(19) **Bundesrepublik Deutschland**
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 695 34 693 T2** 2006.08.31

(12) # Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 978 282 B1**
(21) Deutsches Aktenzeichen: **695 34 693.8**
(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 121 684.7**
(96) Europäischer Anmeldetag: **21.04.1995**
(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **09.02.2000**
(97) Veröffentlichungstag der Patenterteilung beim EPA: **14.12.2005**
(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **31.08.2006**

(51) Int Cl.[8]: ***A61K 31/485*** (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61P 15/10 (2006.01)

(30) Unionspriorität:
231250 **22.04.1994** **US**

(84) Benannte Vertragsstaaten:
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, NL, PT, SE

(73) Patentinhaber:
Pentech Pharmaceuticals, Inc., Wheeling, Ill., US; Queen's University at Kingston, Kingston, Ontario, CA

(74) Vertreter:
Dr. Volker Vossius, Corinna Vossius, Tilman Vossius, Dr. Georg Schnappauf, 81679 München

(72) Erfinder:
El-Rashidy, Ragab, Deerfield, US; Heaton, Jeremy P.W., Gananoque, Ontario K7G 2V5, CA; Morales, Alvaro, Kingston, Ontario K7M 6R4, CA; Adams, Michael A., Kingston, Ontario K7M 7T8, CA

(54) Bezeichnung: **Sublinguale Zusammensetzung enthaltend Apomorphine zur Diagnose der funktionellen Impotenz**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die Erfindung betrifft die Verwendung von Apomorphin-enthaltenden Zusammensetzungen zur Diagnose von funktioneller Impotenz von männlichen Patienten.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Eine gewöhnliche Erektion findet als Ergebnis eines koordinierten vaskulären Ereignisses im Penis statt. Dieses wird gewöhnlich neural ausgelöst und besteht aus einer Gefäßerweiterung und Relaxation der glatten Muskulatur im Penis und in den ihn versorgenden arteriellen Gefäßen. Arterieller Zufluss bewirkt eine Vergrößerung der Substanz der Corpora cavernosa. Venöser Ausfluss wird durch diese Vergrößerung verhindert, wobei die Aufrechterhaltung eines hohen Blutdrucks im Penis ermöglicht wird, ausreichend, um Steifheit zu verursachen. Muskeln im Perineum unterstützen ebenfalls den Aufbau und das Aufrechterhalten der Penis-Steifheit. Eine Erektion kann zentral im Nervensystem durch sexuelle Gedanken oder Phantasien ausgelöst werden und wird gewöhnlich lokal durch Reflexmechanismen verstärkt. Der Erektionsmechanismus ist bei der Frau für die Klitoris im Wesentlichen ähnlich.

[0003] Impotenz oder erektile Dysfunktion beim Mann wird als die Unfähigkeit definiert, eine zum Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion zu erreichen und aufrecht zu erhalten. Impotenz in einem gegebenen Fall kann von psychologischen Störungen (psychogen), von physiologischen Anomalien im Allgemeinen (organisch), von neurologischen Störungen (neurogen), hormonellen Defiziten (endokrin) oder von einer Kombination der vorstehenden herrühren.

[0004] Diese Beschreibungen sind allerdings nicht exakt. Gegenwärtig existiert kein standardisiertes Diagnose- oder Behandlungsverfahren. Wie hierin verwendet, wird psychisch bedingte Impotenz als funktionelle Impotenz ohne eine offensichtliche überwiegende organische Ursache definiert. Sie kann als die Fähigkeit gekennzeichnet werden, eine Erektion als Antwort auf einige bestimmte Reize (z.B. Masturbation, spontan nächtlich, spontan am frühen Morgen, erotische Videofilme, usw.), aber nicht auf andere (z.B. Aufmerksamkeit des Partners oder Ehegatten) zu haben.

[0005] Es wurden verschiedene Verfahren zur Behandlung für Impotenz vorgeschlagen, einschließlich externer Vorrichtungen, z.B. Abschnürbinden (vgl. die US-PS 2,818,855). Zusätzlich wurden einige Zeit lang Penis-Implantate wie z.B. gelenkig verbundene oder feste Stangen und aufblasbare, federbetriebene oder hydraulische Modelle verwendet. Die Verabreichung von erektionsbewirkenden und -steigernden Arzneistoffen ist in der US-PS 4,127,118, LaTorre, beschrieben. Dieses Patent beschreibt ein Verfahren zur Behandlung von männlicher Impotenz durch Injektion in den Penis eines geeigneten Vasodilatators, insbesondere eines adrenergen Blockers oder eines Relaxanz der glatten Muskulatur, um eine Erektion zu bewirken und zu steigern. Die US-PS 4,801,587, Voss et al., beschrieb kürzlich die Anwendung einer Salbe zur Linderung von Impotenz. Die Salbe besteht aus den Vasodilatatoren Papaverin, Hydralazin, Natriumnitroprussid, Phenoxybenzamin oder Phentolamin und einem Träger, um die Absorption des Primärwirkstoffs durch die Haut zu unterstützen. Die US-PS 5,256,652, El-Rashidy, beschreibt die Verwendung einer wässrigen lokalen Zusammensetzung eines Vasodilatators wie Papaverin zusammen mit Hydroxypropyl-β-cyclodextrin.

[0006] Kürzlich wurde die Wirkung von Apomorphin auf die Anschwellung des Penis bei unter psychogener Impotenz leidenden männlichen Patienten untersucht. Diese Studien zeigen, dass, während Apomorphin in der Tat eine Erektion bei einem psychogenen männlichen Patienten auslösen kann, die zum Erreichen einer signifikanten erektilen Reaktion benötigte Apomorphin-Dosis gewöhnlich von Übelkeit oder anderen ernsten unerwünschten Nebenwirkungen wie Bluthochdruck, Hitzewallungen und Schweißsekretion begleitet ist. Allerdings sind die spezifischen Mechanismen, durch die Apomorphin wirkt, und eine erektile Reaktion in einem menschlichen Patienten bewirkt, noch nicht vollständig verstanden.

[0007] Vielmehr hat es sich gezeigt, dass Apomorphin eine sehr geringe orale Bioverfügbarkeit aufweist, vgl. z.B. Baldessarini et al., in Gessa et al., Hrsg., Apomorphine and Other Dopaminomimetics, Basic Pharmacology, Bd. 1, Raven Press, N.Y. (1981), Seiten 219-228, und Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 8. Auflage, 1990, Seite 57.

[0008] Eine Verwendung von Apomorphin im Bereich von 0,5 bis 0,75 mg, subkutan verabreicht für diagnostische Zwecke, ist in Segraves et al.: Effect of Apomorphine on Penile Tumescence in Men with Psychogenic

Impotence, The Journal of Urology, 145, 1991, 1174-1175, beschrieben. Jedoch erfuhren 10 von 12 Patienten schwere Übelkeit oder andere Nebenwirkungen, wenn sie mit Apomorphin behandelt wurden.

[0009] Eine ausführliche Übersicht über die Verwendung von Apomorphin zur Behandlung von verschiedenen Erkrankungen findet sich in S. Lal: Apomorphine in the Evaluation of Dopaminergic Function in Men, Prog. Neuro-Psychopharmacol. & Biol. Psychiat., 12, 1988, 117-164. Lediglich die subkutane Verabreichung von Apomorphin zur Behandlung von männlicher Impotenz ist beschrieben.

[0010] Eine sublinguale Verabreichung mit hohen Apomorphindosen, die im Bereich von 20-60 mg lagen, bei der Behandlung von Parkinson-Krankheit ist in Durif et al.: Administration de l'apomorphine par voie sublinguale dans le traitement des fluctuations motrice de la maladie de Parkinson, Rev. Neurol. (Paris), 148, 1992, 610-614, beschrieben. Es wurde beschrieben, dass die geringste wirksame Dosis 20 mg aufgrund der geringen Verfügbarkeit von Apomorphin, wenn es als sublinguale Zusammensetzung verabreicht wird, betrug.

[0011] Eine Untersuchung, in der Apomorphin an gesunde Freiwillige subkutan verabreicht wurde, um die Wirkung von Apomorphin gegenüber Yohimbin zu vergleichen, ist in Danjou et al.: Assessment of Erectogenic Properties of Apomorphine and Yohimbine in Man, Br. J. Cl. Pharmac., 26, 1988, 733-739, beschrieben.

[0012] Die EP 0 579 435 beschreibt allgemein Vorteile der Kombination von Cyclodextrinen mit aktiven Arzneimitteln und u.a. Apomorphin. Die US-PS 4,727,064 beschreibt auch die Verwendung von Cyclodextrinen und deren Einfluss auf die Solubilität von verschiedenen Arzneimitteln, einschließlich Apomorphin.

[0013] Die Beziehung zwischen Plasmakonzentration und klinischer Wirksamkeit nach einer sublingualen Einzeldosis an Apomorphin bei Parkinson-Krankheit ist in Durif et al., Eur. J. Clin. Pharmacol., 41, 1991, 493-494, beschrieben.

[0014] Daher wird weiter nach einer wirkungsvollen Behandlung funktioneller Impotenz bei männlichen Patienten sowie nach diagnostischen Verfahren zur Identifizierung solcher Patienten geforscht. Es wurde jetzt festgestellt, dass sublinguale Zufuhrsysteme von Apomorphin ein praktisches diagnostisches "Fenster" bereitstellen können, während die Wahrscheinlichkeit unerwünschter Nebenwirkungen verringert wird. Daher betrifft die Erfindung den in Anspruch 1 definierten Gegenstand. Die Ansprüche 2 bis 9 betreffen bevorzugte Ausführungsformen.

[0015] Es wurde festgestellt, dass für eine optimale erektile Reaktion die Apomorphin-Gleichgewichtsspiegel im zirkulierenden Serum und Mittelhirngewebe innerhalb eines relativ eng definierten Bereichs gehalten werden müssen.

[0016] Es wurde festgestellt, dass sublinguale Apomorphin-Dosierungsformen, mit 3 bis 5 mg Apomorphin, und ein Auflösen in Wasser innerhalb eines Zeitraums von mindestens etwa 2 Minuten, aber weniger als etwa 10 Minuten, vorzugsweise 3 Minuten bis 5 Minuten, bei männlichen Patienten, die an psychogener erektiler Dysfunktion leiden, zum Auslösen und Aufrechterhalten einer zum Geschlechtsverkehr (d.h. zur Penetration der Vagina) ausreichenden Erektion ohne Übelkeit oder andere unerwünschte Nebenwirkungen wirksam sind. Das Apomorphin wird sublingual verabreicht, vorzugsweise 15 bis 20 Minuten vor der sexuellen Aktivität, derart, dass während der Dauer einer sexuellen Aktivität vorbestimmte Apomorphin-Spiegel im zirkulierenden Serum und Mittelhirngewebe aufrecht erhalten werden.

[0017] Die vorstehenden sublingualen Apomorphin-Dosierungsformen sind zum Screening von Patienten geeignet, die über erektile Dysfunktion klagen, um Patienten mit psychogener Ätiologie zu identifizieren.

Kurze Beschreibung der Zeichnungen

[0018] In den Zeichnungen

[0019] ist **Fig. 1** eine graphische Darstellung der mittleren erektilen Funktion, ausgedrückt als RIGISCAN™-Beobachtungswert, als Funktion der Apomorphin-Dosis;

[0020] ist **Fig. 2** ein Balkendiagramm, das die erfolgreiche erektile Funktion in Prozent für ein Placebo, eine Apomorphin-Dosis von 3 mg und eine Apomorphin-Dosis von 4 mg unter erotischen und neutralen Bedingungen zeigt; und

[0021] ist Fig. 3 ein Balkendiagramm, das einen weiteren Vergleich der in der Pilotstudie #4 festgestellten erektilen Funktion in RIGISCAN™-Beobachtungswerten gegenüber Placebo, 3 mg Apomorphin und 4 mg Apomorphin unter erotischen und neutralen Bedingungen darstellt.

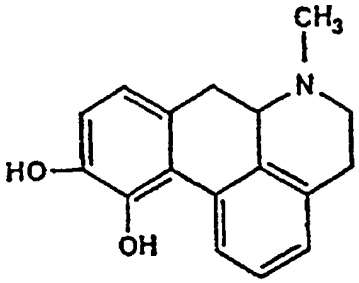
Genaue Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen

[0022] Apomorphin ist ein Dopamin-Rezeptor-Agonist, der eine anerkannte Verwendung als Emetikum aufweist, wenn er subkutan in einer Dosis von etwa 5 mg verabreicht wird. Für die erfindungsgemäßen Zwecke wird Apomorphin oder ein ähnlich wirkender Dopamin-Rezeptor-Agonist in einer Menge verabreicht, die ausreicht, um Zellen im Mittelhirnbereich des Patienten mit lediglich minimalen Nebenwirkungen anzuregen. Es wird angenommen, dass diese Anregung der Zellen Teil einer Stimulationskaskade ist, die wahrscheinlich eine Neurotransmission mit Serotonin und Oxytocin einschließt.

[0023] Die Dopamin-Rezeptoren im Mittelhirnbereich eines Patienten können durch die sublinguale Verabreichung von Apomorphin über eine Zeitraum im Bereich von 2 bis 10 Minuten in einem Ausmaß stimuliert werden, das ausreicht, um eine Erektion zu bewirken. Die über diesen Zeitraum sublingual verabreichte Menge an Apomorphin liegt vorzugsweise im Bereich von 25 Mikrogramm pro Kilogramm (µg/kg) Körpergewicht bis 60 µg/kg Körpergewicht.

[0024] Das Apomorphin wird vorzugsweise 15 bis 20 Minuten vor einer sexuellen Aktivität verabreicht.

[0025] Apomorphin kann durch die Formel



dargestellt werden und existiert in Form der freien Base oder als Säureadditionssalz. Für die erfindungsgemäßen Zwecke ist Apomorphin-Hydrochlorid bevorzugt; allerdings können auch andere pharmakologisch verträgliche Derivate davon verwendet werden. Der Begriff "Apomorphin", wie hierin verwendet, schließt die Form der freien Base dieser Verbindung sowie die pharmakologisch verträglichen Säureadditionssalze davon ein. Zusätzlich zu dem Hydrochloridsalz sind andere annehmbare Säureadditionssalze das Hydrobromid, das Hydroiodid, das Hydrogensulfat, das Phosphat, das Säurephosphat, das Lactat, das Citrat, das Tartrat, das Salicylat, das Succinat, das Maleat, das Gluconat und dergleichen.

[0026] Beispielhafte bevorzugte sublinguale Dosierungsformen sind nachstehend in Tabelle I gezeigt.

TABELLE I

Sublinguale Tabletten mit 150 Milligramm Apomorphin-Hydrochlorid

3 mg-Tablette	
Apomorphin-Hydrochlorid	2,00 Gew.-%
Mannitol	66,67 Gew.-%
Ascorbinsäure	3,33 Gew.-%
Citronensäure	2,00 Gew.-%
Avicel PH102	15,00 Gew.-%
Methocel E4M	10,00 Gew.-%
Aspartam	0,67 Gew.-%
Magnesiumstearat	0,33 Gew.-%
4 mg-Tablette	
Apomorphin-Hydrochlorid	2,66 Gew.-%
Mannitol	66,00 Gew.-%
Ascorbinsäure	3,33 Gew.-%
Citronensäure	2,00 Gew.-%
Avicel PH102	15,00 Gew.-%
Methocel E4M	10,00 Gew.-%
Aspartam	0,67 Gew.-%
Magnesiumstearat	0,33 Gew.-%
5 mg-Tablette	
Apomorphin-Hydrochlorid	3,33 Gew.-%
Mannitol	65,34 Gew.-%
Ascorbinsäure	3,33 Gew.-%
Citronensäure	2,00 Gew.-%
Avicel PH102	15,00 Gew.-%
Methocel E4M	10,00 Gew.-%
Aspartam	0,67 Gew.-%
Magnesiumstearat	0,33 Gew.-%

[0027] Falls gewünscht und zur Erleichterung der Absorption und daher zur Steigerung der Bioverfügbarkeit können die vorgesehenen Dosierungsformen zusätzlich zu Tablettierungsexzipienzien auch β-Cyclodextrin oder ein β-Cyclodextrinderivat wie Hydroxypropyl-β-cyclodextrin (HPBCD) enthalten. Beispielhafte Dosierungsformen mit HPBCD sind nachstehend in den Tabellen II und III gezeigt.

TABELLE II

Sublinguale Tabletten mit Apomorphin-Hydrochlorid und Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin

	mg/Tablette
Apomorphin-Hydrochlorid	4,0
HPBCD	5,0
Ascorbinsäure	10,0
PEG8000	39,5
Mannitol	39,5
Aspartam	2,0
	GESAMT 100,0

TABELLE III

Sublinguale Tabletten mit Apomorphin-Hydrochlorid und β-Cyclodextrin

	mg/Tablette
Apomorphin-Hydrochlorid	5,0
β-Cyclodextrin	20,0
Ascorbinsäure	5,0
Mannitol	68,9
Magnesiumstearat	1,0
D&C Yellow 10 Aluminum Lake	0,1
GESAMT	100,0

[0028] Das Einsetzen von Übelkeit kann dadurch vermieden oder verzögert werden, dass Apomorphin mit einer kontrollierten Auflöserate verabreicht wird, so dass Apomorphinspiegel in zirkulierendem Serum und Mittelhirngewebe bereitgestellt werden, die für eine Erektion ohne Auslösen von Übelkeit ausreichend sind. Wenn Apomorphin bei den oder nahe den relativ höheren Mengen des vorstehend beschriebenen Dosierungsbereichs verabreicht wird, kann die Wahrscheinlichkeit des Einsetzens von Übelkeit durch eine gleichzeitige Verabreichung eines ganglionären Wirkstoffs (Hemmstoff der Ganglion-Reaktion) wie Nikotin oder Lobelinsulfat verringert werden. Für diesen Zweck liegt das Gewichtsverhältnis von Apomorphin zu dem ganglionären Wirkstoff im Bereich von 10 bis 1.

[0029] Andere Antiemetika, die in Verbindung mit Apomorphin verwendet werden können, sind anti-dopaminerge Wirkstoffe wie Metoclopramid und Phenothiazine, z.B. Chlorpromazin, Prochlorperazin, Pipamazin, Thiethylperazin, Oxypendylhydrochlorid und ähnliche. Ebenfalls geeignet sind die Serotonin (5-Hydroxytryptamin oder 5-HT)-Antagonisten wie Domperidon, Odansetron (als das Hydrochlorid-Salz käuflich erhältlich unter der Bezeichnung Zofran®) und ähnliche, die Histamin-Antagonisten wie Buclizinhydrochlorid, Cyclizinhydrochlorid, Dimenhydrinat (Dramamin) und ähnliche, die parasympathischen Beruhigungsmittel wie Scopolamin und ähnliche sowie andere Anti-Emetika wie Metopimazin, Trimethobenzamid, Benzchinaminhydrochlorid, Diphenidolhydrochlorid und ähnliche.

[0030] Nikotin-enthaltende Dosierungsformen und Domperidon-enthaltende Dosierungsformen sind nachstehend in Tabelle IV gezeigt.

TABELLE IV

Sublinguale Tabletten mit Apomorphin-Hydrochlorid und einem Antiemetikum

	mg/Tablette
Apomorphin-Hydrochlorid	5,0
Ascorbinsäure	5,0
Mannitol	67,9
Magnesiumstearat	1,0
Nikotin	1,0
β-Cyclodextrin	20,0
D&C Yellow 10 Aluminum Lake	0,1
GESAMT	100,0

	mg/Tablette
Apomorphin-Hydrochlorid	5,0
Ascorbinsäure	5,0
Mannitol	58,9
Magnesiumstearat	1,0
Domperidon	10,0
β-Cyclodextrin	20,0
D&C Yellow 10 Aluminum Lake	0,1
GESAMT	100,0

[0031] Die bevorzugten sublingualen Dosierungsformen lösen sich innerhalb eines Zeitraums von mindestens etwa 2 Minuten, aber weniger als etwa 10 Minuten auf. Mehr bevorzugt liegt die Auflösezeitspanne in Wasser für die gegenwärtig vorgesehenen Dosierungsformen bei etwa 3 Minuten bis etwa 5 Minuten.

[0032] Die vorliegende Erfindung wird weiter durch die nachstehenden Studien veranschaulicht, die sich auf zwei spezielle Ziele konzentrierten. Das erste war, zu bestimmen, ob relativ zu einer Reaktion auf ein Placebo Patienten mit "psychogener" Impotenz (d.h. Patienten, die immer noch fähig waren, Erektionen zu erreichen) eine verbesserte erektile Funktion und/oder gesteigerte sexuelle Begierde nach einer Dosierung mit sublingualem Apomorphin (APO) zeigten. Das zweite Ziel war, zu bestimmen, welche Dosis/Dosen verschiedener Formen von sublingualem APO bei dieser Gruppe an Patienten wirksam ist/sind, um eine zur Penetration der Vagina ausreichende Erektion auszulösen.

[0033] Die teilnehmenden Patienten wurden aus jenen ausgewählt, die zunächst über Impotenz klagten. Diese Patienten wurden gründlich urologisch von einem Urologen sowie auch von einem Psychiater untersucht. Die diagnostische Untersuchung auf Erektionsstörungen war umfangreich und schloss folgendes ein: biochemisches Profil, Beobachtung der nächtlichen Penisanschwellung (NPT), Doppler-Fluss-Untersuchungen, Biothesiometrie, Körper-Kalibrierungsuntersuchung mit einer intrakorporalen Injektion einer Dreifachtherapie und dynamische Kavernosometrie. Diese Tests wurden verwendet, um eine jegliche arterielle, venöse oder peripher-neurale Ursache für Impotenz auszuschließen. Alle Patienten mit Anomalien in einem jeglichen dieser drei Bereiche wurden bei der Teilnahme an den Versuchen ausgeschlossen. Die Einschluss-/Ausschlusskriterien für alle vier Pilotstudien sind nachstehend in Tabelle V aufgeführt. Patienten, die alle Kriterien erfüllten, wurden dahingehend diagnostiziert, dass sie eine Impotenz mit in erster Linie psychogen bedingter Ursache aufwiesen. Wenn es keine bekannten medizinischen Kontraindikationen zur Verwendung einer dopaminergen Medikation gab, wurde ihnen die Teilnahme an einem APO-Versuch angeboten.

[0034] Bezüglich des Protokolls wurden von dem Forschungsmediziner Anweisungen gegeben und es wurde eine Einwilligungserklärung erhalten. Die Patienten wurden davon unterrichtet, dass sie jederzeit ohne Strafe oder Schaden von dem Versuch zurücktreten können. Sie wurden an mindestens drei verschiedenen Tagen mit drei verschiedenen Dosen (Placebo und zwei Dosen mit wirksamer Medikation) getestet, wobei dazwischen ein Zeitraum von nicht weniger als drei Tagen lag. Das nachstehend beschriebene experimentelle Schema wurde in allen vier Pilotstudien verwendet.

[0035] Die Patienten wurden in einen bequemen Stuhl gesetzt und eine ambulante RIGISCAN™-Anschwellung-Beobachtungsvorrichtung (Dacomed Corp., Minneapolis, Minnesota) wurde auf dem Patienten angeordnet und der Computer wurde auf Echtzeitbeobachtung eingestellt. Blutdruck und Herzfrequenz wurden vor einer Dosierung mit APO oder Placebo und am Ende der Testsitzung aufgezeichnet. Visuelle analoge Bewertungen (VAS) wurden sowohl vor einer Dosierung als auch nach einer Dosierung (am Ende der Testsitzung) von dem Patienten abgegeben. Diese Bewertungen spiegelten das Wohlbefindlichkeitsgefühl, Grad an Sedation, Beruhigung, Beunruhigung, Erregung und jegliche Änderungen im Gähnverhalten des Patienten wider. In einem Einfachblindversuch wurde dem Patienten sublingual Apomorphin oder Placebo verabreicht. Dosen an aktiver Medikation variierten mit der Formulierung des verabreichten Apomorphins (Flüssigkeit oder Tablette). Aufgrund der Möglichkeit von Übelkeit und der Toleranz gegenüber dieser Wirkung, die die Vordosierung vermittelt, wurde dem Patienten bei jeder Testsitzung zunehmende Dosen verabreicht. Allerdings kannte der Patient die Dosis, die er erhalten hatte, nicht (Einfachblindversuch). Patienten wurden angewiesen, die Medikation nicht zu schlucken, sondern sie unter ihrer Zunge zu behalten und zu ermöglichen, dass sie dort absorbiert wird.

[0036] Die beobachteten Symptome wurden von dem Forschungsmediziner aufgezeichnet. Wenn sich der Patient über Übelkeit beklagte oder sich auf irgendeine Weise unwohl fühlte, wurde er gefragt, ob er den Versuch abbrechen wolle. Wenn der Versuch abgebrochen wurde, wurde dem Patienten zu diesem Zeitpunkt 50 mg Gravol p.o. verabreicht. Der Patient wurde von dem Forschungsmediziner beobachtet, bis diese Nebenwirkungen nachgelassen hatten. Er wurde gebeten, in der nachfolgenden Woche wieder zu kommen, um dieselbe Dosis noch einmal zu testen, und er wurde angeleitet, am Tag vorher und am Morgen der nächsten Sitzung mit 10 mg Domperidon p.o. TID zu beginnen.

[0037] Patienten, die keine Übelkeit oder andere signifikante Nebenwirkungen innerhalb von 15 Minuten nach der Dosierung mit APO oder Placebo verspürten, sahen Teile standardisierter erotischer Videos, um eine sexuelle Stimulation zu bewirken. Die nachfolgende Abfolge von Videos wurde angesehen: ein 10minütiges erotisches Video, ein neutrales Video, das 5 bis 10 Minuten dauerte, und schließlich ein weiteres 10minütiges erotisches Video. Die Dauer der Testsitzung für jede Dosishöhe betrug 45 bis 60 Minuten. Nach Bestimmung der wirksamsten Dosis an Apomorphin für den Patienten wurde ihm sodann APO bei dieser Dosierung zum Test für zu Hause angeboten.

Ergebnisse der Pilotstudien 1 bis 4

[0038] Die Frequenz und das Ausmaß der erektilen Reaktionen bei jeder Dosis von Apomorphin oder Placebo wurden dokumentiert. Die von der RIGISCAN™-Beobachtungsvorrichtung erhaltenen Daten wurden heruntergeladen und jede Sitzung wurde ausgewertet. Erektionsreaktionen wurden dann auf Steifheit (%) und Anschwellung (cm) sowohl an der Spitze als auch an der Basis des Penis bewertet und eine Gesamtbewertung wurde abgegeben, die diesen Parametern während des Ansehens der erotischen sowie neutralen Videoabschnitte (vgl. die nachstehende Tabelle VI) entsprach. Eine Bewertung von weniger als 16 zeigte erektile Dysfunktion und eine geringe Reaktion auf Apomorphin bei dieser Dosis an.

[0039] Visuelle analoge Bewertungen (vgl. Tabelle IX) wurden sowohl vor als auch nach der Dosierung verglichen und auf Veränderungen bezüglich des Wohlbefindlichkeitsgefühls, der Erregungshöhen, Beunruhigung, Sedation/Beruhigung und des Gähnverhaltens untersucht. Auch Blutdruck und Herzfrequenz wurden vor und nach der Dosierung verglichen.

[0040] Wirkungen von Apomorphin, die dem Forschungsmediziner berichtet sowie von ihm beobachtet wurden, wurden in zwei Kategorien eingeteilt: Nebenwirkungen (d.h. Hitzewallungen, Schweißsekretion, Übelkeit, Erbrechen, Änderungen des Blutdrucks oder der Herzfrequenz) oder Primärwirkungen (d.h. Gähnen und Erektionen).

[0041] Jede Pilotstudie wurde unter den vorstehend angegebenen Kategorien geprüft.

Pilotstudie #1

[0042] Die bewertete Anfangsformulierung war flüssiges Apomorphin, das sublingual verabreicht wurde. APO wurde von einem klinischen Pharmazeuten hergestellt und in einer Lösung von Natriummetahydrogensulfit und Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) gelöst. Die Endkonzentration betrug 100 mg/ml. Patienten wurden an drei verschiedenen Zeitpunkten mit drei verschiedenen Dosen getestet (Placebo; 10 mg; 20 mg).

[0043] 12 Patienten nahmen an diesem Versuch teil. Alle Patienten hatten berichtet, schon länger als 1 Jahr an erektiler Dysfunktion zu leiden. Der Altersbereich in dieser Gruppe betrug von 38 bis 60 Jahre. Ein Patient trat nach Verabreichung des Placebos von der Studie zurück und ein weiterer trat nach Nebenwirkungen bei der 20 mg-Dosis zurück. Dies ließ eine bewertbare Gruppe von 10 Patienten zurück. Alle 10 Patienten hatten früher Yohimbin-HCl zur Behandlung der erektilen Dysfunktion erhalten. Bei acht war der Versuch mit Yohimbin-HCl fehlgeschlagen. Aus dieser Gruppe von acht waren sechs mit Apomorphin erfolgreich.

[0044] Sieben (70%) waren erfolgreich (Bewertung von nicht weniger als 16 sowohl bei neutralen als auch erotischen Videoabschnitten; Tabelle VI) und drei (30%) wurden als Misserfolge mit Apomorphin bewertet. Sechs der sieben erfolgreichen Patienten führten den Versuch mit Apomorphin zu Hause bei der Dosis, die bei ihnen während des Tests die beste Reaktion ergab, weiter. Drei benötigten eine Behandlung mit Domperidon am Tag vor und am Morgen einer Verwendung von Apomorphin. Der Bereich einer Verwendung zu Hause varüerte von 2 bis zu 7 Monaten.

[0045] Eine Analyse von visuellen analogen Bewertungen vor und nach einer Dosierung von Apomorphin zeigte das Folgende an: Am Ende der Sitzung waren die Patienten entspannt, aber nicht sediert. Es gab keine Anzeichen für Erregung oder Beunruhigung. Veränderungen im Gähnverhalten waren aus diesen Bewertungen ersichtlich, wobei sich die Gähnereignisse zwischen 15 und 50 Minuten nach einer Dosierung und bei jeder Erhöhung der Dosis steigerten. Jeder Patient gähnte 2- bis 5mal pro Sitzung. Diese Veränderungen zeigten sich nicht bei der Verabreichung des Placebos.

[0046] Der Primäreffekt des Gähnens wurde von Patienten bei Dosen von sowohl 10 mg als auch 20 mg berichtet sowie beobachtet. Beim Placebo wurde nicht von Gähnen berichtet. Von Nebenwirkungen wurde bei beiden Dosen berichtet. Zwei Patienten, die keine Übelkeit oder Schweißsekretion erfuhren, wurden auf Ähnlichkeiten in ihrem Patientenprofil untersucht, aber es wurden keine gefunden. Innerhalb von 10 bis 15 Minuten nach einer Dosierung entwickelten die anderen acht Patienten ein plötzliches Einsetzen von verschiedenen Graden an Übelkeit (und in einem Beispiel Übergeben), Schweißsekretion, Schwindel, doppelter oder verschwommener Sicht, einem Abfall des Blutdrucks sowie der Herzfrequenz und einer blassen oder fahlen Gesichtsfarbe. Nebenwirkungen variierten von vorübergehend und kurz bis zu einer Dauer von 30 bis 40 Minuten. Ein Patient berichtete von einer verstopften Nase, was etwa 30 Minuten nach einer Dosierung begann und etwa 10 Minuten andauerte. Nach einer Dosierung mit Placebo wurden keine Nebenwirkungen berichtet.

[0047] Die vorstehende Pilotstudie führt zu den nachstehenden Folgerungen:

1. Apomorphin ist beim Auslösen von erektilen Episoden wirksam, ohne dass bei einer "psychogen bedingten" Impotenz die Libido erhöht wird.
2. Dosen mit sowohl 10 als auch 20 mg bewirkten erektile Reaktionen.
3. Beide Dosen bewirkten Nebenwirkungen (Übelkeit, Erbrechen, Schweißsekretion, usw.), die allerdings für Patienten und ihre Partner unannehmbar wären. Diesen Nebenwirkungen kann durch die Verwendung von Domperidon entgegengewirkt werden.

Pilotstudie #2

[0048] Die ersten bewerteten sublingualen Tablettenformulierungen waren 2,5 und 5 mg. Patienten wurden zu drei verschiedenen Zeitpunkten bei drei verschiedenen Dosen getestet (Placebo; 2,5 mg; 5 mg).

[0049] Insgesamt nahmen acht Patienten an diesem Versuch teil. Alle Patienten berichteten, dass sie seit mehr als zwei Jahren an erektilen Schwierigkeiten litten. Der Altersbereich reichte von 38 bis 62 Jahren. Bei allen war ein Versuch mit Yohimbin-HCl fehlgeschlagen. Ein Patient trat von dem Versuch zurück, nachdem er bei der einen Dosis von 5 mg Nebenwirkungen erfahren hatte. Dies ergab insgesamt sieben bewertbare Patienten.

[0050] Zwei (29%) waren erfolgreich (Bewertung von nicht weniger als 16; Tabelle VI) und fünf (71%) waren während des Labortests Misserfolge. Die beiden erfolgreichen Patienten führten den Versuch mit Apomorphin mit der Dosis von 2,5 mg, die am wirksamsten war und keine Nebenwirkungen ergab, zu Hause fort. Beide Patienten verwendeten Apomorphin für nicht weniger als 2 Monate mit zufriedenstellenden Ergebnissen zu Hause.

[0051] Eine Analyse der visuellen analogen Bewertungen vor und nach einer Dosierung von Apomorphin zeigte dieselben Tendenzen an wie mit der flüssigen Apomorphin-Zubereitung. Die Patienten waren entspannt, aber nicht sediert. Keine Anzeichen von Erregung oder Beunruhigung wurden bemerkt.

[0052] Der Primäreffekt des Gähnens wurde von Patienten bei Dosen von sowohl 2,5 mg als auch 5 mg berichtet sowie beobachtet. Die Gähninzidenz nahm zwischen 15 und 40 Minuten nach einer Dosierung zu. Bei der 2,5 mg-Dosis gähnten alle Patienten, bei denen der Test fehlgeschlagen war, nur ein- oder zweimal pro Sitzung. Die 5 mg-Dosis führte nicht nur zu Nebenwirkungen (Übelkeit, Schweißsekretion, Schwindel, verschwommene Sicht, Gesichtsröte, Abfallen der Herzfrequenz und des Blutdrucks), sondern erhöhte auch Gähnreaktionen auf 3- bis 5mal pro Sitzung. Die beiden erfolgreichen Patienten gähnten drei- bis fünfmal bei Dosen von sowohl 2,5 als auch 5 mg. Diese Veränderungen waren mit Placebo nicht ersichtlich.

[0053] Am Ende der Pilotstudie #2 wurden nachstehende Folgerungen gezogen:

1. Es scheint einen Zusammenhang zwischen der Wirksamkeit der Dosis und der Gähnreaktion zu bestehen (schlecht reagierende Patienten gähnen weniger).
2. Dosen von sowohl 2,5 mg als auch 5 mg bewirkten erektile Reaktionen bei einigen Patienten. Die scheinbare Erfolgsrate von 28% rührte lediglich von der Verwendung im Labor (bei Misserfolg wurde kein Medikament nach Hause mitgegeben) und einem Fehlen von verfügbaren Zwischendosen her.
3. In manchen Fällen kann die 5 mg-Dosis Nebenwirkungen (d.h. Übelkeit, Schweißsekretion, usw.) hervorrufen, die für Patienten und ihre Partner nicht tolerierbar sein können. Diesen Wirkungen kann durch Verabreichung von Domperidon oder Nikotin (z.B. durch Rauchen) entgegengewirkt werden.
4. Die sublingualen Tabletten waren einfach zu verabreichen und lösten sich innerhalb von 5 Minuten auf.

Pilotstudie #3

[0054] Apomorphin wurde als wässriges Intranasal-Spray bewertet (1,25 mg pro Sprühstoß). Der erste Patient war ein unruhiger 53jähriger Mann, der zwei Jahre lang an erektiler Dysfunktion gelitten hatte. Bei diesem Patienten war ein früherer Test mit Yohimbin fehlgeschlagen.

[0055] Er wurde an drei verschiedenen Zeitpunkten bei drei verschiedenen Dosen getestet (Placebo, 2,5 mg; 3,75 mg) und wurde als Misserfolg mit einer Bewertung von weniger als 16 bei sowohl erotischen als auch neutralen Videoabschnitten beurteilt. Bei ihm trat Gähnen sowohl bei 2,5 mg als auch 3,75 mg auf, und er war mit diesem Versuch 2 Monate lang erfolgreich, bis er versehentlich die Dosis erhöhte. Innerhalb von 5 Minuten nach einer Dosierung traten Nebenwirkungen auf (Übelkeit und Erbrechen, Schwindel, doppelte oder verschwommene Sicht, Schweißsekretion und fahle Gesichtsfarbe). Der Patient weigerte sich nach diesem Vor-

fall, die Medikation erneut zu versuchen. Er bemerkte, er würde diese Formulierung nicht mögen.

[0056] Der zweite Patient war ein 21jähriger Mann mit Erektionsproblemen seit 3 Jahren. Bei ihm war ein früherer Test mit Yohimbin-HCl fehlgeschlagen. 10 Minuten nach einer Dosierung mit Apomorphin bei 2,5 mg gähnte er insgesamt fünfmal und verspürte dann unmittelbar schwere hämodynamische Nebenwirkungen. Diese schlossen eine blasse und fahle Gesichtsfarbe, Schweißsekretion, Übelkeit und Erbrechen, verschwommene Sicht, Hypotonie mit einem Blutdruck von 70/50 ein. 20 Minuten nach den Nebenwirkungen waren die Lebenszeichen stabil. Der Patient fühlte sich gut und seine Gesichtsfarbe war gut. Dieser Patient wurde anschließend von weiteren Tests ausgeschlossen.

[0057] Obwohl die intranasale Verabreichung wirksam zum Auslösen einer Erektion war, wurde ein weiteres Testen dieser intranasalen Apomorphin-Formulierung aufgrund möglicher Überdosierung und verstärkten Nebenwirkungen abgebrochen. Die vorstehende Erfahrung veranschaulicht allerdings den Bedarf an verlässlichen und relativ sichereren Dosierungsformen.

Pilotstudie #4

[0058] Neue sublinguale Tablettenformulierungen von Apomorphin wurden bei Dosen von 3, 4 und 5 mg (vorstehende Tabelle I) bewertet. Patienten wurden bei mindestens drei verschiedenen Zeitpunkten und mindestens drei verschiedenen Dosen untersucht (Placebo; 3 mg und 4 mg). Bei einigen Patienten wurde auch eine sublinguale Dosis von 5 mg getestet. Die Ergebnisse dieser Studie sind in den nachstehenden Tabellen VII und VIII A-C zusammengefasst.

[0059] Bis jetzt wurden zwölf Patienten vollständig mit dieser Formulierung bewertet. Alle Patienten berichteten, dass sie mehr als 2 Jahre an erektiler Dysfunktion litten. Der Altersbereich der Patienten war 39 bis 66 Jahre. Drei Patienten waren mit Yohimbin-HCl in der Vergangenheit erfolgreich und zwei hatten diese Verbindung vorher noch nicht versucht. Bei sieben Patienten aus dieser Zwölfergruppe war vorher ein Test mit Yohimbin-HCl fehlgeschlagen. Aus dieser letzten Siebenergruppe wurden vier Patienten erfolgreich mit Apomorphin behandelt.

[0060] Acht (67%) wurden bis jetzt erfolgreich mit Apomorphin behandelt. Vier (33%) waren mit Apomorphin nicht erfolgreich. Dosen von sowohl 3 mg als auch 4 mg bewirkten erektile Reaktionen. Einige Patienten machten mit einem Versuch mit einer sublingualen Dosis von 5 mg weiter, die bezüglich der erektilen Reaktion nicht wirksamer erschien als die relativ niedrigeren Dosen. Alle acht der erfolgreichen Patienten führten die Verwendung 1 bis 4 Monate lang zu Hause fort. Alle Patienten berichteten von einer guten erektilen Wirkung und keinen Nebenwirkungen.

[0061] Eine Analyse der visuellen analogen Bewertungen sowohl vor als auch nach einer Dosierung mit Apomorphin zeigte wieder, dass die Patienten entspannt, aber nicht sediert waren und dass sie kein Gefühl von Erregtheit oder Beunruhigung nach einer Dosierung spürten. Die neuen getesteten Formulierungen (3 mg, 4 mg und 5 mg) hatten keine Nebenwirkungen. Nach dem Test fühlten sich die Patienten wohl und berichteten nicht von oder zeigten keine Nebenwirkungen, die zuvor bei der Verabreichung von flüssigen und intranasalen Apomorphin-Zubereitungen beobachtet worden waren (Pilotstudien Nr. 1 und Nr. 3). Die Primärwirkung des Gähnens wurde immer noch bei allen Dosen berichtet und beobachtet, aber die Anzahl und die Häufigkeit der Gähnereignisse war gering (ein oder zwei).

[0062] Die vorstehende Pilotstudie zeigt, dass Apomorphin-Dosen von 3, 4 und 5 mg wirksam beim Auslösen von Peniserektionen sind, und sie zeigte ebenfalls, dass bei diesen Zubereitungen keine schweren Nebenwirkungen auftreten. Eine Verwendung dieser Zubereitungen zu Hause wurde von Patienten und ihren Partnern gut angenommen. Sie waren mit der Dosierung etwa 15 Minuten vor einer sexuellen Aktivität zufrieden. Alle Patienten behaupteten, dass dies annehmbarer war, als mit einer Dosierung auf einer Routinebasis zurecht zu kommen.

TABELLE V

Einschluss-/Ausschlusskriterien

EINSCHLUSSKRITERIEN

1. Alter: 18-66 Jahre

2. Zunahme des NPT-Umfangs von 1,5 cm oder mehr in einer Nacht und >70% Steifheit.
3. Zunahme des ICI-Umfangs von 1,5 cm oder mehr und >70% Steifheit.

AUSSCHLUSSKRITERIEN:

1. Momentane ernste oder lebensbedrohliche systemische Erkrankung.
2. Klinisch signifikante EKG-Anomalien.
3. Persönliche Epilepsie oder in der Verwandtschaft ersten Grades.
4. Abnormale: Leber/Nierenfunktion
Hämatologie
5. Niedrig: Testosteron-Wert vor dem Versuch
Niedrig oder hoch: LH
Hoch: Prolactin
6. Behandlungserforderlicher Bluthochdruck.
7. Krankheitsgeschichte der Depression, die eine Behandlung mit Antidepressiva, ECT oder einen Krankenhausaufenthalt erfordert.
8. Symptomatische ischämische Herzkrankheit/oder MI innerhalb der letzten drei Monate.
9. Diabetes.
10. Nichterhalten einer Einverständniserklärung.
11. Gerichtsverfahren.
12. Unvermögen oder Unwillen, das Protokoll zu befolgen.
13. Trinkt mehr als (durchschnittlich) 45 Einheiten Alkohol pro Woche/oder nimmt illegale Drogen.
14. Krankheitsgeschichte von Synkope.
15. Verbotene Arzneimittel: sympathisch oder parasympathisch wirkende Medikamente, Betablocker, Vasodilatatoren, psychotrope Medikationen, Beruhigungsmittel, Thiazide, Captopril, Verapmil, Furosemid, Spironolacton, Metochlopramid, Cimetidin oder andere Arzneimittel, die möglicherweise die erektile Funktion beeinflussen.

TABELLE VI

Reaktionen auf das erotische Videoband

1. Maximale Zunahme des Penisumfangs

Umfang (cm)	Bewertung
0–<0,5 cm	0
0,5–<1,0 cm	1
1,0–<1,5 cm	2
1,5–<2,0 cm	3
2,0–<2,5 cm Dauer <1 min.	4
2,5 oder mehr Dauer <1 min.	5
2,0–<2,5 cm Dauer mindestens 1 min.	6
2,5 oder mehr Dauer mindestens 1 min.	7
3,0 oder mehr Dauer mindestens 5 min.	8
3,0 oder mehr Dauer mindestens 10 min.	9

	Bewertung
A. maximale Zunahme des Penisumfangs an der Spitze	
B. maximale Zunahme des Penisumfangs an der Basis	

2. Maximale Penissteifheit

Steifheit(%)	Bewertung
0–<10	0
10–<20	1
20–<30	2
30–<40	3
40–<50	4
50–<60	5
60–<70	6
70–<80	7
80–<90	8
90–100	9

Bewertung

C. maximale Steifheit des Penis an der Spitze
D. maximale Steifheit des Penis an der Basis

3. Gesamtbewertung (A, B, C und D)

[0063] Eine Bewertung von weniger als 16 zeigt eine erektile Dysfunktion.

TABELLE VII

Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Pilotstudie #4 bei psychogenen Patienten

	PLACEBO		Sublinguale Tablette mit Apomorphin • HCl					
			3 mg-Dosis (µg/kg)		4 mg-Dosis (µg/kg)		5 mg-Dosis (µg/kg)	
Patient # (Gew., kg)	Erotisch #1	Neutral #1	Erotisch #2	Neutral #2	Erotisch #3	Neutral #3	Erotisch #4	Neutral #4
401 (68.5)	31	28	29 (44)	27 (44)	33 (58)	27 (58)		
402 (70.3)	12	4	12 (43)	4 (43)	17 (57)	6 (57)		
403 (118)	16	4	22* (25)	5 (25)	22* (34)	25 (34)		
404 (83.5)	24	10	26* (36)	17 (36)	25* (48)	17 (48)		
405 (78)	11	1	18* (38)	6 (38)	12 (51)	8 (51)	10 (64)	5 (64)
406 (80)	14	5	18* (38)	17 (38)	17* (50)	2 (50)		
407 (100)	8	0	18* (30)	4 (30)	10 (40)	3 (40)		
408 (86.2)	28	18	32 (35)	21 (35)	34 (46)	22 (46)		
409 (93)	2	0	4 (32)	1 (32)	8 (43)	6 (43)	5 (54)	4 (54)
410 (80)	3	0	13 (38)	16 (38)	8 (50)	7 (50)		
411 (98)	13	5	26* (31)	23* (31)	24* (42)	20 (42)		
412 (73)	7	3	7 (41)	1 (41)	28* (55)	19* (55)		

* Patienten mit einer Bewertung von mehr als 16 (vgl. Bewertungstabelle) sind positiv reagierende Personen.

Von 12 Patienten, die in dieser Studie behandelt wurden, zeigten 5 eine Verbesserung bei Dosen von sowohl 3 mg als auch 4 mg.

Zwei (2) zeigten eine Reaktion lediglich bei einer Dosis.

Keine Verbesserung hinsichtlich der klinischen Reaktion wurde bei einer Dosis von 5 mg beobachtet.

[0064] Die Daten der Pilotstudie #4 wurden auf zwei Arten analysiert. Zuerst wurde die mittlere erektile Funk-

tion bei Placebo, Dosen von 3 mg und 4 mg unter zwei Reizhintergründen, erotisch und neutral, verglichen. Als nächstes wurden die Bewertungen der erektilen Funktion aufgespalten, wobei die Werte geringer als 16 dahingehend betrachtet wurden, dass sie eine Erektionsinsuffizienz widerspiegeln.

A. Mittlere erektile Funktion

[0065] Tabelle VIII A zeigt die Mittelwerte und Standardabweichungen für alle drei Behandlungen bei beiden Hintergründen, erotisch und neutral. Die Mittelwerte wurden unter Verwendung eines verallgemeinerten linearen Modells der eingeschränkten maximalen Wahrscheinlichkeit mit zwei Hauptwirkungen, Behandlung und Reiz, und der Behandlung durch Reizwechselwirkung verglichen. Eine geeignete Varianz-Covarianzstruktur wurde für das zugrundeliegende statistische Modell unter Verwendung des Akaike-Kriteriums erstellt. Die Tabelle VII B zeigt die statistischen Ergebnisse für die Hauptwirkungen von Behandlung und Reiz, für die Behandlung durch Reizwechselwirkung und für orthogonale Kontraste innerhalb der erotischen und neutralen Bedingungen. Es ist ersichtlich, dass die Behandlungshauptwirkung (d.h. allgemeine Differenz über die Behandlungsbedingungen ohne Rücksicht auf den Reizhintergrund) statistisch signifikant ist; dass die Hauptwirkung des Reizes (d.h. allgemeine Differenz über die Reizhintergründe ohne Rücksicht auf die Behandlung) statistisch signifikant ist; und dass die Behandlung durch Reizwechselwirkung nicht statistisch signifikant ist. Diese Ergebnisse implizieren, dass die aktive Behandlung wirksamer als das Placebo ist und dass dieses Ergebnis ohne Rücksicht auf den Reizhintergrund (vgl. Fig. 1) zutreffend ist, obwohl es stärker ist, wenn ein erotischer Reiz verwendet wird. Die orthogonalen (statistisch unabhängigen) Kontraste bestätigen, dass eine aktive Behandlung bei einem statistisch signifikanten Niveau unter sowohl erotischen als auch neutralen Bedingungen überlegen ist, aber sie zeigen auch, dass die Differenz zwischen der 3- und der 4 mg-Dosis nicht über die zufällig erwarteten Ergebnisse für die in dieser Studie verwendete Anzahl der Patienten (12) hinausgeht.

B. Erfolgreiche erektile Funktion in Prozent

[0066] Fig. 2 und Tabelle VIII C zeigen, dass die statistisch signifikante Überlegenheit der aktiven gegenüber der Placebo-Behandlung ohne Rücksicht auf den Reizhintergrund aufrecht erhalten wird, wenn die Bewertungen der erektilen Funktion dahingehend klassifiziert werden, dass sie Erfolg (Bewertung mindestens 16) oder Misserfolg (Bewertung weniger als 16) widerspiegeln.

TABELLE VIII A

Mittelwerte und Prozentangaben einer erfolgreichen erektilen Funktion

Reiz	Behandlung	N	Mittelwert (SE)	Prozent (SE)
erotisch	Placebo	12	14,08 (2,69)	33,33 (13,61)
	3 mg	12	18,75 (2,51)	66,67 (13,61)
	4 mg	12	19,83 (2,67)	66,67 (13,61)
neutral	Placebo	12	6,50 (2,45)	16,67 (10,76)
	3 mg	12	11,83 (2,68)	50,00 (14,43)
	4 mg	12	13,50 (2,61)	50,00 (14,43)

Anmerkung: Mittelwert (SE) aus SAS PROC UNIVARIATE. Prozent (SE) aus SAS PROC CATMOD.

TABELLE VIII B

Varianzanalyse der mittleren erektilen Funktion

Wirkung	DF	F	P-Wert
Behandlung	2,66	11,56	0,0000
Reiz	1,66	37,14	0,0000
Behandlung durch Reiz	2,66	0,10	0,9046
Kontraste			
erotisch: Placebo gg. Behandlung	1,66	9,30	0,0033
erotisch: 3 mg gg. 4 mg	1,66	0,30	0,5849
neutral: Placebo gg. Behandlung	1,66	13,03	0,0006
neutral: 3 mg gg. 4 mg	1,66	0,71	0,4014

Anmerkung: Beschränkte maximale Wahrscheinlichkeitsanalyse durchgeführt unter Verwendung von SAS PROC MIXED.

TABELLE VIII C

Logistische Regression für die Prozentangaben einer erfolgreichen erektilen Funktion

Wirkung	DF	X^2	P-Wert
Behandlung	2	15,36	0,0005
Reiz	1	5,14	0,0233
Behandlung durch Reiz	2	0,00	1,0000
Kontraste			
erotisch: Placebo gg. Behandlung	1	9,60	0,0019
erotisch: 3 mg gg. 4 mg	1	0,00	1,0000
neutral: Placebo gg. Behandlung	1	9,60	0,0019
neutral: 3 mg gg. 4 mg	1	0,00	1,0000

Anmerkung: Analyse durchgeführt unter Verwendung von SAS PROC CATMOD.

TABELLE IX

Visuelle analoge Bewertung (VAS)

(vom Patienten auszufüllen)

[0067] Bitte markieren Sie jede Linie deutlich an der Stelle, die anzeigt, wie Sie sich gerade fühlen. Jede Linie stellt die volle Breite jedes Gefühls dar. (Es gibt keine richtigen oder falschen Antworten)

				Bewertung (mm)
1.	aufmerksam	_____	schläfrig	_____
2.	ruhig	_____	aufgeregt	_____
3.	gähnend	_____	nicht gähnend	_____
4.	verwirrt	_____	klar im Kopf	_____
5.	gut koordiniert	_____	ungeschickt	_____
6.	müde	_____	energiegeladen	_____
7.	zufrieden	_____	zerstreut	_____
8.	besorgt	_____	ruhig	_____
9.	geistig träge	_____	gewitzt	_____
10.	angespannt	_____	entspannt	_____
11.	aufmerksam	_____	verträumt	_____
12.	nervöser Magen	_____	Wohlbefinden	_____
13.	besorgt	_____	sorgenfrei	_____

(Maßstab von links nach rechts)

Studie zur Bewertung der Dosis

[0068] Eine klinische Reaktion auf eine sublinguale Verabreichung von Apomorphin wurde unter Verwendung einer Gruppe von 60 nicht vaskulogener impotenter Patienten bewertet. Jeder Patient wies eine Geschichte von erektiler Dysfunktion für mindestens 3 Monate auf, hatte eine normale biothesiometrische Reaktion und normale Kavernosometrieergebnisse.

[0069] Die Patienten wurden in 7 Gruppen aufgeteilt. Jede Gruppe erhielt 20 Tage eine vorbestimmte Apomorphin-Dosierung in der Form von Apomorphin-Hydrochlorid-Tabletten 20 Minuten vor dem Geschlechtsverkehr. Sieben unterschiedliche Dosierungen wurden bewertet: 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg und 10 mg. Die Tablettenbestandteile waren diejenigen, die in der vorstehenden Tabelle I gezeigt sind. Eine Bewertung der Reaktion wurde auf Grundlage des Patientenberichts über seine Erfahrungen gemacht. Eine Reaktion wurde als positiv bewertet, wenn der Patient eine Erektion erfuhr, die ausreichend steif war, um eine Penetration zu bewirken. Nebenwirkungen wie Übelkeit und/oder Erbrechen, falls vorhanden, wurden ebenfalls aufgezeichnet.

[0070] Die Ergebnisse dieser Studie sind nachstehend in Tabelle X zusammengefasst.

TABELLE X

Ergebnisse der Studie zur Bewertung der Dosis

Anzahl der Patienten	Dosierung mg	Positive Reaktionen		Übelkeit		Erbrechen	
		Nr.	%	Nr.	%	Nr.	%
5	3	0	0	0	0	0	0
5	4	2	40	1	20	1	20
10	5	5	50	2	20	1	10
10	6	7	70	2	20	2	20
10	7	7	70	2	20	2	20
10	8	7	70	3	30	3	30
10	10	8	80	4	40	4	40

[0071] Aus der vorstehenden Tabelle ist ersichtlich, dass bei einer 4 mg-Dosierung 40% der Patienten eine positive Reaktion aufwiesen, bei einer 5 mg-Dosierung 50% der Patienten eine positive Reaktion aufwiesen, bei Dosierungen von 6 mg, 7 mg und 8 mg 70% der Patienten eine positive Reaktion aufwiesen und bei einer 10 mg-Dosierung 80% der Patienten eine positive Reaktion aufwiesen. Allerdings nahm auch die Inzidenz von Nebenwirkungen zu, wenn die Dosierung erhöht wurde.

[0072] Die vorstehend bezeichneten Apomorphin-Dosierungsformen sind zur Diagnose von männlichen Patienten gut geeignet, die unter erektiler Dysfunktion leiden. Für diagnostische Zwecke werden dem Patienten 3 bis 5 mg Apomorphin sublingual verabreicht, und der Patient wird einem visuellen erotischen Reiz ausgesetzt, z.B. einem erotischen Videoband, während die Reaktion des Patienten darauf beobachtet wird.

[0073] Insbesondere wird die maximale Zunahme des Penisumfangs des Patienten (vorzugsweise Spitze sowie Basis) bestimmt und die maximale Penissteifheit des Patienten (vorzugsweise Spitze sowie Basis) wird bestimmt. Die bestimmten Zunahmewerte des Umfangs und der Steifheit werden dann mit vorbestimmten Basiswerten verglichen. Äquivalente Verfahren zur Bestimmung der Schwellung und Steifheit können ebenfalls verwendet werden.

Patentansprüche

1. Verwendung von Apomorphin oder einem pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalz davon zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur Diagnose von funktioneller Impotenz von männlichen Patienten, gekennzeichnet durch eine sublinguale Verabreichung von Apomorphin bei Dosen von 3 mg bis 5 mg.

2. Verwendung gemäß Anspruch 1, wobei die Dosis von Apomorphin oder seinem Säureadditionssalz 25 bis 60 Mikrogramm pro Kilogramm an Patientenkörpergewicht beträgt.

3. Verwendung gemäß Anspruch 1 oder 2, wobei das Säureadditionssalz Apomorphinhydrochlorid ist.

4. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung β-Cyclodextrin oder ein β-Cyclodextrin-Derivat beinhaltet.

5. Verwendung gemäß Anspruch 4, wobei das β-Cyclodextrin-Derivat Hydroxypropyl-β-cyclodextrin ist.

6. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung Mannitol und Ascorbinsäure beinhaltet.

7. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei die pharmazeutische Zusammensetzung Magnesiumstearat beinhaltet.

8. Verwendung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei sich die pharmazeutische Zusammensetzung in Wasser innerhalb einer Zeitspanne von mindestens etwa 2 Minuten aber weniger als 10 Minuten auflöst.

9. Verwendung gemäß Anspruch 8, wobei sich die pharmazeutische Zusammensetzung in Wasser innerhalb einer Zeitspanne von 3 Minuten bis 5 Minuten auflöst.

Es folgen 3 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

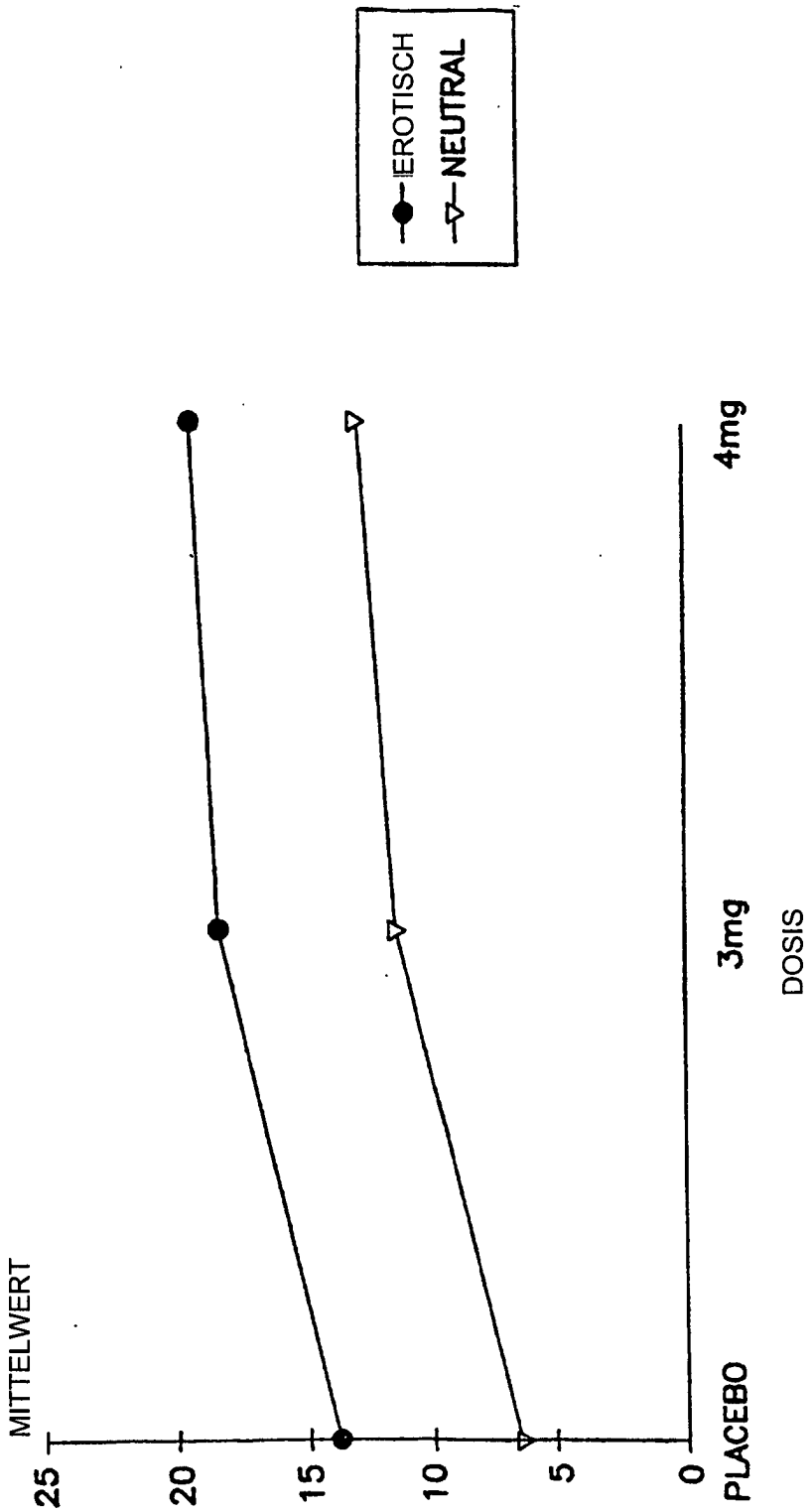


FIG. 1

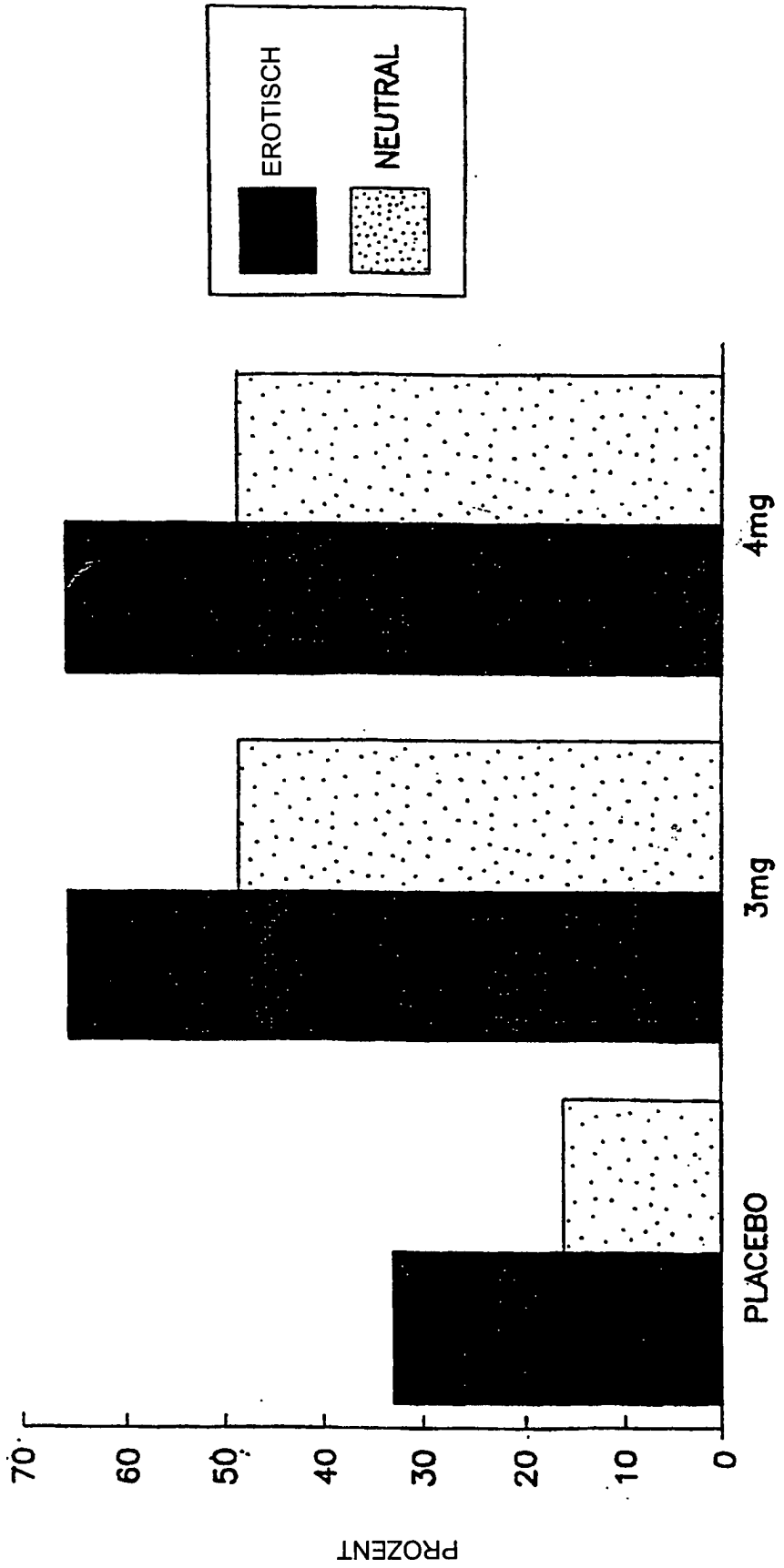

EROTISCH
NEUTRAL
PLACEBO
3mg
4mg
DOSIS
PROZENT
0
10
20
30
40
50
60
70

FIG. 2

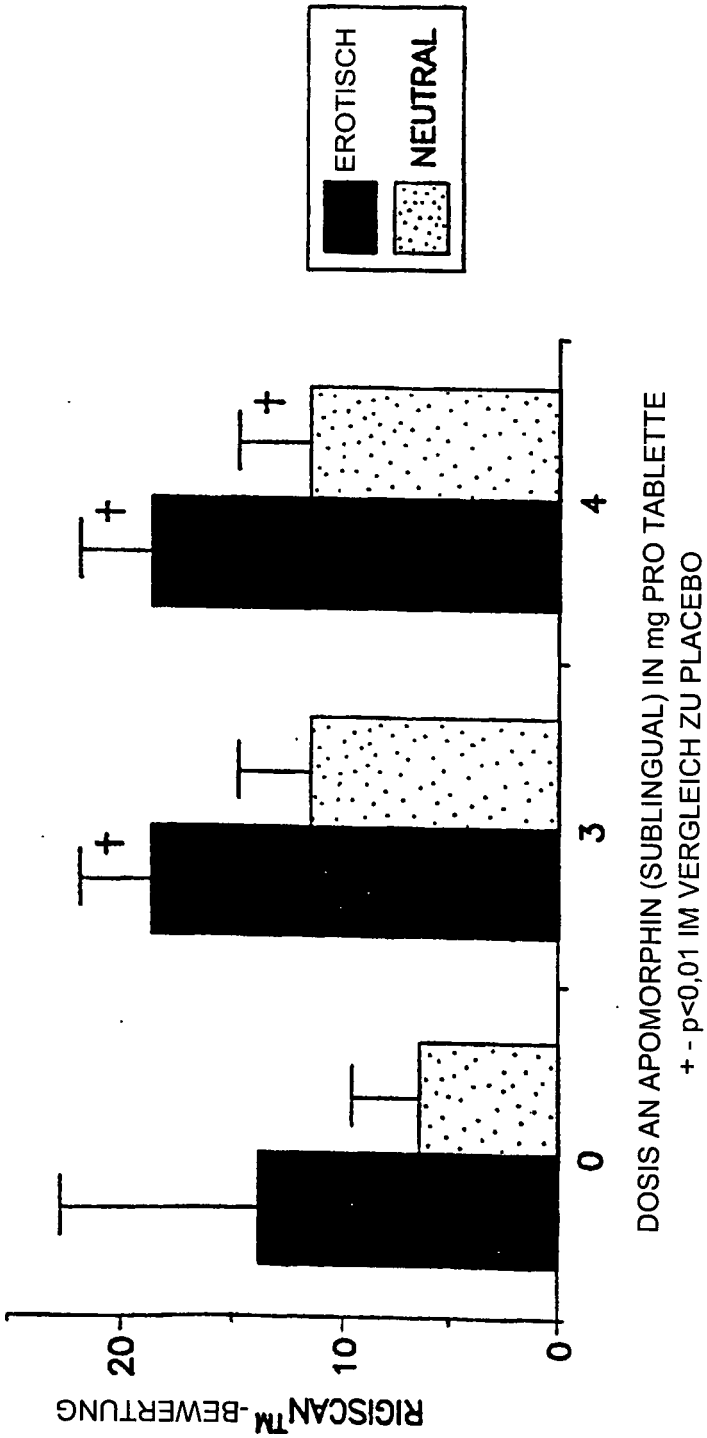

EROTISCH
NEUTRAL
RIGISCAN™-BEWERTUNG
20
10
0
0
3
4
+
+
+
DOSIS AN APOMORPHIN (SUBLINGUAL) IN mg PRO TABLETTE
+ - p<0,01 IM VERGLEICH ZU PLACEBO

FIG. 3