



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 33 128 T2** 2007.08.16

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 112 075 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 33 128.5**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US99/21513**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 946 977.8**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2000/015233**

(86) PCT-Anmeldetag: **17.09.1999**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **23.03.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **04.07.2001**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **06.09.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **16.08.2007**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/557** (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 15/10 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

154677 17.09.1998 US

(73) Patentinhaber:

Zonagen, Inc., The Woodlands, Tex., US

(74) Vertreter:

LEINWEBER & ZIMMERMANN, 80331 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**PODOLSKI, S., Joseph, The Woodlands, TX 77381,
US**

(54) Bezeichnung: **PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNGEN ZUR BEHANDLUNG VON EREKTILER DYS-
FUNKTION**

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**HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft verbesserte Arzneimittelzusammensetzungen, die zur Behandlung von erektiler Dysfunktion bei Männern zweckdienlich sind. Genauer gesagt offenbart die vorliegende Erfindung spezielle Formulierungen, die einen oder mehrere der folgenden pharmazeutischen Wirkstoffe umfassen: einen α -adrenergen Antagonisten, ein Prostaglandin und gegebenenfalls einen Phosphodiesterase-Inhibitor in einem neuen Puffer, sowie die Verwendung solcher Formulierungen zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von erektiler Dysfunktion bei Säugetieren (einschließlich Menschen).

[0002] Erektile Dysfunktion ist eine weitverbreitete medizinische Störung, die alleine in den USA etwa 20 Millionen Männer betrifft. Erektile Dysfunktion von Männern ist das Unvermögen, eine für den Geschlechtsverkehr ausreichende Erektion zu erreichen bzw. aufrechtzuerhalten (Impotence, National Institutes of Health Consensus Development Panel on Impotence Conference 270, 83–90, JAMA (1993)). Die dominante Ätiologie für dieses Leiden ist eine arterielle Insuffizienz, verbunden mit einer kardiovaskulären Erkrankung. Erektile Dysfunktion bei Männern beeinträchtigt die Lebensqualität und ist häufig mit Depressionen, Angst und geringem Selbstwertgefühl verbunden. Obwohl erektile Dysfunktion bei Männern ein großes klinisches Problem darstellt, ist die Behandlung dieser Störung weiterhin problematisch und unzufriedenstellend.

[0003] Eine der am wenigsten invasiven unter den verfügbaren Therapien umfasst die Verwendung einer Vakuunkonstraktionsvorrichtung auf dem Penis zur Erzielung einer Erektion. Die Physiologie des Penis ist so, dass das Blut durch Arterien, die tief im Gewebe liegen, einströmt, während das Blut durch nahe der Hautoberfläche liegende Venen ausströmt. Durch Anordnung eines Kunststoffzylinders über den Schaft des Penis und Verwendung einer Vakuumpumpe zum Aufhalten des venösen Blutstroms aus dem Penis schoppt sich das Gewebe des Corpus Caverosum penile mit eingeschlossenem Blut an, und es entsteht eine Erektion. Häufige Beschwerden der Patienten sind, dass diese Vorrichtung den Geschlechtsakt unterbricht, kurze Wirksamkeitsdauer hat und bei längerer Anwendung Gewebeschäden, wie z.B. Nekrose, am Penis verursachen kann.

[0004] Die Implantation einer Penisprothese ist eine Alternativbehandlung für erektile Dysfunktion. Diese Therapie umfasst die chirurgische Implantation einer mechanischen Vorrichtung in den Penis (z.B. siehe US-Patent Nr. 5.065.744 an Zumanowshky). Diese Vorrichtung kann ein halbsteifer durch Druck verformbarer Stab oder ein mit Flüssigkeit gefülltes Rohr sein, der/das vom Patienten betätigt werden kann, um eine Erektion zu erzielen. Obwohl dieses Verfahren die Fähigkeit zu urinieren, zu ejakulieren oder einen Orgasmus zu haben nicht beeinflusst, kann die Operation zur Implantation der Prothese zu Schmerzen, Infektionen und Narben führen.

[0005] Jüngste Erkenntnisse über den physiologischen Mechanismus der Peniserektion haben zur Entwicklung anderer Therapien zur Behandlung von erektiler Dysfunktion geführt. Vorstudien haben gezeigt, dass bei sexueller Erregung Stickstoffoxidmoleküle aus den Nervenenden und Endothelzellen in den Genitalien in das benachbarte Gewebe freigesetzt werden. Diese Stickstoffoxidmoleküle bedingen dann, dass das Enzym Guanylat-Cyclase zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) erzeugt, das den Spiegel des intrazellulären Kalziums im umgebenden Medium senkt und die Entspannung der Zellen der glatten Muskulatur ermöglicht. Im Penis ermöglicht die Entspannung der Zellen der glatten Muskulatur des Corpus cavernosum einen verstärkten Blutfluss in die kavernen Räume, was einen stärkeren intrakavernösen Druck ermöglicht, wodurch der Penis steif wird.

[0006] Daraus folgt, dass ein pharmakologisches Mittel, das den Abbau von cGMP hemmt, das Potenzial hat, die Erektionsreaktion bei sexueller Stimulierung zu verlängern oder zu verstärken. Das Arzneimittel Sildenafil (ViagraTM, Pfizer, Inc.) ist ein solches pharmakologisches Mittel, das bei oraler Verabreichung in dieser Hinsicht gewisse Erfolge zeigt (Terrett, N.K. et al., Bioorg. Med. Chem. Lett. 6, 1819-1824 (1996)).

[0007] Andere Formen der verfügbaren oralen Therapien zur Behandlung von erektiler Dysfunktion umfassen zentral wirkende Arzneimittel, wie z.B. Atipamezol (Farnos Orion), das ein α -adrenerger Antagonist ist, Apomorphin (Pentech Pharmaceuticals), das ein dopaminerg Agonist ist, Sildenafil (Pfizer Inc.), das ein Phosphodiesterase-Inhibitor ist, und Phentolaminformulierungen (VasomaxTM, Zonagen), die ebenfalls α -adrenerge Antagonisten/Vasodilatoren sind. Diese Arzneimittelfamilie scheint mittels Erweiterung der Arterien und Entspannung des Penisgewebes (Zellen der glatten Muskulatur) zu wirken, was in Kombination Blut im Penis einschließt, wodurch eine Erektion entsteht. Jedoch können einige orale Therapien Nachteile in Bezug auf die Wirksamkeit sowie Nebenwirkungen haben. Deshalb ist es in diesen Fällen von Vorteil, durch direkte Verab-

reichung von Arzneimitteln direkt auf/in den Penis die erektile Dysfunktion zu behandeln oder die Erektionsfähigkeit zu steigern. Diese Verabreichungsformen können auch die Dosis des benötigten Arzneimittels minimieren.

[0008] Ein alternativer Weg zur Verabreichung von vasoaktiven Mitteln wie den oben beschriebenen ist die transdermale Verabreichung in den Penis. Die Verbindung Alprostadil (Prostaglandin E1) ist als Creme (Macrochem) formuliert, die ins Penissgewebe absorbiert wird. Es ist gezeigt worden, dass sich Alprostadil an spezifische Rezeptoren im Penissgewebe bindet, womit ein Anstieg des Spiegels von zellulärem zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP) einhergeht. Der physiologische Mechanismus, wie oben für cGMP beschrieben, führt zu einem Rückgang des intrazellulären Kalziums im Zytoplasma und zur Entspannung der Zellen der glatten Muskulatur. Diese gefäßerweiternde Wirkung führt zu einem raschen arteriellen Strom in den Penis und zu einer Ausdehnung der sinusförmigen Räume darin. Diese Wirkung drosselt den venösen Strom aus dem Penis, wodurch der Penis steif wird. Ein anderes vasoaktives Mittel, Papaverinhydrochlorid, wird in ein Pflaster (PharmaPatch, Pharmedia) einformuliert, um auf der Haut des Penis aufgetragen zu werden und als nichtspezifischer Phosphodiesterase-Inhibitor zu wirken, um über einen ähnlichen Mechanismus wie den oben beschriebenen zur Bildung einer Erektion die cGMP-Spiegel beizubehalten. Diese äußerlichen Behandlungen der Hautoberfläche des Penis haben den Nachteil, dass der Partner beim Geschlechtsverkehr in Kontakt mit dem Arzneimittel kommt, was negative Auswirkungen haben kann.

[0009] Die oben genannten pharmakologischen Mittel und Verabreichungswege stellen Therapien zur Behandlung von erektiler Dysfunktion dar, die bei 75 bis 80 % der 20 Millionen Männer mit erektiler Dysfunktion erfolgreich sein können. Jedoch ist für die übrigen 20 bis 25 % eine andere Behandlung erforderlich, die oft eine intraurethrale und/oder intrakavernöse Injektionstherapie umfasst.

[0010] Derzeit gibt es zwei von der FDA genehmigte verfügbare Injektionstherapien (Caverject, Pharmacia-Upjohn und Edex™, Schwartz Pharma), beide verwenden Alprostadil als aktive Komponente. Caverject wird als gefriergetrocknetes Pulver kommerziell vermarktet, das den aktiven Bestandteil Alprostadil in einer Basis aus Lactose, Natriumcitrat und Benzylalkohol umfasst. Bei Rekonstitution mit Wasser wird Caverject in den intrakavernösen Raum des Penis injiziert. Gleichermäßen ist EDEX™ ein gefriergetrocknetes Pulver, das Alprostadil, α -Cyclodextrin und wasserfreie Lactose enthält. Dieses wird ebenfalls mit Wasser rekonstituiert, bevor es in den intrakavernösen Raum des Penis injiziert wird. Vor kurzem ist auch ein Harnröhrenzäpfchen von Alprostadil (MUSE™, Vivus, Inc.) auf den Markt gekommen, dieses hat jedoch enttäuschende klinische Ergebnisse erbracht (Biotech, Newswatch 4–5 (15. Juni 1998). Nicht alle Männer, die unter erektiler Dysfunktion leiden, reagieren auf eine alleinige Alprostadiltherapie.

[0011] Zur Behandlung jener Personen, die nicht auf Alprostadil reagierten, zeigten Zornigotti et al. (J. Urol. 133:39–41 (1985)), hierin durch Verweis aufgenommen, dass die intrakavernöse Injektion einer Kombination aus Papaverinhydrochlorid und Phentolaminmesylat rasch ein vorübergehendes Anschwellen des Penis hervorrief, auf das als Reaktion auf sexuelle Anregung eine Erektion folgen konnte.

[0012] Ebenso berichteten Althof et al. (J. Sex Marital Ther. 17 (2), 101–112 (1991), die hierin durch Verweis aufgenommen ist), dass die intrakavernöse Injektion von Papaverinhydrochlorid und Phentolaminmesylat bei 84 % der Patienten, die Injektionen erhielten, zu einer verbesserten Erektionsfähigkeit führte. Allerdings gab es in dieser Studie eine hohe Drop-Out-Rate (57 %), weil 25 % der Patienten fibrotische Knötchen entwickelten, 30 % eine abnorme Leberfunktion aufwiesen und es bei 19 % zu einer Vernarbung des Penissgewebes kam. In einer anderen Studie unter Einsatz derselben Kombination aus Phentolaminmesylat und Papaverinhydrochlorid führte die intrakavernöse Injektion dieser Kombination bei Patienten, die Injektionen erhielten, zu deutlicher Penisfibrose (siehe Larsen, E.K. et al.; J. Urol. 137, 292–293 (1987)).

[0013] Deshalb besteht Bedarf an einer sicheren und wirksamen Alternativbehandlung für erektile Dysfunktion, welche die Nachteile der zuvor beschriebenen und derzeit verfügbaren Therapien minimiert.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0014] Es werden Zusammensetzungen zur Behandlung von erektiler Dysfunktion bei Männern bereitgestellt. Bei Injektion in den Corpus cavernosum tragen die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung zur Produktion, Steigerung oder Aufrechterhaltung einer Erektion des Penis bei. Die Zusammensetzungen umfassen einen oder mehrere α -adrenerge Antagonisten und ein Prostaglandin und gegebenenfalls einen Phosphodiesterase-Inhibitor. Bevorzugte α -adrenerge Antagonisten umfassen Phentolaminmesylat und Phentolaminhydrochlorid wie auch andere pharmazeutisch annehmbare Salze von Phentolamin. Bevorzugte Phosphodiesterase-

se-Inhibitoren umfassen Papaverinhydrochlorid. Klasse-V-Phosphodiesterase-Inhibitoren, wie z.B. Sildenafil (Pfizer), sind noch bevorzugter. Alprostadil ist ein bevorzugtes Prostaglandin. Beliebige pharmazeutisch annehmbare Salze, Hydrate, Halbhydrate, Ester oder andere pharmazeutisch annehmbare Formen der obigen pharmazeutischen Wirkstoffe liegen ebenfalls im Schutzbereich der Erfindung. Die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung können weiters einen Puffer umfassen, worin der Puffer ein Substrat für Stickstoffoxyd-Synthetase umfasst, das L-Arginin ist.

[0015] Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst Phentolaminmesylat, Alprostadil und Papaverinhydrochlorid (Dreifachmischung) und einen Puffer, worin der Puffer ein oder mehrere Substrate für Stickstoffoxyd-Synthetase umfasst, einschließlich L-Arginin. Bevorzugte Puffer umfassen Glycin, Arginin und Gemische davon. Noch bevorzugter umfasst der Puffer ein Gemisch aus Glycin, L-Arginin, Mannit und Benzylalkohol in Wasser, das bei Kombination mit den Wirkstoffen ein injizierbares Gemisch mit einem pH-Wert von etwa 6–8 ergibt. Eine andere Ausführungsform der Erfindung umfasst Phentolaminmesylat und Alprostadil und den Puffer.

[0016] Jeder beliebige der vorhergehenden Puffer kann auch andere pharmazeutische Exzipienten, Träger und dergleichen umfassen. Ein Vorteil der Verwendung der Puffer der vorliegenden Erfindung in Verbindung mit den zuvor beschriebenen Wirkstoffen sind die resultierenden verbesserten Löslichkeitsprofile der pharmazeutisch annehmbaren Mittel. Zusätzlich stellen die Puffer Substrate für das Enzym Stickstoffoxyd-Synthetase bereit, das eine Rolle bei der Erektionsreaktion spielt, und können dazu führen, dass eine niedrigere Dosis erforderlich ist, um Wirkung zu zeigen.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0017] Die vorliegende Erfindung betrifft verbesserte Zusammensetzungen, die, wie durch ein Beispiel veranschaulicht wird, ein oder mehrere der vasoaktiven Mittel Phentolaminmesylat, Papaverinhydrochlorid und Alprostadil (oder beliebige pharmazeutisch annehmbare Salze dieser vasoaktiven Mittel) umfassen. Ein anderer Aspekt der vorliegenden Erfindung betrifft Zusammensetzungen, die ein oder mehrere Mittel, wie z.B. Papaverin, Phentolamin und Alprostadil, in einem Puffer umfassen, der L-Arginin oder ein Gemisch aus Glycin und L-Arginin umfasst. Aufgrund der verbesserten Löslichkeitsprofile der vasoaktiven Mittel in den Puffern der vorliegenden Erfindung senkt die Anwendung der Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung die Häufigkeit fibrotischer Knötchen im Penis und Priapismus, der auf die Ausfällung und Depotbildung vasoaktiver Mittel an der Injektionsstelle zurückzuführen ist. Ohne sich auf eine Theorie festzulegen, wird auch angenommen, dass die Gegenwart von L-Arginin oder anderen Substraten für Stickstoffoxyd-Synthetase in den Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung die Dosierung der Wirkstoffe senken kann, die wirksam erektile Dysfunktion behandeln können.

[0018] Die vorliegende Erfindung wird unter Verweis auf Phentolamin als α -adrenergen Antagonisten und speziell unter Verweis auf Phentolaminmesylat oder Phentolaminhydrochlorid veranschaulicht. Phentolamin kann in solvatisierten wie auch in nicht solvatisierten Formen, einschließlich hydrierten Formen, z.B. als Hemihydrat, vorkommen.

[0019] Im Allgemeinen entsprechen die solvatisierten Formen mit pharmazeutisch annehmbaren Lösungsmitteln, wie z.B. Wasser, Ethanol und dergleichen, für die Zwecke der vorliegenden Erfindung den nicht solvatisierten Formen. Phentolamin kann auch pharmazeutisch annehmbare Salze mit organischen und anorganischen Säuren bilden. Beispiele für geeignete Säuren zur Salzbildung sind Halogenwasserstoffsäuren, wie z.B. Salzsäure und Bromwasserstoffsäuren, sowie andere Säuren, wie z.B. Schwefel-, Phosphor-, Essig-, Citronen-, Oxal-, Malon-, Salicyl-, Äpfel-, Fumar-, Bernstein-, Ascorbin-, Malein-, Methansulfon-, Toluolsulfonsäure und andere fachbekannte Mineral- und Carbonsäuren. Die Salze werden hergestellt, indem die freie Basenform mit einer geeigneten Menge der gewünschten Säure kontaktiert wird, um auf herkömmliche Weise ein Salz zu produzieren. Die freien Basenformen können wiederhergestellt werden, indem das Salz mit einer geeigneten verdünnten wässrigen Basenlösung, wie z.B. mit verdünntem wässrigen Natriumhydroxid, Kaliumcarbonat, Ammoniak oder Natriumbicarbonat, behandelt wird. Die freien Basenformen unterscheiden sich von ihren entsprechenden Salzformen in bestimmten physikalischen Eigenschaften, wie z.B. Löslichkeit in polaren Lösungsmitteln, aber die Salze entsprechen für die Zwecke der vorliegenden Erfindung andererseits ihren entsprechenden freien Basenformen.

[0020] Wenn Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung nur einen α -adrenergen Antagonisten oder einen Phosphodiesteraseinhibitor oder ein Prostaglandin als pharmazeutischen Wirkstoff umfassen, kann die Zusammensetzung außerdem einen Puffer umfassen, der ein Substrat für Stickstoffoxyd-Synthetase ent-

hält, das L-Arginin ist. Wenn die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung zwei oder mehrere der pharmazeutisch annehmbaren oben beschriebenen Mittel umfassen, umfassen die Zusammensetzungen Puffer, die ein Substrat für Stickstoffoxid-Synthetase, L-Arginin, enthalten.

[0021] Eine exemplarische Ausführungsform ist eine Zusammensetzung, die einen α -adrenergen Antagonisten (z.B. Phentolaminmesylat), einen Phosphodiesterase-Inhibitor (z.B. Papaverinhydrochlorid oder Sildenafil) und ein Prostaglandin (z.B. Alprostadil) in einem Puffer umfassen. Die Wirkstoffe Phentolaminmesylat, Papaverinhydrochlorid und Alprostadil sind in der Zusammensetzung in einem Gewichtsverhältnis in einem Bereich von etwa 0,1:1,0:0,001 bis etwa 5:30:0,02 enthalten. Das Gewichtsverhältnis Phentolaminmesylat:Papaverinhydrochlorid:Alprostadil beträgt vorzugsweise etwa 1:30:0,01. Noch bevorzugter beträgt das Gewichtsverhältnis Phentolaminmesylat:Papaverinhydrochlorid:Alprostadil etwa 5:7,5:0,005.

[0022] Die Dosierungen der vasoaktiven Komponenten der vorliegenden Erfindung liegen bei einem Gesamtvolumen von etwa 0,5 ml im Bereich von etwa 0–40 μ g/ml Alprostadil, etwa 0–50 mg/ml Papaverin und etwa 0–10 mg/ml Phentolamin. Bevorzugte Dosierungen für die Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung liegen bei einem Gesamtvolumen von etwa 0,5 ml im Bereich von etwa 1–5 mg/ml Phentolamin, etwa 0–30 mg/ml Papaverin und etwa 5–20 μ g/ml Alprostadil. Noch bevorzugter beträgt diese Dosis bei einem Gesamtvolumen von etwa 0,5 ml etwa 5 mg/ml Phentolamin, etwa 7,5 mg/ml Papaverin und etwa 0,005 mg/ml Alprostadil.

[0023] Eine andere exemplarische Ausführungsform ist eine Zusammensetzung, die einen α -adrenergen Antagonisten (z.B. Phentolaminmesylat) und ein Prostaglandin (z.B. Alprostadil) in einem Puffer umfasst, der L-Arginin enthält. Die Wirkstoffe Phentolaminmesylat und Alprostadil sind in der Zusammensetzung in einem Gewichtsverhältnis im Bereich von 0,1:0,001 bis etwa 5:0,02 gegenwärtig. Das Gewichtsverhältnis von Phentolaminmesylat:Alprostadil ist bevorzugt etwa 5:0,005.

[0024] Die Dosierungen der vasoaktiven Komponenten in dieser Ausführungsform der vorliegenden Erfindung liegen bei einem Gesamtvolumen von etwa 0,5 ml im Bereich von etwa 0–40 μ g/ml Alprostadil und etwa 0–10 mg/ml Phentolamin. Bevorzugte Dosierungen liegen bei einem Gesamtvolumen von etwa 0,5 ml im Bereich von etwa 1–5 mg/ml Phentolamin und 5–20 μ g/ml Alprostadil. Noch bevorzugter ist die Dosis bei einem Gesamtvolumen von etwa 0,5 ml etwa 5 mg Phentolamin und etwa 0,005 mg/ml Alprostadil.

[0025] Im Fall einer Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung, die nur Phentolamin als vasoaktives Mittel in Kombination mit einem Puffer enthält, der Arginin enthält, beträgt die bevorzugte Dosierung bei einem Gesamtvolumen von etwa 0,5 ml etwa 1,25 mg/ml. Für eine Zusammensetzung, die nur Papaverin als vasoaktives Mittel in Kombination mit einem Puffer enthält, der Arginin enthält, beträgt die bevorzugte Dosierung bei einem Gesamtvolumen von 0,5 ml etwa 7,5 mg/ml. In einer Zusammensetzung, die nur Alprostadil als vasoaktives Mittel in einem argininhaltigen Puffer enthält, beträgt die bevorzugte Dosierung bei einem Gesamtvolumen von 0,5 ml 5 μ g/ml. Die vorliegende Erfindung umfasst auch Zusammensetzungen, die in einem Puffer nur zwei der vasoaktiven Mittel gemäß der vorliegenden Erfindung umfassen.

[0026] Die Wirkstoffe werden in einem Puffer verabreicht, der ihre Löslichkeit verstärkt und ein Substrat für Stickstoffoxid-Synthetase, L-Arginin, bereitstellt. Der Puffer enthält vorzugsweise Glycin, Mannit und Benzylalkohol in Wasser. In diesem Puffer liegt der Glycingehalt vorzugsweise im Bereich von etwa 1 bis etwa 2 Gew.-%. Noch bevorzugter enthält der Puffer L-Arginin, Glycin und andere pharmazeutisch annehmbare Exzipienten, wie z.B. Mannit und Benzylalkohol, in Wasser. Das Gewichtsverhältnis zwischen L-Arginin und Glycin in diesem bevorzugten Puffer beträgt etwa 1:20. Der pH-Wert der Zusammensetzung im Puffer beträgt etwa 3 bis etwa 9. Ein bevorzugter pH-Bereich für die Zusammensetzung im Puffer ist etwa 6 bis etwa 8. Ein neutraler pH-Wert wird am meisten bevorzugt.

[0027] Die vorliegende Erfindung umfasst auch die Verwendung einer offenbarten Zusammensetzung zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von erektiler Dysfunktion bei Männern. Vorzugsweise umfasst die Zusammensetzung Phentolaminmesylat, Papaverinhydrochlorid und Alprostadil im Puffer. Der Verabreichungsweg kann aus der aus oraler, transdermalen, subkutaner, intraperitonealer, intramuskulärer und intravenöser (einschließlich intrakavernöser) Verabreichung bestehenden Gruppe ausgewählt werden. Ein bevorzugter Verabreichungsweg ist die intrakavernöse Injektion.

[0028] Eine bevorzugt verwendete Zusammensetzung umfasst Phentolaminmesylat, Papaverinhydrochlorid und Alprostadil in einem Gewichtsverhältnis im Bereich von etwa 0,1:0,0:0,001 bis etwa 5:30:0,02. Phentolaminmesylat, Papaverinhydrochlorid und Alprostadil sind in der Zusammensetzung vorzugsweise in einem Ge-

wichtsverhältnis von etwa 1:30:0,01 enthalten. Phentolaminmesylat, Papaverinhydrochlorid und Alprostadil sind in der Zusammensetzung noch bevorzugter in einem Gewichtsverhältnis von etwa 0,5:7,5:0,005 enthalten.

[0029] Die Dosierungen der vasoaktiven Mittel, die in diesem Verfahren der Behandlung nützlich sind, liegen bei einem Gesamtvolumen von etwa 0,5 ml im Bereich von etwa 0–40 µg/ml Alprostadil, etwa 0–50 mg/ml Papaverin und etwa 0–10 mg/ml Phentolamin. Bevorzugte Dosierungen der vasoaktiven Mittel liegen bei einem Gesamtvolumen von etwa 0,5 ml im Bereich von etwa 1–5 mg/ml Phentolamin, etwa 0–30 mg/ml Papaverin und etwa 5–20 µg/ml Alprostadil. Noch bevorzugter ist die in diesem Verfahren verwendete Dosis bei einem Gesamtvolumen von etwa 0,5 ml etwa 5 mg/ml Phentolamin, etwa 7,5 mg/ml Papaverin und etwa 0,005 mg/ml Alprostadil.

[0030] In den Anwendungen einer Zusammensetzung, die Phentolamin als vasoaktives Mittel enthält, beträgt die bevorzugte Dosierungsrate bei einem Gesamtvolumen von 0,5 ml 7,5 mg/ml. In Verfahren, die eine Zusammensetzung verwenden, die nur Papaverin als vasoaktives Mittel umfasst, beträgt die bevorzugte Dosierungsrate bei einem Gesamtvolumen von etwa 0,5 ml etwa 7,5 mg/ml. In Verfahren, die eine Zusammensetzung verwenden, die Alprostadil als vasoaktives Mittel enthält, beträgt die bevorzugte Dosierungsrate bei einem Gesamtvolumen von 0,5 ml etwa 5 g/ml.

[0031] Eine andere Zusammensetzung zu Verwendung bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von erektiler Dysfunktion umfasst einen α -adrenergen Antagonisten (z.B. Phentolaminmesylat) und ein Prostaglandin (z.B. Alprostadil). Die Wirkstoffe Phentolaminmesylat und Alprostadil sind in der Zusammensetzung in einem Gewichtsverhältnis im Bereich von etwa 0,1:0,001 bis etwa 5:0,02 enthalten. Vorzugsweise beträgt das Gewichtsverhältnis Phentolaminmesylat:Alprostadil etwa 5:0,005.

[0032] Die Dosierungen der vasoaktiven Komponenten der vorliegenden Erfindung liegen bei einem Gesamtvolumen von etwa 0,5 ml im Bereich von etwa 0–40 µg/ml Alprostadil und etwa 0–10 mg/ml Phentolamin. Bevorzugte Dosierungen liegen bei einem Gesamtvolumen von etwa 0,5 ml im Bereich von etwa 1–5 mg/ml Phentolamin und 5–20 µg/ml Alprostadil. Noch bevorzugter beträgt die Dosis bei einem Gesamtvolumen von etwa 0,5 ml etwa 5 mg Phentolamin und etwa 0,005 mg/ml Alprostadil.

[0033] Der zur Lösung der Wirkstoffe in den vorhergehenden Verfahren verwendete Puffer enthält L-Arginin und kann Gemische aus Glycin, Mannit und Benzylalkohol in Wasser umfassen. Der Glycingehalt dieses Puffers liegt vorzugsweise im Bereich von etwa 1 bis etwa 2 Gew.-%. Noch bevorzugter umfasst der Puffer ein Gemisch aus Glycin, L-Arginin und Mannit und Benzylalkohol in Wasser. Das Gewichtsverhältnis zwischen Glycin und L-Arginin im bevorzugten Puffer beträgt etwa 1:20. Der pH-Wert der Zusammensetzung der vorliegenden Erfindung im Puffer beträgt etwa 3 bis etwa 9. Ein bevorzugter pH-Bereich für die Zusammensetzung im Puffer ist etwa 6 bis etwa 8. Ein neutraler pH-Wert wird am meisten bevorzugt.

[0034] Die Erfindung betrifft auch eine Dosiseinheitsform jeglicher hierin beschriebener Zusammensetzungen.

[0035] Die vorliegende Erfindung wird durch die folgenden Beispiele veranschaulicht. Beispiel 1 beschreibt einen Versuch zur Bestimmung der erhöhten Löslichkeit der Wirkstoffe Phentolamin, Papaverin und Alprostadil in einem Puffer, der Glycin und Arginin enthält. Beispiel 2 zeigt die Fähigkeit der verbesserten Zusammensetzungen, nach intrakavernöser Injektion einer Zusammensetzung, die Phentolaminmesylat, Papaverinhydrochlorid und Alprostadil in einem Puffer enthält, mit unterschiedlichen pH-Werten, eine Peniserektion bei Kaninchen auszulösen. Beispiel 3 beschreibt, wie die verbesserten Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung zur Behandlung von erektiler Dysfunktion bei Menschen eingesetzt werden können. Beispiel 4 zeigt die Sicherheit und Wirksamkeit der verbesserten Zusammensetzungen, wenn diese zur Behandlung von erektiler Dysfunktion bei Menschen verwendet werden.

[0036] Die obige Beschreibung und die Beispiele sollen die vorliegende Erfindung veranschaulichen.

BEISPIEL 1

Löslichkeit von Phentolamin-Papaverin in Glycin-Arginin-Puffer

[0037] Papaverin ist in Gegenwart von Phentolamin bei physiologischem pH schwer löslich (< 1 mg/ml). Unter diesen Bedingungen kann Papaverin ausfallen und eine Ablagerung des festen Arzneimittels an der Injektions-

stelle bilden. Diese Ablagerung von festem Papaverin kann als Arzneimitteldepot wirken, das über einen gewissen Zeitraum seine Wirkung auf die Erektionsfähigkeit ausübt und so das Risiko für Priapismus und das Auftreten von Knötchen/Fibrose im Penis erhöht.

[0038] Zur Lösung dieses Problems wurden Puffer, die Glycin, Arginin oder ein Gemisch aus Glycin und L-Arginin umfassten, hergestellt, um die Löslichkeit der Wirkstoffe Papaverin und Phentolamin zu fördern und ein Substrat für Stickstoffoxid-Synthetase bereitzustellen. Es wurde eine Reihe gesättigter Lösungen, die pharmazeutisch wirksame Inhaltsstoffe in Puffern mit unterschiedlichen pH-Werten enthielten, hergestellt, filtriert und dann mit einem Hochleistungsflüssigkeitschromatographen (HPLC) mit UV-Detektor analysiert, um die Konzentration der gelösten Wirkstoffe Phentolamin und Papaverin zu bestimmen.

[0039] Zum Puffer, der 0,1 M Glycin und etwa 2 mM L-Arginin bei einem anfänglichen pH von 8,2 enthielt, wurden gesättigte Lösungen von Papaverinhydrochlorid und festes Phentolaminmesylat in einem konstanten Verhältnis von etwa 6 zu etwa 1 in den in Tabelle 1 angegebenen Mengen zugesetzt. Eine 0,1 N Lösung von NaOH wurde verwendet, um den pH-Wert auf die angegebenen Werte einzustellen. Diese Lösungen wurden etwa 10 Minuten lang geschüttelt und über Nacht bei Raumtemperatur gehalten, um maximale Auflösung der Arzneimittel im Puffer zu ermöglichen. Die Proben wurden dann durch einen 0,45-µ-PTFE-Filter filtriert, um ungelöstes Arzneimittel zu entfernen, und mittels HPLC analysiert, um zu bestimmen, wie viel von jedem Arzneimittel bei den verschiedenen pH-Werten in Lösung gegangen war. Unter Einsatz einer C₁₈-Säule und einer mobilen Phase aus Puffer (5 mM NaH₂PO₄ und 5 mM Octansulfonsäure, pH 3) in 30 % Acetonitril wurde mit einer Durchflussgeschwindigkeit von 1,5 ml/Minute HPLC durchgeführt. Die Detelektionswellenlänge betrug 210 nm. Standardkurven von sowohl Phentolamin als auch Papaverin wurden erstellt und durch Messung der Peakfläche die Konzentration des Phentolamin-Papaverin-Gemischs in den Proben bestimmt. Die Ergebnisse sind in nachstehender Tabelle 1 angeführt.

Tabelle 1

Löslichkeit von Wirkstoffen in Puffern

<u>pH</u>	<u>Papaverin (mg/ml)</u>		<u>Phentolamin (mg/ml)</u>	
	<u>zu Puffer zugesetzt</u>	<u>in Lösung</u>	<u>zu Puffer zugesetzt</u>	<u>in Lösung</u>
3,91	66	36,81	11	12,12
4,35	60	7,75	10	9,88
5,04	60	0,7	10	6,5
7,48	60	0,17	10	4,97
7,65	60	0,2	10	6,99

[0040] Die Daten zeigen, dass die Löslichkeit im Glycin-Arginin-Puffer bei einem pH-Wert von 3,91 für Papaverin etwa 36,81 g/ml betrug. Hingegen betrug die Löslichkeit in einem Glycin-Arginin-Puffer bei einem pH-Wert von 7,48 nur 0,2 mg/ml. Deshalb erhöht die Verwendung eines Glycin und L-Arginin enthaltenden Puffers mit einem pH-Wert von etwa 3–5 die Löslichkeit von Papaverin im Gegensatz zu einem Puffer mit einem pH-Wert über 7,0. In ähnlicher Weise war die Löslichkeit von Phentolamin im Gemisch im Allgemeinen bei niedrigerem pH-Wert höher. Allerdings wurde bei einem pH von 7,65 ein Anstieg der Löslichkeit von Phentolamin beobachtet. Die erhöhte Löslichkeit der vasoaktiven Arzneimittel in den Puffern der vorliegenden Erfindung verringert die Möglichkeit, dass die Arzneimittel an der Injektionsstelle Depots bilden.

BEISPIEL 2

Intrakavernöse Injektion von Dreifachmischungsformulierungen

[0041] In dieser Studie wurden vier weiße Neuseeland-Kaninchen verwendet, um die Auswirkung von intrakavernöser Injektion zweier Formulierungen von Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung zu bestimmen. Die Zusammensetzungen umfassten ein Dreifachgemisch aus Alprostadil, Phentolaminmesylat und Pa-

paverinhydrochlorid. Die genauen Zusammensetzungen sind in der nachstehenden Tabelle angeführt. Der Inhalt der Formulierungen A und B ist ähnlich, mit der Ausnahme, dass Formulierung B kein L-Arginin enthält.

Tabelle 2

Zusammensetzung injizierbarer Dreifachmischungsformulierungen

	<u>Formulierung A (pro ml)</u>	<u>Formulierung B (pro ml)</u>
Alprostadil	20 µg	20 µg
Phentolaminmesylat	5 mg	5 mg
Papaverin-HCl	30 mg	30 mg
L-Arginin	0,35 mg	keines
Glycin	7,5 mg	7,5 mg
Mannit	24 mg	24 mg
Benzylalkohol	8,4 mg	8,4 mg
	End-pH: 3,98	End-pH: 4,01
	steril filtriert	steril filtriert

[0042] Zwei der Kaninchen erhielten intrakavernöse Injektionen der Lösung A, die beiden anderen Kaninchen erhielten intrakavernöse Injektionen der Lösung B. Zur Vorbereitung auf diese Injektionen wurden die Kaninchen mithilfe einer intramuskulären Injektion von Ketamin (35 mg/kg) und Xylazin (5 mg/kg) anästhetisiert. Mit intravenösen Bolusinjektionen Pentobarbital (25 mg/ml) von 0,2 ml wurde die Betäubung bei Bedarf aufrechterhalten. Zur Online-Messung des systemischen arteriellen Drucks wurde ein Angiokatheter, Größe 20, in die Carotis eingeführt.

[0043] Ein Minikatheter, Größe 23, wurde zur Messung des intrakavernösen Druckes während der Erektion in den Corpus cavernosum platziert. Es wurden der arterielle Blutdruck und intrakavernöse Druck im Grundzustand aufgezeichnet. Sobald der Grundzustand herbeigeführt worden war, wurden 0,2 ml entweder von Lösung A oder Lösung B intrakavernös injiziert. Die Auswirkung der intrakavernösen Arzneimittelverabreichung auf den intrakavernösen Druck und systemischen arteriellen Druck wurde kontinuierlich aufgezeichnet. Es wurden weitere intrakavernöse Injektionen gesetzt, wenn keine vollständige Peniserektion bewirkt wurde.

[0044] Die Ergebnisse zeigen, dass das erste Kaninchen, dem eine intrakavernöse Injektion mit 0,2 ml der Lösung A gesetzt wurde, eine vollständige Peniserektion erfuhr, die länger als 30 Minuten anhielt. Der intrakavernöse Druck, ein Maß für die Anschoppung, stieg von etwa 30 mmHg auf etwa 63 mmHg (91 % des mittleren systemischen arteriellen Drucks nach Injektion). Die einzige festgestellte Nebenwirkung war eine geringfügige Hypotonie, die etwa 10 Sekunden anhielt. Es war keine Auswirkung auf die Herzfrequenz festzustellen.

[0045] Das zweite Kaninchen, dem eine intrakavernöse Injektion von 0,2 ml der Lösung A gesetzt wurde, erfuhr eine vollständige Peniserektion, die etwa 4 Minuten anhielt. Der intrakavernöse Druck nach der Injektion stieg von etwa 35 mmHg auf etwa 69 mmHg (83 % des mittleren systemischen arteriellen Drucks). Diesem Kaninchen wurde ein zweites Mal eine Injektion mit 0,2 ml der Lösung A verabreicht, was eine vollständige Peniserektion bewirkte, die länger als 30 Minuten anhielt. Nach der zweiten intrakavernösen Injektion stieg der intrakavernöse Druck von etwa 45 mmHg auf etwa 81 mmHg (96 % des mittleren systemischen arteriellen Drucks). Die einzige festgestellte Nebenwirkung war eine geringfügige vorübergehende Hypotonie, die etwa 8 Sekunden anhielt. Es war keine Auswirkung auf die Herzfrequenz festzustellen.

[0046] Das dritte Kaninchen erhielt eine intrakavernöse Injektion von 0,2 ml der Lösung B, die eine Teilerektion von etwa 36 mmHg auf etwa 50 mmHg (60 % des mittleren systemischen arteriellen Drucks) bewirkte. Die zweite Injektion bewirkte eine vollständige Peniserektion, die länger als 30 Minuten anhielt. Nach der zweiten intrakavernösen Injektion stieg der intrakavernöse Druck von etwa 28 mmHg auf etwa 65 mmHg (96 % des mittleren systemischen arteriellen Drucks). Die einzige festgestellte Nebenwirkung war eine geringfügige vorübergehende Hypotonie, die etwa 6 Sekunden anhielt. Es war keine Auswirkung auf die Herzfrequenz festzustellen.

[0047] Das vierte Kaninchen erhielt zwei Injektionen, jede mit 0,2 ml der Lösung B, die keine Erektion bewirkten und nur einen geringfügigen Anstieg des intrakavernösen Drucks von etwa 15 mmHg auf etwa 33 mmHg zur Folge hatten. Eine dritte Injektion von 0,2 ml der Lösung B erzeugte eine Teilerektion, die den intrakavernösen Druck von etwa 30 mmHg auf etwa 45 mmHg erhöhte (64 % des mittleren systemischen arteriellen Drucks). Eine vierte Injektion von 0,2 ml der Lösung B verursachte eine vollständige Peniserektion, die etwa 15 Minuten anhielt. Nach der vierten Injektion stieg der intrakavernöse Druck von 42 mmHg auf etwa 65 mmHg (88 % des systemischen arteriellen Drucks). Nach jeder Injektion wurde eine vorübergehende geringfügige Hypotonie beobachtet, die etwa 5–8 Sekunden anhielt. Es kam zu keiner Veränderung der Herzfrequenz.

[0048] Diese Versuche zeigen, dass die intrakavernöse Verabreichung von Lösung A oder Lösung B eine Peniserektion beim Kaninchen zur Folge hatte. Die erektile Reaktion auf Lösung A trat nach einer Injektion beim ersten Kaninchen und nach zwei Injektionen beim zweiten Tier ein. Eine Erektionsreaktion auf Lösung B trat nach zwei Injektionen beim ersten Tier und nach vier Injektionen beim zweiten Tier ein. Deshalb scheint es, dass beide Lösungen A und B, welche die Wirkstoffe Phentolaminmesylat, Papaverinhydrochlorid und Alprostadil in Puffern von entweder Glycin oder Glycin-Arginin enthalten, eine effektive Behandlung der erektilen Dysfunktion bei Männern bereitstellen, jedoch waren zur Herbeiführung einer Erektion bei Kaninchen unter Verwendung von Lösung A weniger Injektionen erforderlich. Lösung A, die L-Arginin sowie Glycin enthält, scheint deshalb als Therapie für erektile Dysfunktion wirksamer zu sein als Lösung B.

BEISPIEL 3

Behandlung von erektiler Dysfunktion bei Menschen

[0049] Obwohl die vorhergehenden Beispiele die Wirkung eines Dreifachgemischs aus Alprostadil, Phentolaminmesylat und Papaverinhydrochlorid in Puffern mit oder ohne Arginin auf die erektile Funktion bei Kaninchen beschreiben, sind diese Zusammensetzungen auch zur Behandlung erektiler Dysfunktion bei Menschen zweckdienlich. Die zur Verabreichung an Menschen geeignete Dosis der Wirkstoffe kann von Fachleuten ganz einfach bestimmt werden. Beispielsweise können unter Verweis auf Zornio et al., J. Urol. 133, 39–41 (1985), die zeigten, dass die intrakavernöse Injektion von 30 mg Papaverin in Kombination mit 0,5 bis 1 mg Phentolamin (Gesamtvolumen von 1 ml) als Reaktion auf sexuelle Stimulierung eine Peniserektion bewirkte, geeignete Dosierungen für den Grundzustand bestimmt werden.

[0050] Dosierungen der Wirkstoffe, die in den Zusammensetzungen und Verfahren der vorliegenden Erfindung nützlich sind, liegen bei einem Gesamtvolumen von etwa 0,5 ml im Bereich von etwa 0 bis etwa 40 µg/ml Alprostadil, etwa 0 bis etwa 50 mg/ml Papaverin und etwa 0 bis etwa 10 mg/ml Phentolamin. Bevorzugte Dosierungen der Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung liegen bei einem Gesamtvolumen von etwa 0,5 ml im Bereich von etwa 1–5 mg/ml Phentolamin, etwa 7,5–30 mg/ml Papaverin und etwa 5–20 µg/ml Alprostadil. Noch bevorzugter beträgt die Dosis der Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung bei einem Gesamtvolumen von etwa 0,5 ml etwa 5 mg/ml Phentolamin, etwa 7,5 mg/ml Papaverin und etwa 0,005 mg/ml Alprostadil. Die Erektionsreaktion kann anhand verschiedener fachbekannter Kriterien gemessen werden.

[0051] Gemäß vorliegender Erfindung kann die Verwendung von Arginin und gegebenenfalls zusätzlich auch anderer Substraten zur Stickstoffoxidsynthese in Kombination mit vasoaktiven Substanzen, einschließlich Phentolamin und/oder Alprostadil und/oder Papaverin, die sexuelle Reaktion oder Reaktionsfähigkeit bei Männern, die unter erektiler Dysfunktion leiden, im Vergleich zur Zusammensetzung ohne Arginin oder anderen Stickstoffoxide-Synthetase-Substraten verstärken oder wiederherstellen. Die Gegenwart von Arginin kann auch die Verwendung geringerer Dosen der vasoaktiven Mittel ermöglichen, was zu einer kosteneffektiveren Therapie mit geringeren Nebenwirkungen führt.

BEISPIEL 4

Studie unter intrakavernöser Injektion bei Männern

[0052] Es wurde eine randomisierte placebokontrollierte Doppelblindstudie durchgeführt, um die Pharmakodynamik und Sicherheit der folgenden Dreifachmischungsformulierungen zu vergleichen.

	<u>Dreifachmischung 1</u>	<u>Dreifachmischung 2</u>
Prostaglandin E1	0,01 mg	0,005 mg
Phentolaminmesylat	1,0 mg	5,0 mg
Papaverin-HCl	30,0 mg	7,5 mg
L-Arginin	0,35 mg	0,35 mg
Glycin	7,5 mg	7,5 mg
Mannit	24 mg	24 mg
Benzylalkohol	8,4 mg	8,4 mg
End-pH	4,01	4,01

[0053] 65 männliche Patienten, bei denen die orale Behandlung versagte, erhielten alle über den Zeitraum der vierwöchigen Dauer der Studie die folgenden Behandlungskombinationen.

<u>BEHANDLUNG</u>	<u>PAPAVERINDOSIS</u>	<u>PHENTOLAMINDOSIS</u>	<u>ALPROSTADILDOSIS</u>
	<u>(mg)</u>	<u>(mg)</u>	<u>(mg)</u>
1 (Placebo)	0	0	0
2 (Caverject)	0	0	0,02
3 (Dreifachmischung 1)	30	1	0,01
4 (Dreifachmischung 2)	7,5	5	0,005

[0054] Die Behandlungsabfolge, in der den Patienten die Dosen verabreicht wurden, war bei jedem Patienten, der jede Woche eine Dosis einer Blindbehandlungskombination erhielt, randomisiert und doppelblind.

[0055] Die Arzneimittel der Studie wurden durch Injektion von 0,5 ml in den Corpus cavernosum von der dorsalen Seite des Penis unter Einsatz einer Insulinspritze der Größe 26 oder 27 verabreicht. Jeder Patient beurteilte 0, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 75, 90 und 120 Minuten nach der Injektion selbst seine Erektionsreaktion. Die Ergebnisse waren folgende:

<u>Behandlungskombination</u>	<u>Patienten, bei denen</u> <u>vollständige Erektionen</u> <u>eintraten (n=65)</u>	<u>Wirksamkeit (%)</u>
1	0	0
2	17	26 %
3	22	34 %
4	27	42 %

Mit steigender Phentolaminkonzentration stieg auch die Wirksamkeit der Zusammensetzung an. Die Wirksamkeit wird in % der Patienten angegeben, bei denen nach der Injektion eine vollständige Erektion eintrat. Diese Daten sind überraschend, weil Phentolamin bei alleiniger Injektion nur zu einer Schwellung, jedoch nicht zu einer vollständigen Erektion führte.

[0056] Zusammengefasst zeigen diese Daten, dass Patienten, bei denen die anfängliche orale Therapie oder eine andere Injektionstherapie versagt, von den hierin beschriebenen verbesserten Formulierungen profitieren können. Die vorangegangene Beschreibung soll die vorliegende Erfindung lediglich veranschaulichen.

Patentansprüche

1. Zusammensetzung, umfassend in einem Puffer:

(i) ein oder mehrere pharmazeutische Mittel, ausgewählt aus der aus einem α -adrenergen Antagonisten und einem Prostaglandin bestehenden Gruppe;

und gegebenenfalls

(ii) einen Phosphodiesteraseinhibitor;

worin der Puffer ein Substrat für Stickstoffoxidsynthetase umfasst, worin das Substrat für Stickstoffoxidsynthetase L-Arginin ist.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, worin der α -adrenerge Antagonist Phentolaminmesylat oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon ist.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, worin der Phosphodiesteraseinhibitor aus der aus Papaverinhydrochlorid oder Sildenafil, Klasse-V-Phosphodiesteraseinhibitoren und pharmazeutisch annehmbaren Salzen davon bestehenden Gruppe ausgewählt ist.

4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, worin das Prostaglandin Alprostadil ist.

5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, worin der Puffer ferner einen pharmazeutisch annehmbaren Exzipienten oder Träger umfasst.

6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, worin der Puffer ferner Glycin mit einem pH im Bereich von etwa 3 bis etwa 5 umfasst.

7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, worin der Puffer ein Gemisch aus Arginin und Glycin mit einem pH im Bereich von etwa 3 bis etwa 5 umfasst.

8. Zusammensetzung nach Anspruch 7, worin der Puffer Glycin und L-Arginin in einem Gewichtsverhältnis von etwa 1:20 umfasst.

9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, umfassend eine Kombination aus Phentolaminmesylat und Alprostadil.

10. Zusammensetzung gemäß Anspruch 9, ferner umfassend Papaverinhydrochlorid.

11. Zusammensetzung nach Anspruch 10, worin das Gewichtsverhältnis Phentolaminmesylat:Papaverinhydrochlorid:Alprostadil etwa 0,5:7,5:0,005 bis etwa 5:30:0,02 beträgt.

12. Zusammensetzung nach Anspruch 11, worin das Gewichtsverhältnis von Phentolaminmesylat:Papaverinhydrochlorid:Alprostadil etwa 5:7,5:0,005 beträgt.

13. Zusammensetzung nach Anspruch 10, worin die Dosierungen von Phentolaminmesylat, Papaverinhydrochlorid und Alprostadil etwa 0–10 mg/ml Phentolamin, etwa 0–50 mg/ml Papaverin und etwa 0–40 μ g/ml Alprostadil betragen.

14. Zusammensetzung nach Anspruch 13, worin die Dosierungen von Phentolaminmesylat, Papaverinhydrochlorid und Alprostadil etwa 1–5 mg/ml Phentolamin, etwa 7,5–30 mg/ml Papaverin und etwa 5–20 μ g/ml Alprostadil betragen.

15. Zusammensetzung nach Anspruch 14, worin die Dosierungen von Phentolaminmesylat, Papaverinhydrochlorid und Alprostadil etwa 5 mg/ml Phentolamin, etwa 7,5 mg/ml Papaverin und etwa 0,005 mg/ml Alprostadil betragen.

16. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 13 bis 15, worin Phentolaminmesylat, Papaverinhydrochlorid und Alprostadil in einem Gesamtvolumen von 0,5 ml vorhanden sind.

17. Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder Anspruch 10, worin die Dosierung von Alprostadil etwa 5 μ g/ml in einem Volumen von 0,5 ml beträgt.

18. Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder Anspruch 10, worin die Dosierung von Phentolamin etwa 1,25 mg/ml in einem Volumen von 0,5 ml beträgt.

19. Zusammensetzung nach Anspruch 9 oder Anspruch 10, worin der pH der Zusammensetzung in Puffer im Bereich von etwa 3 bis etwa 9 liegt.

20. Zusammensetzung nach Anspruch 19, worin der pH der Zusammensetzung in Puffer etwa 7 beträgt.

21. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 20 bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Erektionsstörungen.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen