所投与するために軟膏又はゲルの形で、パパベリンを含有する局所薬剤が、最近提案されている。その結果は期待外れであった、というのは局所投与されたパパベリンが、全ての場合に陰茎白膜も横切らず、海綿体中に直接浸透もしない。また硝酸塩及び亜硝酸塩の使用、例えば軟膏、ゲル又は経皮用プラスターの形で使用することは、期待する結果を導かなかった。
それ故に、本発明の課題は、小動脈及び毛細血管前細動脈、特に陰茎海綿体及び陰茎皮膚の毛細血管及び陰茎亀頭の粘膜中に導かれるらせん状動脈の小末端枝中で、血流の速度及び容量を増加することができる薬剤又は美容剤を見出し、これを得ることにある。
本発明によれば、この課題はプロスタサイクリン又は脈拍の活性及び平滑筋の小動脈の内在緊張を麻痺する血管拡張剤の代わりに、微小血管－運動活性を有する薬剤を含有する製剤の局所投与によって解決される。したがって小動脈の脈拍の活性を強め、その結果として単位時間内に海綿体及び陰茎の毛細血管に達する血液容量を増加することができる。この方法は、陰茎勃起不能の及び（又は）勃起陰茎の急速な腫脹減退の主な原因である動脈性高血圧あるいは糖尿病性及び動脈硬化性微小血管障害に存在する小動脈の“ポンプ機能”の病的欠陥を妨げる。
世界的に知られている文献に報告されたデータからプロスタグランジンＥ１（ＰＧＥ１）が薬理学的有効性の広いスペクトルを示す体内に由来する物質であることは広く知られている。薬理学的有効性とは、血管拡張のために増加された血流、増加された赤血球変形のために改良された微小循環、血小板活性及び凝集の阻害、好中球性の白血球活性の阻害、増加されたフィブリン活性を意味する。その主な症状は、閉塞する末梢動脈症の動脈内又は静脈内注入による治療－－－この場合ＰＧＥ１の血管拡張作用を主に利用する－－－－に注目している。
更に最近になって、平滑筋に対するＰＧＥ１の弛緩作用が血管が原因となる勃起不能の治療に５－２０ｍｃｇとそれ以上の間を変化する薬用量で海綿体内投与によって利用される。これは、R. Hausen及びW. Stackl（“Prostaglandin E1 test in the diagnosis of vascular impotence”, ler Symposium Int. sur I'Erection Phamacologiue, パリ, 1989年11月17-18日）によれば２－１５分間（平均７．５分）以内で勃起を誘発し、３０分ないし７時間（平均２．３時間）継続する。ＰＧＥ１の作用機序に関する最も広く伝わっている意見は、M.Sohn及びD.Albrechtによって“Comparative study of papaverine and Prostaglandin E1 in diagnosis of venous leakage in erectile dysfunction”, Arteres

et Veines 1991, 第X巻, No. 4, 263-265中に報告されている：“パパベリン又はフェントールアミンと対照的に、プロスタグランジンＥ１は二元作用を有する：これは陰核海綿体の直接平滑筋弛緩を引き起こし、同時にアドレナリン作動作用を引き起こす。”国際男性病学分野で意義なく同意されたこの意見は、H.Hedlund及びK.E. Ansersonによって行われた観察に基づいている。かれらが、このような作用を発表した最初の人々である（“Contraction and relaxation induced by some prostanoids in isolated human penile erectile tissue and cavernous artery”, J. Urol. 1985,184,1245）。

血管拡張作用を、尿道内投与の後にも証明することができる（“Medicated Urethral System for Erection”, MUSE）：この経路によるＰＧＥ１（500mcg）の高い薬用量の投与、“ＰＧＥ１の海綿体内注射（10mcg）に匹敵する陰核平滑筋弛緩を効果的に生じる……‥更にICIに比べてもっと拡散されることを示す動脈拡張（H,Padma-Nathan等, “Hemodynamic effects of intraurethral alprostadil: the medicated urethral system for erection（MUSE）”Int. J. Impotence Res., 1994,6,Suppl.1）。

手足の先の慢性静脈機能不全の経口投与に一般に使用される薬品、3-0-β-ヒドロキシエチルルチン（トロキサールチン）は、適切な方法で及び適する投薬量で血管発生の勃起不能にかかっている患者の陰茎及び亀頭に局所適用され、治療すべき背面及び腹面陰茎領域及び陰茎亀頭の毛細血管系の血流の容量及び速度を著しく増加することができることも観察されている。

特に、トロキサールチン－－－－本発明によって示される形で、即ち水中でマイクロ分散されたホスファチジルコリンとの物理－化学的複合体及びしたがって“リポソーマル－様”のものは陰茎皮膚及び粘膜のすべての最小の間隙に深くかつ均一な効率で浸透し、陰茎の小動脈及び毛細血管前動脈の脈拍機能に関係し、これを著しく増加すると信じられている。

事実、血管原因の勃起不能にかかった患者において、本発明の薬剤で得られる薬学的刺激が、陰茎小動脈の血管運動性の満足のいく著しい増加を及び一連の満たされた毛細血管の急速な、強い増加を生じることが観察されている。

本発明の目的に、3-0-β-ヒドロキシエチルルトキサイドを使用するのが好ましい。これは植物抽出物に由来し、特徴のある臭気を有する極めて申し分のない帯黄緑色粉末として生じる。

更に、本発明によれば、大豆から精製されたトロキサールチン及びホスファチジルコリンは２：１のモル割合で複合体化され、公知の方法にしたがって薬剤又は美容剤に変えられる。

本発明の製剤を下記の請求の範囲で特定する。

ホスファチジルコリンは特にDocumenta Geigy, 7th ed., p. 370-371に記載された化合物の一群である。

驚くべきことに、高純度ホスファチジルコリン（ＰＣ）とＰＥＧ１の複合体を陰茎皮膚に局所適用することは、今日までＰＥＧ１に関して得られる文献中に記載されていない薬理学的有効性の存在を証明する。これは、微小血管運動作用かに基づき、小動脈及び毛細血管前小動脈の脈拍活性の顕著な、著しい相乗作用によって特徴づけられる。

この効果は、ＰＣ/ＰＥＧ１複合体の局所T.E.B（Curriによる“Trans-Epidermal Barrier”）投与から15～30以内で機器による観察である診断基準から明らかである。動脈－小動脈変力作用に活性であり、小動脈及び毛細血管前小動脈の脈拍を増強する（S.B. Curri: “Vasomotility, Sphygmicity and Vasomotility: two different concepts”16th world Congr. INT. Union of Angiology, パリ, 1992年9月13－14日, Abstr.Book IL 091-1010:226参照）、複合体ＰＥＧ１投薬量は、本発明の複合体5ないし100mcgである。

今日までに得られた知識で決定される相違は、ＰＣ/ＰＥＧ１複合体が血管拡張作用を与えないが、小動脈及び毛細血管前小動脈の脈拍収縮性を活性化し、増強し、流入毛細血管系中で血流の速度及び容量の増加を誘発するという事実からなる。

本発明の課題である新規の活性を証明するために適する方法は、脈拍波（HFRV=“High Frequency Rhythmic Variations”）の拡張をコンピューター計算して、レーザードップラ

ー装置（PF2b, Perimed Linkoeping,スウエーデン）で記録される小動脈及び毛細血管前小動脈の脈拍収縮性の機器による評価を包含する。測定値を記録する前に、校正はシグナル240-260PUに関して製造業者によって提供された“運動能標準”に対して行われる；装置の利得を、10mVに対応して1PUを生じるように調節する。値は“Perisoft”ソフトウエアー（Perimed, Linkoeping, スウエーデン）を用いて得られ、記録システムに連結されたコンピューターを用いて2経路分散分析（“Statgraphics Plus”）で統計学的に分析する。

使用される検体は、明らかに損なわれた微小循環の故に血管原因の不能にかかった29才から64才の男性患者15人からなる（表１参照）。記録を調節された温度環境で、出発点（Baseline）で及びＰＣ/ＰＥＧ１複合体の局所T.E.B.投与15～30分後に実施する。

表１にまとめられた結果は、動脈及び小動脈の脈拍に対する効果が、観察されたケースの１００％で生じることを示す。これは同時に出発点で５４．３３±３７．８９から本発明のＰＣ/ＰＥＧ１複合体の投与後に１５３±１２１．６に移行する増加された脈拍運動性に対する平均値で有意増加（Ｐ＝０．００５）を生じる。

表１　ＰＥＧ１とホスファチジルコリンとの複合体を血管原因の不能の治療のために陰茎領域でＴ．Ｅ．Ｂ．経路で投与して治療する前及びその後の、ｍＶで表されるレーザーードップラーシグナル（ＬＤＦ）の値

患者No.	イニシャル	年令	診断	LDF 前	LDF 後
1	S.F.	53	海綿体動静脈の巨大- 微小血管硬化症	60.55	225.0
2	I.P.	51	海綿体動脈の巨大- 微小血管障害	17.55	136.2
3	F.S.	32	糖尿病性微小血管障害による勃起機能不全	97.27	207.2
4	F.G.	55	動脈及び海綿体の巨大- 微小血管障害	56.96	160.5
5	B.G.	40	海綿体動脈微小血管障害	11.64	111.3
6	C.G.	29	大きい血管硬化症性脊髄ロウ性勃起機能不全	30.94	103.5
7	F.M.	48	初期動脈性高血圧の血管硬化症	53.16	80.2
8	B.R.	64	海綿体動脈の巨大及び微小血管硬化症	13.11	43.1
9	S.L.	56	海綿体動脈の微小血管硬化症	48.22	58.8
10	C.G.	51	海綿体高血圧動脈硬化性微小血管障害	139.66	324.7
11	G.A.	49	海綿体静脈閉塞性機能不全	116.63	453
12	M.A.	59	海綿体動脈微小血管障害	42	81.1
13	P.R.	30	海綿体動脈微小血管障害	22.09	52.0
14	S.G.	36	海綿体動脈微小血管障害	37.62	78.8
15	N.M.	43	高血圧海綿体動脈微小血管障害	67.2	152.1
平均値±S.D.				54.33 ± 37.69	153 ± 121.60
統計学的有意					P＝0.005

一連の薬理学的テストから、高い統計学的有意をもって、皮膚微小循環でトロキサールチン／ホスファチジルコリン複合体の良好な効果が明らかである。

ヒトにおいてホスファチジルコリン／トロキサールチン複合体の微小血管運動活性の証明

を表２に示す。ここでは小動脈中膜の平滑筋細胞の収縮力に関係する（脈拍，血管運動Curri,S.B.:“Vasomotility, Sphygmicity and Vasomotion”, Int. Symp. on Microcirculation, ローマ, 1991年10月10日）。

表２　未処理のコントロールグループと５ｍｌ（30mg/ml)の投薬量でホスファチジルコリン／トロキサールチン複合体の局所投与から20,40 及び60分後の脈拍波の面積の変化(mm2)

グループ	面積　mm^2	有意
コントロール	50.87±11.5	
２０分後	79.71±17	P<0.001
４０分後	106.6 ±24.4	P<0.0001
６０分後	106.9 ±23	P<0.0001

(Curri 等 Art. Vein. XI, 1992年10月, mod.)

本発明の薬剤又は美容剤は微小血管－運動活性を有する有効成分を01～20重量%の量で含有するのが好ましい。

このような製剤は脱－イオン化された滅菌水も含有するのが有利であり、好ましい。これによって、適切な機器装置を用いて適当な攪拌によって水性リポソームマイクロ分散液に変えられる。更に、このような製剤は薬理学的に不活性な賦形剤を含有し、体のすべての表面及び特に薄く、敏感である皮膚、例えば陰茎の皮膚上で局所的にかつ表皮粘膜適用に適するいかなる投与形に調製される。それは、例えば通常の方法で調製されるクリーム、軟膏、ゲル、エマルジョン及びこれらの類似の形態及び尿管用座剤である。

本発明の目的で、好ましい薬理学的に不活性な賦形剤は、“Remington Pharmaceutical Sciences Handbook”, Hack Publ.Co., N.Y.,アメリカに報告されたものである。

本発明の製剤は主に以下の分野で使用される：

１．医療分野：不十分な局所陰茎微小循環流から生じる病理学的障害の局所治療、例えば勃起不能又は勃起の非常に短い持続、特に動脈及び小動脈の早期の生理的老年性退化の患者において；高血圧、特にβ遮断剤の治療を受ける患者において；糖尿病性微小血管障害の臨床的に明白な発現がなくても、糖尿病の患者において；中心又は末梢血管障害の明白な症状がなくても、動脈－細動脈硬化症が原因の血管障害にかかった患者において；リューマチ性微小血管障害で、リューマチ様関節炎にかかった患者で、主たる疾病に関連する症状のなかで勃起不能の臨床上の障害があるものにおいて。

２．美容分野：“恐れがある”と考えられる陰茎領域の処置に対して。この場合血管原因による不能の臨床上明白な障害がないのにかかわらず、前もって認とめられた基本的な臨床障害の考えられる進行を避けるために、予防的に治療するのに適していると考えられる。更に、時折起こる勃起不能の不安が永久の勃起不能を導くであろうという時に、さらなる悪化が起こると思われる場合に：これは、勃起の巨大及び微小血管－組織系の老年性生理学的退化の場合である。

本発明の別の特徴及び効果は、本発明の薬剤及び美容剤のある限定されていない下記例の記載から更に明らかである。海綿体に向かう陰茎血流の速度及び容量を増加する、その微小血管－運動作用及び活性が、適する器具を用いて観察することができる。

例２．１
“リポソーム－様”水性マイクロ分散液の形で微小血管運動活性を有する製剤を以下の組成で、公知の方法で調製する：
それぞれ１０ｍｌバイアルは下記成分を含有する：
大豆／トロキサールチンから精製された、
ヒドロ分散性ホスファチジルコリンの複合体　１００ｍｇ
脱イオン化滅菌水　適宜　１０ｍｌ
滅菌状態で調製されたバイアル。
例２．２
ゲルの形で陰茎微小血管運動活性を有する製剤を以下の組成で、公知の方法で調製する：
ゲル１００ｇは下記成分を含有する：
大豆から精製されたホスファチジルコリンと
トロキサールチンの複合体　５．０ｇ
ポリアクリルアミド　５．０ｇ
イソパラフィン　５．０ｇ
ラウレス（Laureth）７　５．０ｇ
メチルジブロモ-グルタロニトリル　０．２ｇ
フェノキシエタノール　０．２ｇ
フレグランス　セリザ　２５６７０　０．２ｇ
脱イオン化滅菌水　適宜　１００．０ｇ
例２．３
ゲルの形で陰茎微小血管運動活性を有する製剤の以下を組成で、公知の方法で調製する：
ゲル１００ｇは下記成分を含有する：
ホスファチジルコリンとトロキサールチンの複合体　１０．０ｇ
エイコサペンタノン酸６０％　１．０ｇ
ボルポ２０（エトキシレート化されたトリグリセリドC8-C12）　７．５ｇ
プロピレングリコール　２０．０ｇ
ソフチゲン767（ポリオキシエチレン-20-オレイルエーテル）　２０．０ｇ
カルボキシビニルポリマー　１．５ｇ
トリエタノールアミン　２．０ｇ
イミダゾリジニル尿素　０．３ｇ
パラヒドロキシ安息香酸メチル　０．１ｇ
脱イオン化滅菌水　適宜　１００．０ｇ
例２．４
比較実験データ
皮膚及び陰茎亀頭に対する作用の生体内検査を実施するために、最近開発された毛細血管顕微鏡検査を光学検体ビデオ－顕微鏡検査（Optic Probe Video-Capillaroscope）にしたがって行う。この検査よって、正常の状態及び病理学的障害で陰茎の微小血管並びに今日まで生体顕微鏡検査で到達できなかった他の皮膚又は粘膜領域の検査が初めて可能となる（S.B.Curri: Min. Angiol. 1992, 17, Suppl. 4, nr. 3, 43-51; ibid. 1993, 18. Suppl. 2, n. 4, 38-43及びibid. 159-165; S.B.Curri, Anteres et Veines 1994, vol. XIII, nr. special, 16-22; S.B.Curri, Progr. Appl. Microcirc., Basel, Karger 1993, Vol. 20, 8-13; S.B.Curri, Flebolgia 1992, 3/3, 247-257）。
生体内で陰茎皮膚の及び陰茎亀頭の局所微小循環系の視覚化をビデオ－毛細血管顕微鏡検査“Video-Microscope System, Scopeman MS 204, 日本”で実施する。これは200×（被写界探度：1.6mm）及び400×（被写界深度：0.28mm）接眼レンズ、自動制御の照明装置（100Wランプのコールドハロゲンライト）、白度の自動目盛り、フィルターの明るさ及び選択の連続制御の装置を備えている。このビデオ－毛細血管顕微鏡検査は、顕微鏡検査用液浸油で適切に封入された、陰茎の皮膚と又は陰茎亀頭と直接接触して設置されたレンズを通して捕えられた画像を精巧に作り出す。この画像は光ファイバーケーブルを通してモ

ニターに伝達される。生じる毛細血管顕微鏡画像をビデオレコーダーに記録し（ソニービデオ８Hi-Fi，ステレオ　ビデオGV-USE PAL）及び画像保持機能を有するビデオープリンターで特別の写真用紙上に印刷する（カラービデオ　プリンターVY-SS50，日立，日本）。これはS.B.Curri，V.Nat. Congress及びIV Int. Congr.，It. Soc. of Phlebology，Siena 1993年9月27-30日，Abstr. in MIN Angiol.，1993，18,36に報告された文献に記載されている。

陰茎及び陰茎亀頭の背面及び腹面の毛細血管によって占められる領域の定量化のために、ビデオ－毛細血管顕微鏡をケーブルによってコンピューター化された画像分析システム（EIZO-FLEXSCAN System,TTL Analog Multiple Scan，15.5-38. 5 Khz，Accorn Ltd.,ケンブリッジ，イギリス）に連絡する。このシステムは、Foster-Findlay Ass.，Ltd.,ケンブリッジ，イギリスからの適するソフトウエアを備えている。

陰茎の微小血管の毛細血管顕微鏡画像（これは微小脈管学及び微小循環の歴史において最初のことである。）をこの方法でデジタル化する。これによって毛細血管顕微鏡検査領域の全表面（“全領域面積”＝ＴＦＡ）と陰茎の微小血管によって占められている面積（“全被写体面積”＝ＴＯＡ）の双方の多くの画素を表現することができる－表３参照。

したがって、この新規な毛細血管顕微鏡検査法によって、ＴＦＡ／ＴＯＡ割合を計算して、“毛細血管密度”（ＣＤ）を見出すことができる。これは、陰茎皮膚及び陰茎亀頭粘膜に存在する血流によって満たされた微小血管で占められた画素において面積に相当する（表３の“％”の欄参照）。

試験を血管原因の不能にかかった34才から62才（平均49±7.97）の患者10人のグループで行う。患者において、その臨床状態を陰茎の左及び右背面動脈の解剖-機能状況を示すことができる機器による方法（エコ-カラー-ドップラー方法）でも調べることができる。

ビデオ-毛細管顕微鏡検査観察を、出発点で及び例１による製剤の投与後に陰茎の背面領域で行う。

データの統計学的分析を“Statgraphics Plus”ソフトウエア（Manugistic Inc.，Bitstream Inc.，ケンブリッジ，MA，アメリカ）を用いて行う。

拡張動脈高血圧のために血管原因の不能にかかった患者５人の第二グループにおいて、長期の治療を例１に記載した製剤を用いて最小２カ月間行う。上記患者は出発点コントロールを行い、光学検体ビデオ－毛細血管顕微鏡検査を用いて背面陰茎領域で微小循環損傷の度合いを探知した後、β－遮断剤で治療を行う。

採用基準は次の通りである：

１．この６カ月間活発な勃起がない；

２．１か月につき夜の睡眠の間又は目覚めの時に３－４回より多く部分的な、不完全な勃起がない。

朝晩、１日二回投薬量１０ｍｌの治療を次の様に行う：

左手を覆われていない陰茎亀頭を有する陰茎の下に杯状におきながら、ヒドロ分散複合体０．５ｍｌを陰茎皮膚及び陰茎亀頭の粘膜に滴下し、液体が完全に吸収されるまで右手で優しくマッサージする。この行為を１０ｍｌバイアルの全含有量を使用するまで繰り返す。必要な時間は約４～６分間である。

臨床評価のパラメーターは次の通りである：

Ａ．１月あたりの活性な勃起の回数。

Ｂ．夜の睡眠の後又は目覚めの時に勃起の回数。

表3

			NO.	TFA	TOA	%
Z.P.A.	前	no.1	237	45793	2754.75	5.99
		no.2	129	44693	3658.5	8.18
		no.3	158	43232	2057.25	4.76
		no.4	122	42147	2184.75	5.18
		no.5	189	38986	3309	8.49
	後	no.1	179	45120	2372.25	5.26
		no.2	262	48555	4617.75	9.5
		no.3	195	49276	3407.25	6.9
		no.4	268	45360	2898.75	6.39
		no.5	101	40309	1583.25	3.93
P.G.	前	no.1	217	38304	3405	8.89
		no.2	53	30816	1238.25	4.01
		no.3	248	36240	2333.25	6.44
		no.4	177	27178	1942.5	7.14
		no.5	197	31605	2036.25	6.44
	後	no.1	285	36792	3515.25	9.55
		no.2	239	34808	3515.25	7.5
		no.3	190	33516	3707.25	11.06
		no.4	234	33810	4011	11.86
		no.5	263	36058	3105	8.61
P.A.	前	no.1	278	36456	1301.25	3.57
		no.2	118	26607	2000.25	7.5
		no.3	212	39215	1638	4.18
		no.4	214	50547	1693.5	3.35
		no.5	223	34368	1734.75	5.05

			NO.	TFA	TOA	%
P.A.	後	no.1	230	47188	3189	6.75
		no.2	401	48694	5054.25	10.37
		no.3	294	46376	2333.25	5.03
		no.4	222	50094	2217.75	4.42
		no.5	216	45974	2529	5.5
A.U.	前	no.1	187	49530	2262	4.5
		no.2	309	46552	2658	5.7
		no.3	293	47058	2656.5	5.64
		no.4	356	34119	2784.75	8.16
		no.5	277	46872	3723	7.94
	後	no.1	159	44704	2640	5.9
		no.2	207	47244	3670.5	7.76
		no.3	194	45825	4259.25	9.29
		no.4	321	48006	3605.25	7.5
		no.5	177	46366	4182	9.02
T.R.	前	no.1	97	31652	1761.75	5.56
		no.2	339	48514	3939.75	8.12
		no.3	217	47250	4473.75	9.46
		no.4	89	37636	3365.25	8.94
		no.5	202	47564	3783.75	7.95
	後	no.1	261	46228	3957	8.55
		no.2	255	46872	4350.75	9.28
		no.3	272	48514	6675.75	13.76
		no.4	202	44750	6319.5	14.12
		no.5	158	40584	5554.5	6.68

			NO.	TFA	TOA	%
T.M.	前	no.1	277	45980	4787.25	10.41
		no.2	187	32308	2405.25	7.44
		no.3	160	35126	3748.5	10.67
		no.4	237	33033	3805.5	11.52
		no.5	191	36660	4643.25	12.66
	後	no.1	376	46624	5859	12.56
		no.2	191	41904	4407	10.51
		no.3	280	47970	3944.25	8.22
		no.4	292	34104	5533.5	16.22
		no.5	237	42423	3752.25	8.84
T.R.2	前	no.1	229	40950	3196.5	7.8
		no.2	202	38793	2434.5	6.27
		no.3	233	26469	1907.25	7.2
		no.4	172	25800	2094	8.12
		no.5	144	16932	1982.25	11.7
	後	no.1	461	45741	3686.25	8.05
		no.2	551	47752	3684	7.71
		no.3	466	48250	5974.5	12.38
		no.4	189	40132	2938.5	7.32
		no.5	405	46046	4771.5	10.36
G.G.	前	no.1	337	46299	3200.25	6.91
		no.2	298	46470	3981	8.56
		no.3	339	45682	2749.5	6.01
		no.4	372	48006	3546	7.38
		no.5	407	47564	5610	11.79

			NO.	TFA	TOA	%
G.G.	後	no.1	356	46314	3729	8.05
		no.2	331	46000	4418.25	9.6
		no.3	192	32697	3581.25	10.95
		no.4	295	40608	3531	8.69
		no.5	207	36480	3255.75	8.92
C.V.	前	no.1	341	34944	2715	7.76
		no.2	377	42846	3345	7.8
		no.3	364	44652	3462.75	7.75
		no.4	286	44454	2997.75	6.74
		no.5	105	47058	2278.5	4.84
	後	no.1	318	37636	2261.25	6
		no.2	443	41860	4405.5	10.52
		no.3	324	44196	5125.5	11.59
		no.4	392	45162	4861.5	10.76
		no.5	311	28028	4314.75	15.39
P.M.	前	no.1	343	42672	3577.5	8.38
		no.2	431	45684	4317	9.45
		no.3	213	28028	2628	9.38
		no.4	303	32754	3358.5	10.25
		no.5	193	27722	2786.25	10.05
	後	no.1	158	32130	4122	12.83
		no.2	291	41109	5451	13.26
		no.3	138	31313	3706.5	11.84
		no.4	269	34692	4332	12.49
		no.5	293	38592	6508.5	16.86

結果

表３に、陰茎皮膚及び陰茎亀頭に出発点で及び例１に記載された製剤５mlの投与60分後に得られる結果を報告する。

データから、陰茎及び陰茎亀頭の皮膚上へ直接的な本発明の局所及び表皮粘膜投与は陰茎中で微小循環流の統計学的に著しい増加を生じることが分かる。こは出発点で動脈-小動脈血流に一定の欠陥がある勃起不能にかかった患者において明らかである。

少なくとも２～３カ月間、例１に記載された本発明の製剤１０mlを１日２回慢性局所治療

に小量で投与し、陰茎皮膚に完全に吸収されるまでマッサージした場合、臨床上の出発状態が実際に改善される。
特に、自発の朝立ちの頻度が実際に増加する。これは多くの患者においてもともとほとんど見られなかったことである。また正常な、満足のいく性交ができる勃起のより長い持続があり、性欲からの毎月の勃起の回数が顕著に増加する。その原因を病的に評価すると、これらの臨床的見解は局所的に適用された微小血管-運動性薬剤の投与によって誘発される陰茎微小循環の改良と厳密に関連することが分かる。
次の表から、患者の第二グループにおいて例１に記載された製剤を用いて長期の治療（２か月）をした後に記録された臨床パラメーターの傾向が分かる（例４“比較試験データ”参照）。

表４　高血圧性陰茎微小血管障害のために血管原因の勃起不能を有する患者において、１日２回投薬量10mlで例2.1 の製剤で2 カ月治療した後の臨床パラメーターの傾向

患者 No.	イニシャル	年令	夜の睡眠の後又は目覚めの時に勃起の回数		１ケ月あたりの活発な勃起の回数	
			前	後	前	後
1	S.G.	55	0	8	0	6
2	M.B.	57	0	10	0	13
3	C.G.	50	2	20	0	18
4	A.A.	52	6	14	0	12
5	M.G.	50	0	4	0	4

表４には、治療の効率が明らかに示めされている。
したがって本発明の新規性は、通常の男性の慣例と異なる治療方法を適応させることにある。この通常の慣例は、知られているように、有効成分及び（又は）血管拡張剤の海綿体内注射を、不十分な動脈－小動脈血流によって生じる勃起不能の根拠となる複合微小血管－組織障害を処置するために行う。特にこれは明らかな及び偏在する微小血管疾患、例えば動脈性高血圧、糖尿病、動脈硬化症について行われる。
動脈性高血圧にβ－遮断剤を用いる治療の望まれない副作用のうち、確認されずかつ報告されていない問題の１つは、治療の開始からほぼ１～３年の後に、勃起の進行性低下が顕著に現れることであり、幾つかのケースでは、自発的にも、性欲からも完全に生じなくなる。“美容”という言葉で表される適用に関するかぎり（上記参照）、本発明の新規性は、“恐れがある”と定義される患者、例えば高血圧に苦しむ患者において基本的に予防の目的で顕著な実際の利得があると考えられる。

フロントページの続き

(56)参考文献 特開平０４－３００８３３（ＪＰ，Ａ）
欧州特許出願公開第００４５９３７７（ＥＰ，Ａ１）
特開昭６０－２６０５２４（ＪＰ，Ａ）
特開平０３－０１１０１７（ＪＰ，Ａ）
Riley, A.J. et al., British Journal of Clinical Practice, 英国, １９９６年, Vol.47/No.3, p.118-119
今川章夫, インポテンスの治療法, 医学のあゆみ, 日本, 医歯薬出版株式会社, １９９０年 １月２０日, Vol.152/No.3, p.147-150
Casley-Smith, J.R. et al., Lymphology, １９９３年 3月, Vol.26/No.1,p.25-27
Wolfson, B. et al., Urology, １９９３年 7月, Vol.42/No.1, p.73-75
Wadworth, A.N. et al., Drugs, １９９２年, Vol.44/No.6, p.1013-1032

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
A61K 31/00 ～ 31/80
A61K 9/06 ～ 9/127
A61K 31/685
C07H 17/07
CAplus(STN)
MEDLINE(STN)
BIOSIS(STN)
EMBASE(STN)
WPIDS(STN)