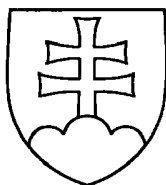


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU**

(21) Číslo dokumentu:

4524-90

(22) Dátum podania: 17.09.90

(31) Číslo prioritnej prihlášky: 408 754

(32) Dátum priority: 18.09.89

(33) Krajina priority: US

(40) Dátum zverejnenia: 02.12.98

(86) Číslo PCT:

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶ :

**A 61K 38/00,
C 07K 14/00**

(71) Prihlasovateľ: SENETEK, PLC, St. Louis, MO, US;

(72) Pôvodca vynálezu: Gerstenberg Thomas, Frederiksberg, DK;
Fahrenkrug Jan, Hellerup, DK;
Ottesen Bent, Frederiks-berg C, DK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Kompozícia fyziologicky prijateľná pre mužov na vyvolanie erekcie**

(57) Anotácia:
Kompozícia na báze neuropeptidu je zo súboru, ktorý zahŕňa vazoaktívny intestinálny peptid a peptid histidínmetionín, alfa-adrenergického blokátora a farmakologicky vhodného riedidla na vyvolanie erekcie u mužov trpiacich impotenciou, ktorá je spôsobená ťažkou aterosklerózou, pričom nedochádza k deštrukcii tkanív ako v prípade penisového implantátu, dosiaľ jediného známeho účinného prostriedku na liečenie impotencie aterosklerotického pôvodu.

Kompozícia fyziologicky prijateľná pre mužov na vyvolanie erekcie

Oblasť techniky

Vynález sa týka kompozície fyziologicky prijateľnej pre mužov na vyvolanie erekcie podaním intrakavernózneho injekcie mužom trpiacim impotenciou.

Doterajší stav techniky

Nedostatočná erektilita v rozsahu, keď nie je možná vaginálna penetrácia, bežne označovaná ako "impotencia", postihuje podľa odhadu približne 12 % dospelých mužov vo veku do 45 rokov, približne 20 % mužov vo veku do 60 rokov a približne 55 % vo veku do 75 rokov.

Bolo identifikovaných mnoho príčin nedostatočnej erektility iného pôvodu, než sú anatomické vady penisu alebo skrota, ktoré zabraňujú dostatočnej erekcii pre vaginálnu penetráciu. U niektorých mužov sú poruchy erektility psychologické, (spôsobené napríklad stavmi úzkosti alebo depresiou) bez zjavných somatických alebo organických príčin: tieto poruchy sú označované ako "psychogénne". Približne 15 až 20 % prípadov impotencie je tohto pôvodu.

V iných prípadoch sú poruchy erektility spojené s aterosklerózou tepien krvného riečišťa zásobujúceho penis: tieto poruchy sú označované ako "artériogénne" alebo "aterosklerotické". Približne 40 až 60 % prípadov impotencie je tohto pôvodu.

V ešte ďalších prípadoch, kedy sú tieto poruchy označované ako "žilný odtok" alebo "abnormálny odtok", je

žilný odtok z penisu taký, že nie je možné získať dostatočný tlak pre erekciu a ani pre jej udržanie, najmä v prípade určitej, často sa vyskytujúcej prípadnej artériogénnej dysfunkcie, ktorá zhoršuje zásobovanie penisu krvou.

Ešte ďalšie sú prípady, keď tieto poruchy majú neuropatologické príčiny alebo sú spôsobené poškodením nervov, spôsobeným napríklad operáciou alebo poranením panve, nervového systému, ovplyvňujúceho penis. Takáto dysfunkcia je označovaná ako "neurogénna". Asi 10 % až 15 % prípadov impotencie je neurogénneho pôvodu

Vzhľadom na veľký výskyt nedostatočnej erekтивности, najmä u pacientov s diagnózou diabetes mellitus, závislých na inzulíne, je často dysfunkcia erekтивности klasifikovaná ako "diabetogénna", hoci základ tejto dysfunkcie je obvykle neurogénny s neuropatologickou príčinou, ale môže byť aj artériogénny alebo súčasne neurogénny a artériogénny. Asi polovica mužov-diabetikov trpí nedostatočnou erektivitou a asi polovica prípadov neurogénnej impotencie sú diabetici.

Ďalej sa nedostatočná erektivita niekedy vyskytuje ako vedľajší účinok niektorých liečiv, ako sú beta-blokátory podávané na zníženie krvného tlaku pacientom s hypertenziou alebo liečiv na liečbu depresí alebo stavov úzkosti. Nadmerná spotreba alkoholu tiež prispieva k nedostatočnej erektivite. Tieto formy nedostatočnej erekтивности možno pokladať za podskupiny neurogénnej alebo psychogénnej nedostatočnosti.

U ktoréhokoľvek pacienta trpiaceho impotenciou, môže byť viac ako jedna príčin dysfunkcie erekтивности.

Je známych veľa spôsobov liečenia impotencie. V prípadoch psychogénnej dysfunkcie je niekedy na liečenie tejto dysfunkcie vhodná psychoterapia. Prípady psychogénnej

impotencie možno často liečiť psychoterapiou spojenou s tým, že sa pacientovi dokáže, že je schopný plnej erekcie tak, že sa táto erekcia u neho raz alebo niekoľkokrát vyvolá.

Nedostatočnosť spôsobenú nadmerným požívaním alkoholu možno liečiť znížením alebo úplným vynechaním jeho požívania.

V zriedkavých prípadoch, v ktorých nedostatočnosť je neliečiteľná v dôsledku žilného odtoku, možno odstrániť žilné lézie operatívne a tým súčasne vyliečiť nedostatočnosť, alebo ak nedostatočná erekktivita pretrváva aj po odstránení žilných lézií, je táto nedostatočnosť liečiteľná farmakologickými postupmi, ako je postup podľa predloženého vynálezu.

V niektorých prípadoch, najmä ak ide o dysfunkciu psychogénneho alebo neurogénneho pôvodu bez ťažkej aterosklerózy, sa zistilo, že injekčné podanie papaverínu, relaxantu hladkého svalstva, alebo fenoxibenzamínu, nešpecifikovaného blokátora a hypotenzíva do corpus cavernosum, spôsobuje dostatočnú erekciu pre vaginálnu penetráciu. Papaverín je v súčasnosti vo veľkej miere používaný na liečenie impotencie spôsobenej aspoň čiastočne ťažkou aterosklerózou.

V prípadoch, keď ťažká ateroskleróza tiež nie je príčinou uvedenej dysfunkcie, spôsobuje intrakavernózne injekčné podanie fentolamínu, alfa-adrenergického blokátora, tiež dostatočnú erekciu pre vaginálnu penetráciu, ale použitie tejto látky má podstatne kratšie trvanie účinku ako pri použití intrakavernózneho injekcie papaverínu alebo fenoxibenzamínu a tento účinok je tak krátky, že uspokojivý sexuálny styk je namáhavý alebo nemožný.

Vo veľkej miere sa na liečenie impotencie používajú aj penisové implantáty, keď sa dostatočná erekcia pre vaginálnu penetráciu dosahuje mechanickým spôsobom. V posledných rokoch sa používajú implantáty najmä v tých prípadoch, kde injekčná liečba papaverínom je neúčinná, čo bývajú obvykle prípady ťažkej aterosgénej impotencie.

Predpokladá sa, že neuropeptid, ľudský vazoaktívny intestinálny peptid (ďalej označovaný ako "VIP") má súvislosť s erektilitou u normálnych mužov, t.j. mužov, ktorí netrpia nedostatočnou erektilitou. Injekcia až 20 µg VIP (v koncentrácii 20 µg/ml riedidla) do corpus cavernosum normálnych mužov, bez podrobenia sexuálnej stimulácii, spôsobuje len slabé zväčšenie (slabé zdureníe) penisu, ale nie erekciu. Avšak v kombinácii s vizuálnou sexuálnou stimuláciou alebo s vibrátorom, alebo kombináciou oboch stimulácií, umožňuje už tak málo, ako je 1 µg/ml neuropeptidu (v dávke 1 µg/ml riedidla) podaného injekčne do corpus cavernosum normálnych mužov, plnú erekciu. Vid' Wagner a Gerstenberg, World J. Urol. 5, 171 až 172 (1987). Pred podaním predloženého vynálezu neboli zistené údaje o dávkach VIP, ktoré sú na jednej strane dostatočné na vyvolanie erekcie u mužov trpiacich nedostatočnou erektilitou (v kombinácii so sexuálnou stimuláciou) a na strane druhej sú u týchto dávok minimalizované alebo eliminované systemické vedľajšie účinky spôsobené podávaním VIP (ako je očervenenie pokožky a hypotenzia). Je známe, že samotný VIP v kombinácii so sexuálnou stimuláciou nevyvoláva erekcie u mužov, ktorí trpia impotenciou z dôvodov ťažkej aterosklerózy.

Ľudský neuropeptid, peptid N-terminál histidín C-terminálny metionínamid (ďalej označovaný ako "PHM") tiež nebol uvádzaný pred týmto vynálezom ako látka, ktorá je

schopná v kombinácii so sexuálnou stimuláciou vyvolať erekciu.

Liečenie impotencie papaverínom alebo fenoxibenzamínom má často za následok priapizmus s pretrvávaním erekcie dlhý čas, obvykle niekoľko hodín a niekedy dlhšie ako 24 hodín. Priapizmus je vážnym a škodlivým vedľajším účinkom pri liečbe nedostatočnej erekтивности týmito liečivami. Okrem ťažkostí, ktoré vyvoláva u niektorých mužov, je priapizmus obvykle bolestivý, ireverzibilne poškodzuje tkanivá a na jeho potlačenie je treba pustiť žilou alebo farmakologický zásah (napríklad injekčné podanie sympatomimetika, ako je adrenalín). Dokonca aj vtedy, ak pri aplikácii papaverínu k priapizmu nedôjde, tak jeho použitie je spojené s pocitom páľčivej bolesti v prvých dvoch alebo niekoľkých minútach po aplikácii a sú prípady, keď opakované použitie papaverínu spôsobuje nežiadúce rozsiahle intrakavernózne fibrózy. Ďalej, ako je uvedené vyššie, liečba impotencie následkom ťažkej aterosklerózy pomocou papaverínu, fenoxibenzamínu, fentolamínu alebo papaverínu spolu s fentolamínom nie je úspešná.

V každom prípade na liečenie impotencie nie je vhodný fenoxibenzamín, vzhľadom na karcinogenitu tohto liečiva.

Liečenie impotencie penisovými implantátmi má aj vážne nevýhody. Táto liečba vyžaduje operáciu a znamená celkovú deštrukciu erektilných tkanív penisu, ktorá navždy vylučuje normálnu erekciu.

Prekvapujúco sa teraz zistilo, že PHM pri intrakavernóznom injekčnom podávaní, spojenom so sexuálnou stimuláciou, vyvoláva erekciu u mužov trpiacich impotenciou, ktorá nie je spôsobená ťažkou aterosklerózou. Prekvapujúco sa tiež zistilo, že impotenciou spôsobenú ťažkou aterosklerózou možno účinne liečiť intrakavernóznymi

injekciami VIP alebo PHM v kombinácii s alfa-adrenergickým blokátorom, ako je fentolamín alebo prazosin, v kombinácii so sexuálnou stimuláciou.

Podstata vynálezu

Predmetom vynálezu je kompozícia ^{na} pre podávanie mužom trpiacim impotenciou, ktorá je spôsobená ťažkou aterosklerózou. Jeho podstata je v tom, že uvedená kompozícia v 0,1 až 5 ml obsahuje neuropeptid vybraný zo skupiny vazoaktívneho intestinálneho peptidu (VIP) alebo peptidu histidín-metionín (PHM) v množstve 10 až 100 µg, alfa-adrenergický blokátor a farmaceuticky prijateľné riedidlo.

Množstvo neuropeptidu je 10 až 60 µg, výhodne 30 µg. alfa-adrenergickým blokátorom je fentolamín v množstve 50 až 5000 µg alebo prazosin v množstve 5 až 1500 µg. Výhodne kompozícia obsahuje 2000 µg fentolamínu a 100 µg prazosinu.

Predmetom vynálezu je kompozícia, ktorá v 0,1 až 5 ml obsahuje 10 až 100 µg vazoaktívneho intestinálneho peptidu (VIP) a 50 až 5000 µg fentolamínu, výhodne 500 až 5000 µg fentolamínu.

Vyvolávanie erekcie pomocou VIP alebo PHM s kompozíciou podľa vynálezu je výhodné, pretože nevyvoláva priapizmus a páľčivú bolesť, spojenú s vyvolávaním erekcie pomocou papaverínu.

Intrakavernózna injekcia buď jedného hormónu, alebo súčasne oboch (VIP a PHM) v kombinácii s alfa-adrenergickým blokátorom je účinným nechirurgickým spôsobom vyvolávania erekcie u mužov trpiacich impotenciou, spôsobenou ťažkou aterosklerózou. Nedochoádza pri tom k

deštrukcii tkanív, ako je to u penisových implantátov, ktoré dosiaľ predstavujú jediný známy účinný prostriedok na liečenie impotencie aterosklerotického pôvodu.

Kompozícia podľa vynálezu sa preto používa na vyvolávanie erekcie u mužov trpiacich impotenciou, ktorá je v podstate len neurogénneho alebo psychogénneho pôvodu. Kompozícia podľa vynálezu obsahuje fyziologicky vhodnú zmes, ktorá obsahuje účinné množstvo PHM na vyvolávanie erekcie spolu so sexuálnou stimuláciou.

Výrazom "impotencia len neurogénneho alebo psychogénneho pôvodu" sa tu myslí impotencia, ktorá je v podstate len neurogénneho alebo psychogénneho alebo obojakého pôvodu. To znamená, že nie je zapríčinená anatomickými vadami, ktoré vylučujú dostatočnú erekciu pre vaginálnu penetráciu (napríklad chýbajúci penis alebo jeho podstatná časť) a nie je neliečiteľná v dôsledku žilného odtoku alebo je spôsobovaná ťažkou alebo neliečiteľnou aterosklerózou. Stanovenie, či dotyčný muž trpí impotenciou, ktorá je v podstate len neurogénneho alebo psychogénneho pôvodu, urobí ľahko skúsený odborník s použitím ľahko dostupných diagnostických postupov. Impotentný muž sa najprv podrobí telesnej prehliadke so zvláštnym zreteľom na patologické zmeny penisu a skrota, čím sa zistia prípadné anatomické vady, ktoré vylučujú možnosť erekcie dostatočnej pre vaginálnu penetráciu, potom pri neprítomnosti takejto anatomické vady sa pacient podrobí testom zisťujúcim žilný odtok alebo ťažkú alebo neliečiteľnú aterosklerózou.

Tieto testy zahŕňajú index penobrachiálneho krvného tlaku (PBPI), vyšetrenie artérií penisu podľa Dopplera a papaverínový test.

PBPI je systolický krvný tlak penisu delený systolickým krvným tlakom stanoveným v každej vetve. Tieto krvné tlaky možno stanoviť mnohými rôznymi štandardnými postupmi. Systolický krvný tlak penisu možno stanoviť pripevnením nafukovacej manžety okolo bázy voľnej časti penisu v ochabnutom stave, ktorá umožňuje aplikovať na predmet, ktorý manžeta obklopuje, rôzny tlak odčítateľný z kalibrovaného meradla, lokalizáciou penisových artérií Dopplerovým ultrazvukovým snímačom (napríklad 8 MHz snímačom, ako je Mini-Doplex 500™ dodávaný firmou Huntleigh Technology, Luton, Veľká Británia) a potom sa nafukovaním a vyfukovaním manžety stanoví tlak, pri ktorom sa znova objaví Dopplerova ozva. Tlak, pri ktorom sa Dopplerova ozva opäť objavuje, je systolický krvný tlak penisu. Krvný tlak penisu u mužov sa pokladá za normálny, ak je hodnota PBPI $> 0,80$.

Pokiaľ ide o Dopplerovo vyšetrenie, každá z dvoch kavernóznych artérií penisu sa hodnotí distálne, vzhľadom na vyššie uvedenú manžetu za použitia Dopplerovho snímača. Funkcia každej z týchto dvoch artérií sa hodnotí pomocou Dopplerovho snímača s použitím vlastnej škály 0, 1, 2 alebo 3, kde 0 znamená, že funkcia je tak nedostatočná, že artéria nemôže byť lokalizovaná a 3 znamená, že artéria je natoľko dobrá, že je možné zaznamenať maximálnu Dopplerovu ozvu.

Pri papaverínovom teste sa na bázu voľnej časti penisu umiestni a pripevní turniket a sediacemu pacientovi sa podá injekčne do kavernózneho telesa penisu 30 mg papaverínu v 1 ml fyziologicky vhodnej tekutiny, ako je fyziologický soľný roztok alebo pufrovaný fosfátový soľný roztok (osobám, u ktorých je podozrenie, že impotencia je z dôvodov suprasakrálnej nervovej lézie alebo psychogénnej dysfunkcie

sa podáva len 15 mg papaverínu, vzhľadom na veľký výskyt priapizmu vyvolaného u týchto prípadov papaverínom). Päť minút po injekcii sa turniket odstráni a s vyššie uvedeným postupom sa urobí ultrazvukové Dopplerovo vyšetrenie kavernóznych artérií penisu. Funkcia artérií sa pokladá za normálnu, ak obe sú hodnotené stupňom 3 uvedenej škály. Po Dopplerovom vyšetrení sa penis podrobí vibrácii pri asi 40 Hz, s amplitúdou asi 1,2 mm (vykonáva sa napríklad prístrojom VibrectorTM firmy Multicept, Gentofte, Dánsko) počas 5 až 10 minút a potom sa hodnotí erekatívna odpoveď. Erekatívna odpoveď je klasifikovaná ako plná stoporenosť, ak je uhol medzi penisom a nohami pri polohe v stojí $> 90^\circ$, polovičná stoporenosť, ak je tento uhol $> 45^\circ$, ale menší alebo rovný 90° a slabo zväčšený alebo bez reakcie, ak je uvedený uhol menší alebo rovný 45° .

Papaverín použitý vo vyššie opísanom papaverínovom teste, môže byť nahradený VIP (približne 50 μg) alebo na základe objavu podľa predložného vynálezu PHM (približne 50 μg).

Impotentní muži, ktorí nemajú anatomické vady vylučujúce dostatočnú erekciu pre vaginálnu penetráciu, ktorí majú PBPI $> 0,80$ a hodnoty 2 alebo 3 pri Dopplerovom ultrazvukovom vyšetrení oboch kavernóznych artérií penisu po vyššie opísanej injekcii papaverínu a ktorí majú odpoveď erekcie hodnotenú ako úplne stoporenú po papaverínovej injekcii a vyššie opísanej vibrácii, trpia impotenciou "v podstate len neurogénneho alebo psychogénneho pôvodu", ako je označovaná v predložnom opise. Tiež je možné, že ateroskleróza alebo žilný odtok prispievajú k tejto impotencii a ateroskleróza pravdepodobne prispieva, ak hodnotenie pri Dopplerovom vyšetrení jednej alebo oboch kavernóznych artérií po papaverínovej injekcii je menšie

ako 3; ale akékoľvek poruchy žilného odtoku alebo ateroskleróza u tejto impotencie nie sú neliečiteľné, a tým sa nejedná o "podstatný" faktor tejto impotencie a ateroskleróza, ak sa vyskytuje, nie je klasifikovaná ako "ťažká" (v zmysle tu používaného výrazu "ťažká ateroskleróza").

Impotencia, ktorá sa prejavuje sa ako vedľajší účinok liečiv, ako sú beta-blokátory, je v uvedenom vynáleze pokladaná za neurogénnu impotenciu. Podobne, impotencia následkom alkoholizmu alebo nadmerného požívania alkoholu je pre účely tohto vynálezu pokladaná za neurogénnu alebo psychogénnu impotenciu. Tak muž s diagnózou impotencie "v podstate len neurogénneho alebo psychogénneho pôvodu", v súlade s opisom podľa vynálezu a v ňom použitou touto frázou sa pokladá za pacienta trpiaceho impotenciou, ktorá je v podstate len neurogénna alebo psychogénna alebo súčasne neurogénna a psychogénna, a to aj v tom prípade, keď impotencia bola identifikovaná ako vedľajší účinok liečiva, alkoholizmu alebo nadmerného požívania alkoholu.

Výrazom označujúcim impotenciu "spôsobenú ťažkou aterosklerózou" sa tu myslí impotencia, ktorá je spôsobená prinajmenej čiastočne "ťažkou" aterosklerózou, ale nie je spojená s anatomickou vadou, ktorá by vylučovala erekciu dostatočnú pre vaginálnu penetráciu, nie je neliečiteľná v dôsledku žilného odtoku a hoci môže prispievať k neurogénnym alebo psychogénnym faktorom, nie je "v podstate len neurogénneho alebo psychogénneho pôvodu" v rozsahu tohto významu v predloženom vynáleze.

V tomto opise je "ťažká" ateroskleróza odlišovaná od "neliečiteľnej" aterosklerózy. U neliečiteľnej aterosklerózy sú artérie penisu tak veľmi blokované, že

farmakologické liečenie impotencie nebude účinné na vyvolanie erekcie dostatočnej pre vaginálnu penetráciu. Všeobecne muži s hodnotami PBPI menšími ako asi 0,60, s hodnotami 0 pri Dopplerovom vyšetrení u oboch kavernózných artérií penisu (po vyššie opísanom injekčnom podaní papaverínu) a s menej ako úplným stoporením po papaverínovej injekcii a vibrácii trpia impotenciou spôsobenou "neliečiteľnou" aterosklerózou.

Výraz v tomto opise označovaný ako impotencia spôsobená "neliečiteľným" žilným odtokom znamená, že toto poškodenie žilného odtoku sa nedá účinne farmakologicky liečiť, i keď táto vada žilného odtoku môže byť korigovaná chirurgicky. Metódy na zistenie, či impotencia je neliečiteľná v dôsledku žilného odtoku sú známe. Jednou z metód, ktoré zisťujú, či neliečiteľný žilný odtok je príčinou impotencie, je kavernózometria prípadne doplnená kavernózografiou. Viď príklad Delcour a spol., Radiology 161, 799 (1986), Porst a spol., J.Urol. 137, 1163 (1987), Lue a spol., J.Urol. 137, 829 (1987). Kavernózometria sa môže robiť ako pred, tak po intrakavernózne inekcii 60 mg papaverínu (v 1 ml fyziologického soľného roztoku) infúziou fyziologického soľného roztoku ihlou 19G zavedenou do corpus cavernosum a ihlou 21G zavedenou do druhého corpus cavernosum za merania interkorporálneho tlaku (zaznamenávaného zapisovačom). Meria sa rýchlosť infúzie, ktorá je potrebná na vyvolanie a udržanie erekcie. Ak je rýchlosť infúzie potrebná na udržanie erekcie väčšia ako 50 ml/min pred podaním papaverínu a väčšia ako 15 ml/min po podaní papaverínu, ide o neliečiteľný žilný odtok. Pokiaľ je možné dosiahnuť erekciu pri prietokoch, ktoré sú menšie ako asi 100 ml/min pred injekčným podaním papaverínu a menšie ako asi 50 ml/min po injekčnom podaní papaverínu je

prípadne možné pomocou kavernózografie lokalizovať žilné lézie súvisiace so žilným odtokom, potvrdiť tým diagnózu založenú na výsledku kavernózometrie a poskytnúť informácie pre možný chirurgický zákrok, korigujúci žilný odtok. Pri kavernózografii sa robí röntgen penisu pred a po intrakavernóznej injekcii 60 mg papaverínu (v 1 ml fyziologického soľného roztoku), za zavádzania infúzneho kontrastného roztoku do corpus cavernosum (napríklad ihlou 19G), pri prietoku, ktorý udrží erekciu počas röntgenovania. Známých je veľa kontrastných látok, ktoré sú vhodné a dostupné pre uvedený postup; obvykle ide o vodné roztoky jódovaných zlúčenín, ktoré poskytujú medzi asi 180 mg/ml a asi 360 mg/ml jódu. Príkladom je prípravok Omnipaque 240TM, čo je roztok iohexolu poskytujúci 240 mg/ml jódu, firmy Winthrop Pharmaceuticals, New York, New York,, USA a prípravok Iopamiro^R, čo je roztok iopamidolu poskytujúci 300 mg/ml jódu, firmy Astra Meditec, Soteborg, Švédsko. Pre každé röntgenové vyšetrenie sa obvykle použije 50 až 100 ml kontrastnej látky (t.j. pred alebo po injekcii papaverínu). Pri kavernózometrii a kavernózografii môže byť použitých namiesto 60 mg papaverínu (v 1 ml fyziologického roztoku) 30 mg papaverínu (v 1 ml fyziologického roztoku) za súčasnej stimulácie vibráciou.

Používaný výraz "intrakavernózna" injekcia označuje injekčné podanie do jedného corpus cavernosum penisu. Táto injekcia sa podáva ktorýmkoľvek bežným spôsobom, napr. s použitím podkožnej injekčnej striekačky a ihly alebo podobného zariadenia, ako je NovolinPenTM firmy Squibb-Novo, Inc. Princeton, New Jersey, USA, buď pacientom, ktorý si injekciu podá sám, alebo ďalšou osobou (ako je sexuálny partner alebo lekár), ktorá uskutoční dotyčnému mužovi injecktáž na vyvolanie erekcie.

Jednotlivá dávka, ktorá obsahuje účinné látky v dostatočnom množstve na vyvolanie erekcie sa podáva ako bolus do kavernózneho telesa. Výhodne sa použije tenká (napríklad 26G - 28G) a krátka podkožná ihla. Obvykle sa používa ihla 27G dĺžky 12 mm.

"VIP" znamená ľudský vazoaktívny intestinálny peptid známych 28 aminokyselín, karboxy-terminál amidovaný neuropeptid. "PHM" znamená N-terminál histidín C-terminálny metionínamid, známy 27 aminokyselinový, karboxy-terminál amidovaný ľudský neuropeptid. Viď Itoh a spol., Nature 304, 547 až 549 (1983). Údaje o hmotnosti VIP alebo PHM v prípravkoch sa skôr týkajú vlastného polypeptidu než hmotnosti kyslej adičnej soli polypeptidu v prípadoch, keď prípravky boli pripravené za použitia tejto soli polypeptidu.

Vo farmakológii je známych veľa zlúčenín pôsobiacich ako alfa-adrenergické blokátory a všetky tieto látky sú zahrnuté vo výraze "alfa-adrenergické blokátory", tak ako je použitý v tomto vynáleze. Viď napríklad Weiner, "Drugs that Inhibit Adrenergic Nerves and Block Adrenergic Receptors", v Goodman a Gilman, eds., "The Pharmacological Basis of Therapeutics", Mc Millan Publishing CO., New York, USA, 6. vyd. str. 179 (1980). Alfa-adrenergické blokátory zahŕňajú medzi inými fentolamín a prazosin. Preferovanými formami fentolamínu na použitie podľa vynálezu sú fentolamín hydrochlorid a fentolamín mezylát. Preferovanou formou prazosinu na použitie v postupe podľa vynálezu je prazosin chlorid. Pokiaľ nie je uvedené inak, údaje v opise, ktoré sa týkajú hmotnosti alfa-blokátorov v kompozíciách sú údaje o hmotnosti týchto blokátorov, vzťahnutej na ich formu chloridovej soli.

"Fyziologicky vhodnou zmesou" sa v opise tohto vynálezu myslí vodný roztok, fyziologicky prijateľný na intrakavernózne injekčné podanie do penisu. Okrem vody, VIP alebo PHM (alebo obidvoch) a prípadne aj alfa-adrenergického blokátora (blokátorov) môžu tieto zmesi obsahovať fyziologicky vhodné pufrý, soli, konzervačné činidlá a podobne, vo fyziologicky vhodných koncentráciách. Tieto fyziologicky vhodné prípravky sa výhodne podávajú v sterilnej dobe v čase sterilného podania intrakavernózneho injekcie. Medzi fyziologicky vhodné prípravky na použitie podľa tohto vynálezu patrí fyziologický soľný roztok alebo soľný roztok pufrovaný fosfátom, v ktorom sa VIP alebo PHM alebo obidva (prípadne vo forme netoxickej soli-soli), prípadne aj alfa-adrenergický blokátor (tiež prípadne vo forme netoxickej soli) rozpustia. Fyziologicky vhodná kompozícia podľa vynálezu môže tiež obsahovať nedráždivé konzervačné látky, ako je napríklad benzalkoniumchlorid v koncentrácii 0,05 % hmot./obj. až 0,2 % hmot./obj. Ako bude odborníkovi zrejmé, existuje množstvo netoxických solí VIP, PHM a alfa-adrenergických blokátorov, ktoré možno použiť vo fyziologicky vhodnej kompozícii pri využití postupu podľa predloženého vynálezu, a ktoré medzi inými zahŕňajú chlorid, bromid, octan, sulfát a mezylát.

V predložennom opise použitý výraz "obsahujúci nevyhnutne" znamená v súvislosti so substanciou, ktorá je súčasťou kompozície, že táto substancia je jedinou v tejto kompozícii, ktorá je farmakologicky účinná na vyvolanie erekcie, ale že táto kompozícia môže obsahovať ďalšie látky, ako je voda, pufrý, soli, konzervačné látky a podobne, ktoré však nie sú farmakologicky účinné na vyvolanie erekcie.

Odborníkom budú postupy prípravy kompozícií na použitie pri postupoch podľa vynálezu zrejmé. Sterilná farmakologicky účinná substancia (VIP alebo PHM, alfa-adrenergický blokátor) sa jednoducho rozpustí na požadovanú koncentráciu v sterilnom vodnom roztoku, ktorý obsahuje ďalšie látky tejto kompozície. Peptid alebo peptidy a prípadne alfa-adrenergický blokátor možno kombinovať s vodným roztokom pre vytvorenie kompozície bezprostredne pred jeho podaním alebo v ktoromkoľvek požadovanom čase pred jeho podaním. Avšak vzhľadom na nestálosť fentolamínu v roztoku, by mali byť kompozície, ktoré fentolamín obsahujú, pripravené pridaním fentolamínu (alebo jeho soli) bezprostredne pred podaním tejto kompozície. Ak sa kompozícia vyrába viac ako niekoľko hodín pred časom aplikácie, je žiadúce, aby obsahovala konzervačnú prísadu, ako je benzalkoniová soľ, krezol alebo podobná látka známa z odboru a je výhodné udržiavať kompozíciu pri teplote medzi asi 0 °C a 5 °C až do času použitia.

Je žiadúce, aby jedna dávka kompozície použitej v metóde podľa predloženého vynálezu mala objem medzi asi 0,1 ml a asi 5 ml, výhodne asi 1 ml. Z toho vyplýva, že koncentrácia peptidu (peptidov) a blokátora (pokiaľ je v kompozícii prítomný) je požadovaná taká, aby jednotlivá dávka obsahovala toto zamýšľané množstvo peptidu (peptidov) a blokátora (pokiaľ je prítomný) v tejto jednotlivovej dávke 0,1 ml až asi 5 ml. Ako je uvedené vyššie, erekcia sa vyvoláva jednotlivou dávkou kompozície podľa vynálezu.

Sexuálna stimulácia ako časť postupu podľa vynálezu, je akákoľvek forma sexuálnej stimulácie, ktorá by mohla vyvolať erekciu u normálneho muža, ktorý netrpí nedostatočnou erektivitou. Sexuálna stimulácia môže byť takého druhu, ktorý sa prejavuje počas sexuálneho styku

medzi mužom, ktorého erekcia má byť indukovaná postupom podľa vynálezu a ďalšou osobou, ktorá môže byť mimo sexuálnej stimulácie ďalšou osobou. Príklady metód sexuálnej stimulácie zahŕňajú buď samotné dotýkanie alebo kombináciu dotýkania a erotickej manipulácie s erogénnymi zónami genitálnych orgánov alebo ďalšími erogénnymi časťami tela, vizuálnu stimuláciu pornografickým filmom alebo inou formou sexuálne stimulujúceho predvedenia alebo znázornenia, alebo poskytnutie vibračnej stimulácie penisu v rozmedzí 30 Hz až 100 Hz s amplitúdou 1 mm až 5 mm, čo možno uskutočniť napríklad umiestnením penisu do vibračného aparátu, akým je systém Vibrector (Multicept, Gentofte, Dánsko). Pri vyvolávaní erekcie u impotentných mužov lekárom, napríklad u pacientov, ktorí trpia psychogénnou impotenciou, je preferovaná metóda sexuálnej stimulácie zahŕňajúcej vizuálnu stimuláciu, napríklad pornografický film, súčasne s vibračnou stimuláciou penisu s použitím systému Vibrector, s hodnotami frekvencie nastavenými medzi asi 30 Hz až 60 Hz (obvykle 50 Hz) a amplitúdou medzi 1 mm až 2,5 mm (obvykle asi 2,2 mm).

Sexuálna stimulácia môže začať pred alebo po intrakavernózne injekcii podľa spôsobu podľa vynálezu. Ak stimulácia začína po vyššie uvedenej injekcii, je výhodné ju začať až po 5 až 10 minútach, aby sa zistilo, že dochádza k významnému prekrytiu farmakologických účinkov neuropeptidu (peptidov) a alfa-adrenergického blokátora (blokátorov) (pokiaľ sú prítomné) v kompozícii podľa vynálezu podanej injekciou a stimulačných účinkov sexuálnej stimulácie. Aj keď stimulácia začína pred alebo po injekčnom podaní je výhodné v nej pokračovať najmenej do toho času, kým nedôjde k erekcii dostatočnej pre vaginálnu penetráciu.

Pri uskutočňovaní metód podľa predloženého vynálezu je výhodné, aby bol penis počas 1 min. až 15 min. (výhodne 5 až 10 minút) stiahnutý blízko svojej bázy a medzi uvedenou bázou a miestom injeckáže do corpus cavernosum tak, aby sa obmedzili straty injektovanej kvapaliny z corpus cavernosum predtým, než tieto látky v tekutine schopné vyvolať erekciu, budú schopné vyvolať túto erekciu. Toto stiahnutie môže byť uskutočnené akýmikoľvek spôsobmi známymi v odbore, ako je turniket, manžeta, gumová bandáž alebo podobne, dokonca ručne, tak, aby sa spomalilo uvoľnenie uvoľnenie injektovanej kvapaliny a farmakologicky účinnej substancie (í) do hlavného obehu. Predpokladá sa, že kompozície podľa vynálezu a aj postup uskutočnenia budú použité pod lekárske dozorom.

Dávky VIP, PHM a alfa-adrenergických blokátorov, pokiaľ sú prítomné, najvhodnejšie na vyvolanie erekcie dostatočnej pre vaginálnu penetráciu u mužov, ktorí trpia impotenciou, budú trochu kolísat' v závislosti od dysfunkcie (dysfunkcií), ktoré je základom impotencie, od veku, všeobecných kondičných podmienok, stavu kardiovaskulárneho systému muža a aj od toho, či muž je ošetrovaný liečivami, ako sú beta-blokátory, ktoré môžu zhoršovať dostatočnú erektilitu. Skúsený lekár bude schopný stanoviť pre každý prípad vhodnú dávku VIP alebo PHM a vhodnú dávku alfa-adrenergického blokátora, pokiaľ je ho treba podávať spolu s VIP alebo PHM na vyvolanie erekcie u mužov postupom podľa vynálezu.

Dávka PHM v rozmedzí medzi asi 10 až 15 μg a asi 45 až 50 μg , najvýhodnejšie asi 30 μg , je najlepšia na vyvolanie erekcie u mužov trpiacich impotenciou, ktorá je v podstate len neurogénneho alebo psychogénneho pôvodu. Na jednej strane, skutočne všetci muži trpiaci týmto druhom

impotencie dosiahnu dostatočnú erekciu pre penetráciu vagíny za použitia intrakavernózneho inžekcie v dávke 30 µg vo fyziologicky prijateľnom riedidle v spojení so sexuálnou stimuláciou, a mnohí z nich dosiahnu erekciu už pri nízkej dávke 10 µg. Na druhej strane sa nejaví byt' žiadnou výhodou podávanie viac ako 60 µg.

Neočakávané sa zistilo, že pri rovnakých dávkach má PHM trocha pretrahovanejši farmakologický účinok ako VIP. Z tohto sa dá predpokladať, že PHM možno použiť v nižších dávkach ako VIP s dosiahnutím rovnakých účinkov ako s VIP, a následkom toho veľkosť vedľajších účinkov (hypotenzia, zvýšený pulz, očervenenie tváre a trupu) často pozorovaných pri vyšších dávkach (väčšie ako asi 40 µg) VIP, ktoré sa používajú na vyvolanie erekcie, sa dá znížiť, ak sa namiesto VIP použije PHM v nižších dávkach.

Ako výhodný sa ukázal objem asi 1 ml.

Výhodnou kompozíciou na uskutočnenie postupu podľa vynálezu za účelom vzniku erekcie u mužov trpiacich impotenciou, ktorá je v podstate len neurogénneho alebo psychogénneho pôvodu, je roztok PHM s koncentráciou 30 µg/ml vo fyziologickom soľnom roztoku s tým, že PHM je jedinou substanciou v tomto roztoku, ktorá je farmakologicky účinná pri vyvolávaní erekcie. Výhodne sa podáva 1 ml tejto výhodnej kompozície ako bolus inžekčným podaním do corpus cavernosum, pričom je penis vo svojej báze stiahnutý turniketom. Asi 5 až 10 minút po inžekcii sa turniket uvoľní a začne sa so sexuálnou stimuláciou, pokiaľ sa s ňou nezačalo už pred stiahnutím turniketu. Erekcia postačujúca pre penetráciu vagíny sa potom obvykle dosiahne počas 5 minút. Priapizmus sa neobjavuje.

VIP, PHM alebo zmesi VIP a PHM samotné nie sú účinné na vyvolanie erekcie u mužov trpiacich impotenciou, ktorej

príčinou je ťažká ateroskleróza. Avšak v spojení so sexuálnou stimuláciou je podanie intrakavernózneho injekcie jedného z neuropeptidov (alebo zmesi oboch) spolu s alfa-adrenergickým blokátorom účinné na vyvolanie erekcie dostatočnej pre vaginálnu penetráciu u mužov trpiacich impotenciou, ktorá je ťažkého aterosklerotického pôvodu.

Na vyvolanie erekcie postupom podľa vynálezu u mužov trpiacich impotenciou, ktorá je ťažkého aterosklerotického pôvodu, sa používajú v podstate rovnaké kroky v súlade s vynálezom, ktoré sa používajú na vyvolanie erekcie za použitia PHM u mužov trpiacich impotenciou, ktorá je len neurogénneho alebo psychogénneho pôvodu. Podáva sa 0,1 ml až 5 ml, výhodne asi 1 ml, fyziologicky vhodnej kompozície obsahujúcej buď VIP, alebo PHM alebo ich zmes a alfa-adrenergický blokátor, ako bolus intrakavernóznou injekciou počas alebo pred začatím sexuálnej stimulácie a výhodne tak, že penis je po injekcii stiahnutý pri svojej báze asi 1 až 15 minút, výhodne asi 5 až 10 minút.

V kompozíciách podľa vynálezu na použitie v metódach podľa vynálezu na vyvolanie erekcie u mužov trpiacich impotenciou, ktorej príčinou je ťažká ateroskleróza, budú VIP a PHM spolu obsiahnuté v takej koncentrácii, aby pri intrakavernózneho injekcii vopred stanoveného objemu kompozície bolo na vyvolanie erekcie podaných asi 10 μg až asi 100 μg , výhodnejšie 20 μg až 70 μg neuropeptidu na obmedzenie vedľajších účinkov. Pri použití VIP v tejto kompozícii je výhodné, aby bolo podaných menej ako asi 60 μg VIP. Vo väčšine prípadov sa zistilo, že 30 μg VIP alebo PHM (spolu s alfa-adrenergickým blokátorom) je dostatočné množstvo na vyvolanie erekcie dostatočnej pre vaginálnu penetráciu u mužov trpiacich impotenciou, ktorá je ťažkého aterosklerotického pôvodu. Kompozície podľa vynálezu, ktoré

sa obvykle aplikujú v dávke 1 ml pomocou intrakavernózneho inžekcie mužom trpiacim impotenciou, ktorá je aterosklerotického pôvodu, obsahujú medzi 10 µg/ml až 100 µg/ml, výhodne asi 30 µg/ml VIP alebo PHM (alebo spolu VIP aj PHM) spoločne s alfa-adrenergickým blokátorom vo fyziologickom soľnom roztoku.

Koncentrácia alfa-adrenergického blokátora v tejto kompozícii bude závisieť od stupňa aterosklerózy, účinnosti blokátora a objemu kompozície, ktorá má byť podaná na vyvolanie erekcie. Pri použití fentolamínu má byť jeho koncentrácia upravená tak, aby bola medzi 50 µg a 5000 µg (výhodne asi 2000 µg) na vyvolanie erekcie pri podaní. Pri použití prazosínu by mala byť koncentrácia upravená tak, aby bola medzi 5 µg a 1500 µg (obvykle asi 100 µg) pri podaní. Odborníci ľahko stanovujú z relatívnych účinkov alfa-adrenergických blokátorov pri redukcii hypertenzie požadované dávky fentolamínu a prazosínu, pokiaľ sa tieto dve látky použijú v kombinácii v kompozícii podľa vynálezu a dávky akýchkoľvek ďalších alfa-adrenergických blokátorov (samotných alebo v kombinácii s ďalšími) nutných na vyvolanie erekcie postupom podľa vynálezu u mužov trpiacich impotenciou, ktorá je ťažkého aterosklerotického pôvodu. Samozrejme z týchto známych skutočností možno koncentrácie v kompozícii podľa vynálezu ľahko stanoviť.

U troch kombinácií VIP s fentolamínom sa zistila účinnosť pri vyvolávaní erekcií u mužov trpiacich impotenciou, ktorá je ťažkého aterosklerotického pôvodu: 30 µg VIP s 500 µg fentolamínu, 30 µg VIP s 1000 µg fentolamínu a 30 µg VIP s 2000 µg fentolamínu.

Podobne sa zistilo, že tri kombinácie VIP s prazosínom, ako aj tri kombinácie PHM s fentolamínom a tri

kombinácie PHM s prazosinom sú účinné a vyvolávajú erekciu u cicavcov trpiacich impotenciou, ktorá je zapríčinená aterosklerózou. Tieto tri kombinácie sú:

30 μg VIP s 50 μg prazosinu, 30 μg VIP so 100 μg prazosinu a 30 μg VIP so 150 μg prazosinu,

50 μg PHM s 500 μg fentolamínu, 50 μg PHM s 1000 μg fentolamínu a 50 μg PHM s 2000 μg fentolamínu,

50 μg PHM s 50 μg prazosinu, 50 μg PHM so 100 μg prazosinu a 50 μg VIP so 150 μg prazosinu.

Všetky objemy a objemovo závislé koncentrácie, ktoré sú tu uvádzané, sú pri 25 °C.

Aj keď vynález je dostatočne konkrétne opísaný, budú pre odborníkov zrejmé ďalšie variácie a modifikácie v duchu tohto vynálezu, ako je opísaný a nárokovaný. Tieto variácie a modifikácie spadajú do rozsahu tohto vynálezu.

Príklady uskutočnenia vynálezu

52 impotentných mužov vo veku 55 rokov je ošetrovaných zmesou VIP a fentolamínu. Stredná dĺžka doby ošetrovania je šesť mesiacov. Pre vyhodnotenie sa používa neinvázna Dopplerova skúška a diagnostické intrakavernózne vstrekovanie 30 až 60 mg papaverínu. Uskutočňujú sa neurofyziologické hodnotenia, kavernózaometria, kavernózografia alebo elektromyografia kavernóza.

Intrakavernózna injekčná terapia je doporučená pre všetkých mužov, ktorí majú organické ťažkosti s erekciou. Z

klinických skúšok boli vylúčení jedinci so samotným žilným odtokom alebo so silnou artériogénnou nedostatočnosťou. Muži s psychogénnymi ťažkosťami s erekciou boli zahrnutí do skúšky, pokiaľ boli ochotní dostatočne dlho podstupovať skúšku. Z celkového počtu 52 mužov, 29 už predtým užívalo papaverín alebo papaverín a fentolamín.

So zreteľom na príčinu impotencie boli muži rozdelení do týchto skupín: 3 muži: psychogénna príčina, 3 muži: psychogénne-artériogénna príčina, 25 mužov: artériogénna príčina, 4 muži: artériogénne-neurogénna príčina, 5 mužov: neurogénna príčina, 2 muži: žilný odtok a neurogénna príčina a 9 mužov: po operácii žilného odtoku.

Každý muž, ktorý sa podrobil klinickej skúške, bol poučený lekárom v troch prípadoch, keď si sám podal injekciu pod dohľadom. Muži ako injekciu používajú 12,7 mm ihlu číslo 27 pichnutú do bočnej časti telesa 2 cm od koruny žalúdku.

Celkom podaných 1380 injekcií a počet na muža je 5 až 245. Všetci muži sú ošetrovaní 30 μ g VIP a 0,5 až 2,0 mg fentolamínu rozpusteného v 1 ml soľanky. Počiatočná dávka závisí od typu diagnostikovanej impotencie. Muži s psychogénnou alebo neurogénnou etiológiou a s normálnym penobrachiálnym krvným tlakom (PBPI) sú ošetrovaní najnižšou dávkou 30 μ g VIP a 0,5 mg fentolamínu. Muži s vaskulogénickou impotenciou s penobrachiálnym krvným tlakom (PBPI) pod 0,75 a s výrazne zníženým tokom kavarnóznymi artériami podľa Dopplerovho ultrazvukového vyšetrenia sa ošetrojú 30 μ g VIP a najvyššou dávkou 2 mg fentolamínu. Ostatní muži sa ošetrojú 30 μ g VIP a 1 mg fentolamínu.

Dávky sa upravujú podľa hodnotenia dosiahnutého výsledku, zaznamenávajú sa vedľajšie účinky a penilná palpitácia pre stanovenie výskytu doštičiek a modulov. Muži

zaznamenávajú veľkosť dávky použitej drogy, trvanie erekcie a vedľajšie účinky, ako sú hematómy, bolesť, nedostatočná erekcia a priapizmus.

Výsledky skúšok v prípade uvedených 52 mužov, ošetrovaných systémom VIP/fentolamín, sú uvedené v tabuľke I. U všetkých ošetrovaných mužov sa dosiahol úspech a 43 mužov pokračovalo v ošetrovaní systémom VIP/fentolamín. Z ošetrovaných mužov 14 dostávalo dávku 30-0,5, 22 dávku 30-1 a 16 dávku 30-2. Ošetrovanie prerušilo 9 mužov (v prípade jedného pre silnú atériosklerózu klesala účinnosť drogy a mal implantovanú penilnú endoprotézu, 5 nebolo schopných si injekciu vstreknúť, jeden muž bol psychogénny a vykazoval papiláciu a potenie a jeden zomrel, avšak nie v dôsledku skúšanej terapie).

Nikdy nebola zistená bolesť pri vstreknutí, ani po ňom. V prípade všetkých mužov došlo po vstreknutí k stoporeniu a k dostatočnému stvrdnutiu pre penetráciu po sexuálnej stimulácii. Stredná doba stvrdnutia bola 60 minút (30 až 240 minút). Po ejakulácii prebehla normálna reakcia. Muži si nemali vstrekovat' injekciu viac ako raz týždenne, ale 5 mužov užívalo injekcie až trikrát do týždňa bez vedľajších účinkov.

U žiadneho z mužov sa nevyvinul priapizmus alebo fibróza (vytvorenie fibrotického stvrdnutia penilného tkaniva) alebo iné závažné komplikácie, ktoré boli pozorované pri ošetrovaní papaverínom. V prípade 20 mužov sa po vstreknutí v laboratóriu a neskôr doma pozorovalo mierne očervenenie tváre. Po vstreknutí v laboratóriu neboli pozorované zmeny tlaku krvi alebo pulzu.

Muži opisujú erekciu pri použití VIP a fentolamínu ako oveľa prirodzenejšiu než pri použití papaverínu alebo papaverínu a fentolamínu a všetky uvádzané prednosti

použitia VIP a fentolamínu alebo papaverínu alebo papaverínu a fentolamínu.

Tabuľka I

Príčina	Počet	Ošetrovanie		
	celkom	30/0,5	30/1	30/2
psychogénna	3	3		
psychogénne/neurogénna	3		3	
artériogénna (diabetes u 2)	25	4	16	5
artériogénne/neurogénna (diabetes u 3 a radikálna cystektómia u 1)	4			4
neurogénna (rozptýlená skleróza u 1, diabetes u 3 a extirpácia rekta z dôvodov rakoviny u 1)	5	4	1	
žilný odtok/psychogénna	2			2
žilný odtok/neurogénna	1			1
po chirurgii žilného odto- ku (psychogénna u 2 a artériogénna u 2)	9	3	2	4

Priemyselná využiteľnosť

Kompozícia na báze neuropeptidu zo súboru, ktorý zahŕňa vazoaktívny intestinálny peptid a peptid histidín-metionín, alfa-adrenergického blokátora a farmakologicky vhodného riedidla na vyvolanie erekcie u mužov trpiacich impotenciou, ktorá je spôsobená ťažkou aterosklerózou,

pričom nedochádza k deštrukcii tkanív ako v prípade penisového implantátu, doposiaľ jediného známeho účinného prostriedku na liečenie impotencie aterosklerotického pôvodu.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Kompozícia fyziologicky prijateľná pre mužov na vyvolanie erekcie intrakavernóznou injekciou, v y z n a -
č u j ú c a s a t ý m , že v 0,1 až 5 ml obsahuje
neuropeptid vybraný zo skupiny vazoaktívneho intestinálneho
peptidu (~~VIP~~) alebo peptidu histidín-metionín (~~PHM~~) v
množstve 10 až 100 µg, alfa-adrenergický blokátor a
farmaceuticky vhodné riedidlo.

2. Kompozícia podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a
t ý m , že množstvo neuropeptidu je 10 až 60 µg.

3. Kompozícia podľa nároku 1, v y z n a č u j ú c a s a
t ý m , že množstvo neuropeptidu je 30 µg.

4. Kompozícia podľa ktoréhokolvek z predchádzajúcich
nárokov, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že alfa-
adrenergickým blokátorom je fentolamín v množstve 50 až
5000 µg alebo prazosin v množstve 5 až 1500 µg.

5. Kompozícia podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c a s a
t ý m , že množstvo fentolamínu je 2000 µg a množstvo
prazosinu 100 µg.

6. Kompozícia podľa aspoň jedného z predchádzajúcich
nárokov, v y z n a č u j ú c a s a t ý m , že v 0,1 až 5
ml obsahuje 10 až 100 µg vazoaktívneho intestinálneho
peptidu (~~VIP~~) a 50 až 5000 µg fentolamínu, ~~výhodne 500 až~~
~~5000 µg fentolamínu.~~

7. Kompozícia podľa nároku 6, v y z n a č u j ú c a s a
t ý m , že obsahuje 500 až 5000 μg fentolamínu.