(19)

SUOMI - FINLAND
(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 963798 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS**
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE PUBLIC

(21) Patenttihakemus - Patentansökan - Patent application 963798

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation - International patent classification
A61B 5/026

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **20.03.1995**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **24.09.1996**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **22.11.1996**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

(86) Kansainvälinen hakemus - Internationell ansökan - International application **20.03.1995 PCT/US1995/003514**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

25.03.1994 US 218453

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Vivus Inc.,** Suite 200, 545 Middlefield Road Menlo Park, CA 94025, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Place, Virgil A.,** USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention
Menetelmä ja laite erektiohäirion diagnosoimiseksi
Anordning för diagnostisering av erektionsstörning

Varustepakkaus erektiohäiriön diagnosoimiseksi

Tekniikan ala

Tämä keksintö koskee yleisesti ottaen erektiohäiriön diagnoosia. Tarkemmin sanottuna keksintö koskee uutta ei-invasiivista menetelmää erektiohäiriön, erityisesti vaskulogeenisen erektiohäiriön diagnosoimiseksi mittaamalla erilaisia siittimen hemodynaamisia parametrejä valikoidun vasoaktiivisen aineen virtsaputken kautta annon jälkeen. Keksintö koskee tarvikepakkauksia diagnostisen menetelmän suorittamiseksi ja diagnoosista johtuvia hoitomenetelmiä.

Tausta

Impotenssi on jatkuva kyvyttömyys saada tai ylläpitää erektiota, joka on tarpeeksi jäykkä yhdynnän onnistumiseksi. Äskettäin on arvioitu, että noin 10 miljoonaa amerikkalaista miestä on impotentteja [R. Shabsigh et al., "Evaluation of Erectile Impotence", Urology 32:83-90 (1988); W.L. Furlow, "Prevalence of Impotence in the United States", Med. Aspects Hum. Sex. 19:13-6 (1985)]. Impotenssin tiedetään olevan iästä riippuva häiriö, jota esiintyy 1,9 prosentilla 40-vuotiaista ja 25 prosentilla 65-vuotiaista [A.C. Kinsey et al., "Age and Sexual Outlet", teoksessa Sexual Behavior in the Human Male, A.C. Kinsey et al., toim., Philadelphia, PA; W.B. Saunders, 218-262, (1948)]. Vuonna 1985 Yhdysvalloissa impotenssi oli syynä moneen sataan tuhanteen potilaskäyntiin lääkärin vastaanotolla (National Center for Health Statistics, National Hospital Discharge Survey, 1985, Bethesda, MD, Department of Health and Human Services, 1989, DHHS Publication no. 87-1751). Ongelman luonteesta ja syystä riippuen hoitoina ovat psykoseksuaalinen terapia, hormonihoito, verisuonia laajentavien lääkkeiden, kuten nitroglyseriinin ja α-adrenergisten salpaajien ("α-salpaajien"), anto, muiden lääkeaineiden anto suun kautta, verisuonikirurgia, implantoidut siitinproteesit, tyhjiöpuristuslaitteet ja ulkoiset apuvälineet, kuten siitinlastat siittimen tukemiseksi tai siitintä puristavat renkaat verenvirtauksen muuttamiseksi siittimessä.

Muutamia impotenssin syitä on identifioitu, vaskulogeeniset, neurogeeniset, endokrinologiset ja psykogeeniset syyt mukaan luettuina. Impotenssi voi myös olla eri luokkiin kuuluvien terapeuttisten lääkeaineiden sivuvaikutus tai se voi liittyä erilaisiin sairauksiin, diabetes, multippeliskleroosi ja sirppisoluanemia mukaan

luettuina. Mistä tahansa näistä syistä johtuvaa impotenssia voivat pahentaa muut tekijät, kuten tupakointi, kehno ruokavalio tai vastaavat.

Verisuoniperäistä impotenssia esiintyy joko valtimon tukkeutuman seurauksena – riittävän verenvirtauksen estyminen siittimen valtasuoniin, mikä on välttämätöntä erektion saamiseksi – tai paisuvaiskudoksen ontelolaskimoiden vuodon seurauksena, so. laskimoiden liiallisen poistovirtauksen seurauksena. Kuten Krane työtovereineen ovat selittäneet artikkelissa "Medical Progress: Impotence", The New England Journal of Medicine 321(24): 1628-1639 (1989), siittimeen ja siitä ulos tapahtuvan verenvirtauksen muuttumisen uskotaan olevan impotenssin yleisin elimellinen syy.

Nykyisiä menetelmiä vaskulogeenisen impotenssin tai muiden verisuoniperäisten erektiohäiriöiden diagnosoimiseksi on siittimen hemodynamiikan mittaaminen jonkin vasoaktiivisen aineen suoran corpus cavernosumiin injektoinnin avulla aikaansaadun erektion jälkeen. Esimerkiksi T. I-Sheng Hwang työtovereineen artikkelissa "Impotence Evaluated by the Use of Prostaglandin E1", The Journal of Urology 141:1357-1359 (1989) kuvaa impotenssin diagnosointimenetelmää, jossa prostaglandiini E1:tä injisoidaan paisuvaiseen ja sen jälkeen ^{133}ksenonia ruiskutetaan ihon alle, jotta siittimen verisuonien hemodynamiikka saadaan mitatuksi. Samoin voidaan viitata R. Viragin ja työtovereiden artikkeliin "Intracavernous Injection of Papaverine as a Diagnostic and Therapeutic Method in Erectile Failure", Angiology – Journal of Vascular Diseases, helmikuu 1984, s. 79-87, jossa kuvataan erektiohäiriön diagnoosimenetelmää, jossa paisuvaiseen ruiskutetaan paraveriinia ja mitataan sen jälkeen muutokset valtimoverenvirtauksessa käyttämällä duplexultraääntä.

Sellaiset diagnoosimenetelmät, joissa vasoaktiivisia aineita ruiskutetaan ihon alle neulalla, ovat kivuliaita eikä potilas niitä useinkaan hyväksy. Lisäksi paisuvaisruiskeisiin on liittynyt priapismia, fibroosin muodostumista injektiokohtaan ja hematoomia.

Alalla onkin tarvetta ei-invasiivisesta menetelmästä erektiohäiriön, erityisesti vaskulogeenisen erektiohäiriön diagnosoimiseksi. Tässä termiä "vaskulogeeninen erektiohäiriö" käytetään tarkoittamaan ei ainoastaan verisuoniperäistä impotenssia, vaan myös Peyronien oireyhtymää, tilaa, jolle on tunnusomaista paisuvaiskudoksen fibroosi ja siihen liittyvä siittimen kivulias ja vääristynyt jäykistyminen. Termiä käytetään myös viittaamaan erektiöhäiriöihin, jotka johtuvat paikallisesta verisuonivauriosta tai vaskulogeenisistä muutoksista.

Keksinnön mukaista menetelmää voidaankin käyttää vaskulogeenisen erektiohäiriön diagnosoimiseen, so. sen määrittämiseen, johtuuko potilaan impotenssi vaskulogeenisistä syistä vai ei. Toisin kuin tunnetun tekniikan mukaisissa menetelmissä, esillä oleva menetelmä on ei-invasiivinen, nopea, tuottava ja helppo toteuttaa.

Yhteenveto keksinnöstä

Niinpä tämän keksinnön ensisijaisena tavoitteena onkin vastata edellä mainittuun alalla esiintyvään tarpeeseen tuomalla käyttöön uusi menetelmä erektiohäiriön diagnosoimiseksi, so. sen määrittämiseksi, johtuuko potilaan erektiohäiriö vaskulogeenisistä syistä vai ei. Tavoitteen saavuttamiseksi on keksitty patenttivaatimuksen 1 mukainen varustepakkaus.

Keksinnön toisena tarkoituksena on tuoda käyttöön vaskulogeenisen erektiohäiriön diagnosointimenetelmä, jossa annetaan virtsaputken kautta jotakin verisuonia laajentavaa ainetta ja sen jälkeen mitataan siittimen hemodynamiikka.

Keksinnön tavoitteena on vielä tuoda käyttöön sellainen menetelmä, jossa siittimen hemodynamiikan mittaaminen suoritetaan käyttämällä ultraääntä tai ydinmagneettista resonanssispektroskopiaa (NMR).

Keksinnön vielä eräänä tavoitteena on tuoda käyttöön sellainen menetelmä, jossa vaskulogeeninen erektiohäiriö on impotenssi tai Peyronien oireyhtymä.

Keksinnön tavoitteena on edelleen tuoda käyttöön sellainen menetelmä, jossa mitattavia hemodynaamisia parametrejä ovat paisuvaisvaltimon suurin systolinen nopeus, paisuvaisvaltimon diastolinen loppunopeus, valtimon maksimilaajentuma ja paine.

Keksinnön vielä eräänä tavoitteena on tuoda käyttöön sellainen menetelmä, jossa verisuonia laajentava aine on jokin nitraatti (esimerkiksi nitroglyseriini, isosorbididinitraatti tai typpioksidiyhdisteet), lyhytvaikutteinen α-salpaaja, jokin torajyväalkaloidi tai jokin prostaglandiini.

Keksinnön muita tavoitteita, etuja ja uusia piirteitä esitetään osaksi seuraavassa selityksessä ja osaksi ne ovat ilmeisiä alan ammattilaiselle hänen tutkittuaan seuraavaa tai hän oppii ne toteuttamalla keksinnön käytännössä.

Keksinnön erään aspektin mukaan jotakin verisuonia laajentavaa ainetta annetaan tutkittavalle potilaalle virtsaputken kautta riittävänä määränä, jotta se aikaansaa siittimen erektion ja ylläpitää erektiota riittävän kauan, jotta kysymyksessä olevat hemodynaamiset parametrit saadaan mitatuiksi. Kun erektio on indusoitu, mitataan

hemodynaamiset parametrit, kuten paisuvaisvaltimon systolinen huippunopeus (PSV), paisuvaisvaltimon diastolinen loppunopeus (EDV) ja valtimon maksimilaajentuma, edullisesti käyttäen ultraäänitekniikkaa, vaikka muitakin menetelmiä voidaan yhtä hyvin käyttää. Paine voidaan sekin mitata käyttämällä yksinkertaista mansettimenetelmää tai corpus cavernosagrammia. Hemodynaamisten arvojen mittaustulosten perusteella määritetään, onko siittimen verisuonien toiminnassa puutteita; näin on yleensä asianlaita, kun mitatut PSV, EDV, valtimon maksimilaajentuma ja/tai paine ovat tiettyjen ennalta määrättyjen arvojen alapuolella.

Keksintö koskee erään toisen aspektin mukaan menetelmää erektiohäiriön hoitamiseksi. Tässä menetelmässä suoritetaan edellä mainittu diagnostinen menettely, määritetään, johtuuko potilaan erektiohäiriö vaskulogeenisistä syistä, ja hoidetaan potilasta diagnoosin edellyttämällä tavalla.

Keksintö koskee tarvikepakkausta diagnostisen menetelmän toteuttamiseksi. Tarvikepakkaus sisältää ainakin annettavan lääkeaineen, laitteen lääkeaineen antamiseksi virtsaputken kautta, säiliön, joka sisältää lääkeaineen ja laitteen ennen käyttöä, välineitä siittimen hemodynaamisten parametrien mittaamiseksi ja kirjalliset ohjeet diagnostisen menetelmän suorittamiseksi. Tarvikepakkaus voi sisältää varusteita lääkeaineen antamiseksi eri annoksina tai se voi sisältää eri lääkeaineita. Mittausvälineet voivat myös sisältyä tarvikepakkaukseen.

Lyhyt piirustusten kuvaus

Kuvio 1 on poikkileikkauskuva laitteen, jota voidaan käyttää esillä olevan keksinnön yhteydessä lääkeaineen antamiseksi virtsaputken kautta, eräästä toteutusmuodosta.

Kuvio 2 on poikkileikkauskuva sellaisen laitteen eräästä toisesta toteutusmuodosta.

Kuvio 3 on osiinsa räjäytetty kuva siitinasettimesta, jota voidaan käyttää esillä olevan keksinnön yhteydessä.

Kuvio 4 on sivukuva osittain leikkauksena asetin/säiliöyhdistelmästä lääkeaineen viemiseksi virtsaputkeen.

Kuvio 5 on yläkuva kuvion 4 asetin/säiliöyhdistelmästä.

Kuvio 6 on sivukuva eräästä toisesta asetinrakenteesta lääkeaineen viemiseksi virtsaputkeen.

Kuvio 7 on poikkileikkaus kuvion 6 asettimesta täyttöasennossa.

Kuvio 8 on poikkileikkaus kuvion 6 asettimesta täytetyssä asennossa.

Kuvio 9 on osiinsa räjäytetty kuva vielä eräästä laitteen, jota voidaan käyttää esillä olevan keksinnön yhteydessä, toteutusmuodosta.

Kuviot 10 - 13 ovat diagrammeja, joissa vertaillaan diagnostista menetelmää, jossa käytetään verisuonia laajentavan aineen antoa virtsaputkeen, ja tunnetun tekniikan mukaista diagnostista menetelmää, jossa verisuonia laajentava aine annetaan ruiskeena paisuvaiskudokseen.

Keksinnön yksityiskohtainen kuvaus

Ennen esillä olevan keksinnön kuvaamista yksityiskohtaisesti on ymmärrettävä, että tämä keksintö ei rajoitu erityislääkeaineisiin, transuretraalisiin antosysteemeihin tai laitteeseen siittimen hemodynamiikan mittaamiseksi, koska ne voivat tietysti vaihdella. On myös ymmärrettävä, että tässä käytetty terminologia on tarkoitettu kuvaamaan ainoastaan erityissuoritusmuotoja eikä se ole tarkoitettu keksintöä rajoittavaksi.

Huomattakoon, että tässä selityksessä ja liitteenä olevissa patenttivaatimuksissa yksikkömuodot sisältävät myös viitteen monikkomuotoihin, jollei yhteydestä selvästi käy esille muuta. Niinpä esimerkiksi viittaus "johonkin verisuonia laajentavaan aineeseen" tai "vasodilaattoriin" käsittää kahden tai useamman sellaisen aineen seoksen, viittaus "virtsaputken läpäisyn tehostajaan" sisältää yhden tai useamman tehostavan aineen seoksen, ja niin edelleen.

Esillä olevaa keksintöä kuvattaessa ja sitä patenttivaatimuksilla määriteltäessä käytetään seuraavaa terminologiaa alla esitettyjen määritelmien mukaisesti.

Termejä "virtsaputken kautta" tai "virtsaputkeen", kun niitä käytetään spesifioimaan vasodilaattorin antotapaa, käytetään toisiaan korvaavina tarkoittamassa lääkeaineen antoa virtsaputkeen siten, että lääkeaine joutuu kosketukseen virtsaputken seinämän kanssa ja menee sen läpi ja joutuu verenkiertoon.

"Penetraation tehostuminen" tai "läpäisyn tehostuminen" tässä käytettynä tarkoittaa ihon tai limakalvokudoksen läpäisevyyden paranemista valitun lääkinnällisesti aktiivisen aineen suhteen, so. niin että nopeus, jolla lääkeaine tunkeutuu ihon läpi ja menee verenkiertoon, kasvaa. "Virtsaputken läpäisyn tehostajat" parantavat virtsaputken seinämän läpäisevyyttä edellä kuvatulla tavalla annettujen lääkeaineiden suhteen.

"Kantajat" tai "kantonesteet" tarkoittavat tässä käytettyinä kantaja-aineita, jotka sopivat lääkeaineen antoon virtsaputken kautta, ja niitä ovat mitkä tahansa sellaiset alalla tunnetut aineet, esimerkiksi mikä tahansa neste, geeli, liuote, nestemäinen laimennusaine, solubilisoija tai vastaava, joka on ei-toksinen ja joka ei vaikuta koostumuksen aineosien kanssa haitallisesti.

Keksinnön mukaisen menetelmän toteuttamiseksi jotakin valittua verisuonia laajentavaa ainetta annetaan aluksi virtsaputken kautta erektion indusoimiseksi. Sopivia verisuonia laajentavia aineita ovat, rajoittumatta kuitenkaan näihin: nitraatit, kuten nitroglyseriini ja isosorbididinitraatti; pitkä- ja lyhytvaikutteiset α-salpaajat, kuten fenoksibentsamiini, dibenamiini, doksatsosiini, teratsosiini, fentolamiini, tolatsoliini, pratsosiini ja trimatsosiini; torajyväalkaloidit, kuten ergotamiini ja ergotamiinianalogit, esimerkiksi asetergamiini, bratsergoliini, bromerguridi, sianergoliini, delorgotriili, disulergiini, ergonoviinimaleaatti, ergotamiinitartraatti, etisulergiini, lergotriili, lysergidi, mesulergiini, metergoliini, metergotamiini, nisergoliini, pergolidi, propisergidi, proterguridi ja terguridi; verenpainetta alentavat aineet, kuten diatsoksidi, hydralatsiini ja minoksidili; klorpropatsiini; haloperidoli; johimbiini; luonnossa esiintyvät prostaglandiinit, kuten PGE_1, PGA_1, PGB_1, $PGF_{1\alpha}$, 19-hydroksi-PGA_1, 19-hydroksi-PGB_1, PGE_2, PGA_2, PGB_2, 19-hydroksi-PGA_2, 19-hydroksi-PGB_2, PGE_3 ja $PGF_{3\alpha}$; luonnon prostaglandiinien puolisynteettiset tai synteettiset johdokset, mukaanluettuina karboprostitrometamiini, dinoprostitrometamiini, dinoprostoni, gemeprosti, metenoprosti, sulprostoni ja tiaprosti; vasoaktiiviset suolipeptidit; ja mikä tahansa muu aine, joka pystyy aikaansaamaan erektion, kun sitä annetaan virtsaputken kautta. Esimerkiksi dopamiiniagonistien, kuten apomorfiinin ja bromokriptiinin, ja opioidiantagonistien, kuten naltreksonin, on raportoitu indusoivan erektiota ja ne voivat myös olla käyttökelpoisia tämän keksinnön yhteydessä. Katso S. Lal et al,. "Apomorphine: Clinical Studies on Erectile Impotence and Yawning", Prog. Neuropsychopharmacology 13:329-339 (1989) ja A. Fabbri et al., "Endorphins in Male Impotence, Evidence for Naltrexone Stimulation of Erectile Activity in Patient Therapy", Psychoneuroendocrinology 14(89):103-111.

Lisäksi kahden tai useamman verisuonia laajentavan aineen anto samanaikaisesti saattaa olla suotavaa ja sillä voi joissakin tapauksissa olla synergiavaikutus.

Vasodilaattori annetaan tyypillisesti farmaseuttisessa koostumuksessa, joka sisältää yhtä tai useampaa valittua kantajaa tai apuainetta, kuten edellä mainittiin. Esimerkkejä tähän käyttöön sopivista kantajista ovat vesi, silikoni, vahat, vaseliini, polyeteeniglykoli, propeeniglykoli, liposomit, sokerit, kuten mannitoli ja laktoosi, ja

monenlaiset muut aineet. Koostumus voi myös sisältää virtsaputken läpäisyn tehostajia, esimerkiksi dimetyylisulfoksidia (DMSO), dimetyyliformamidia (DMF), N,N-di-metyyliasetamidia (DMA), dekyylimetyylisulfoksidia (C_{10}MSO), polyeteeniglykolimonolauraattia (PEGML), glyserolimonolauraattia, lesitiiniä, 1-substituoituja atsasykloheptan-2-oneja, erityisesti 1-n-dodekyylisyklatsasykloheptan-2-onia (saatavilla tavaramerkillä Azone® Nelson Research & Development Co:lta, Irvine, CA), alkoholeja tai vastaavia.

Annetun verisuonia laajentavan aineen määrä valitaan sellaiseksi, että se on riittävä indusoimaan erektion. Kuten rinnakkaishakemuksessa n:o 07/514 397, jonka nimitys on "Treatment of Erectile Dysfunction" (julkaistu kansainvälisesti numerolla WO 91/16021) ja joka sisällytetään tähän viitejulkaisuna, selitetään, vasodilaattorin anto virtsaputken kautta voidaan suorittaa muutamalla eri tavalla. Lääkeaine voidaan esimerkiksi viedä virtsaputkeen taipuisasta putkilosta, puristettavasta pullosta, pumpusta tai aerosolispraystä. Aine voi myös olla sisällytettynä päällysteisiin, pelletteihin tai puikkoihin, jotka absorboituvat, sulavat tai hajoavat biologisesti virtsaputkessa. Eräissä toteutusmuodoissa, jotka on kuvattu kuvioissa 1 ja 3, aine on sisällytettynä siitinasettimen ulkopinnan päällysteeseen.

Viittaamme nyt kuvioon 1, jossa siitinasetin 1 käsittää varsiosan 2, joka on mitoitettu sellaiseksi, että se voidaan viedä helposti ja mukavasti miehen virtsaputkeen. On kuitenkin edullista, että varren 2 pää on varustettu laajemmalla pääteosalla 3, joka on muotoiltu siten, että se estää laitetta menemästä kokonaan virtsaputkeen ja että laite on helpompi ottaa pois virtsaputkesta, kun lääke on annettu. Varsiosan 2 sisäpää on edullisesti varustettu pyöristetyllä, tylpistetyllä päällä, jotta sisäänvienti ei tunnu epämukavalta ja se on tyypillisesti noin 3-5 millimetriä läpimitaltaan ja noin 2-12 senttimetriä pitkä.

Asetinlaite on itse valmistettu mistä tahansa farmakologisesti hyväksyttävästä materiaalista ja vaikka se voi olla jäykkä, on eduksi, että laite on suhteellisen pehmeä ja taipuisa mukavuuden vuoksi, niin että se on vain sen verran jäykkä, että sisäänvienti on helpompaa. Tähän tarkoitukseen voidaan käyttää erilaisia farmaseuttisesti hyväksyttäviä luonnon tai synteettisiä kumeja, silikonikumeja, eteenivinyyliasetaatti-(EVA)kopolymeerejä, polyeteeni-, polypropeeni-, polykarbonaatti-, polyesteri-, polyuretaani- ja polyisobutyleenipolymeerejä.

Vaikka vasoaktiivinen aine ja mitkä tahansa kantajat, läpäisyn tehostajat tai vastaavat voidaan dispergoida kauttaaltaan asetinlaitteen 1 rungosta, on eduksi, että aine keskitetään laitteen virtsaputken kanssa kosketukseen joutuville pinnoille, jotta

aine ja mikä tahansa kantaja, tehostaja tai vastaava pääsee nopeasti absorboitumaan. Kuten kuviossa 1 on esitetty, asetinlaitteen 1 varsiosa 2 on varustettu ainetta sisältävällä päällysteellä 4, joka käsittää halutun aineannoksen ja läpäisyn tehostajan, mikäli sitä käytetään, dispergoituna kaikkialle nopeasti vapautuvaan kantajaan. Päällyste 4 voidaan saada asetinlaitteeseen esimerkiksi upottamalla se sopivaan ainetta sisältävään kylpyyn, sumutuspäällystämällä, kuumasulapäällystämällä, haihduttamalla määrätty tilavuusmäärä aineen liuosta tai suspensiota jossakin haihtuvassa kantoaineessa tai koekstrudoimalla ainetta sisältävä kerros varren 2 pinnalle.

Asetinlaitteen sisäänviennin helpottamiseksi päällysteellä 4 on edullisesti voitelevia ominaisuuksia ja se voi sisältää sellaisia aineita kuten esimerkiksi polyeteeniglykolia (PEG), propyleeniglykolia tai hydroksialkyyliselluloosia, jotka ovat liukkaita tai tulevat liukkaiksi, kun ne työnnetään virtsaputkeen. Sellaisissa materiaaleissa kuten esimerkiksi glyserolimonolauraatissa, polyeteeniglykolimonolauraatissa ja glyserolimonolauraatissa voivat yhdistyä läpäisyä tehostavat ominaisuudet ja voiteluominaisuudet.

Jotta lääkeainepäällysteet saadaan helpommin tarttumaan siitinasettimeen, pinnat, joille päällysteet tulevat, voivat olla hieman karhennettuja. Myös jotta saadaan näönvarainen osoitus aineen täydellisestä vapautumisesta, päällysteelle voidaan, sen sijaan että se olisi kirkas tai läpinäkyvä, valita erilainen ulkonäkö kuin päällystämättömälle asettimelle. Tämä voidaan toteuttaa käyttämällä väriaineita tai pigmenttejä tai se voi olla aineen tai päällystysaineen itsensä ominaisuus.

Käytössä laite on määrä viedä virtsaputkeen pääteosaan 3 asti ja pitää se paikallaan, kunnes aine on absorboitunut. Lyhyemmillä laitteilla (noin 2-5 cm:n pituisilla) toimittaessa laite 1 vietäisiin virtsaputkeen osaan 3 saakka ja sitten, samalla kun siitintä puristettaisiin varren 2 ympärille, laitetta pyöritettäisiin varovasti mutta lujasti ja liikutettaisiin edestakaisin, jotta kaikki ainetta sisältävä materiaali laitteen pinnalta pyyhkiytyisi ennen sen vetämistä ulos.

Kun aineannos muodostuu jostakin vesiliukoisesta materiaalista, kuten PEG:stä, on myös eduksi, että potilas virtsaa vähän ennen annoksen antamista. Virtsaputkessa oleva jäännösvirtsa saa annoksen liukenemaan nopeammin, jolloin lääkeaine absorboituu nopeammin.

Viittaamme nyt kuvioon 2, joka esittää yhdistelmäasetinta 10, jossa asetin 11 on varustettu suipolla ainetta kantavalla varsiosalla 12, joka päättyy tulppaosaan 13,

joka on varustettu tiivistysharjanteilla 13a. Tulppaosa 13 päättyy kansiosaan 14, joka voi olla suurempi kuin tulppa 13 ja edullisesti muodoltaan nelikulmio tai muu monikulmio, jotta asetinta 11 on helppo kiertää sen ottamiseksi ulos säiliöstä 15. Säiliö 15 on yleensä muodoltaan putkimainen ja toisesta päästään suljettu ja tarpeeksi pitkä, jotta asetin menee siihen niin, että säiliö joutuu kosketukseen kannen 14 kanssa. Säiliön 15 sisäläpimitta ja tulpan 13 ja sen tiivistysharjanteiden 13a ulkoläpimitta valitaan sellaisiksi, että saadaan aikaan liukusuljenta, joka on tarpeeksi tiukka estämään asetinta 11 putoamasta pois säiliöstä ja epäpuhtauksien pääsyn säiliöön, mutta joka kuitenkin sallii asettimen ottamisen siitä kohdistamalla kohtuullinen voima kanteen 14.

Viittaamme nyt kuvioon 3, joka esittää keksinnön erästä toista toteutusmuotoa, jossa siitinasetin 20 käsittää varsiosan 22, joka on sovitettu menemään miehen virtsaputkeen, ja pääteosan 23, joka on muodoltaan putkimainen ja sovitettu sulkemaan sisäänsä terskan ja, mikäli tarvitaan enemmän ainetta jakelevaa pintaa, osan siittimen 17 varresta. Asettimen 20 kehon kanssa kosketukseen tuleva pinta on varustettu ainetta sisältävällä päällysteellä 24, joka on samanlainen kuin kuvion 1 yhteydessä kuvattu ja joka on levitetty varteen 22 ja haluttuihin muihin osiin pääteosan sisäpuolta. Kuvion 3 mukaista toteutusmuotoa voidaan käyttää vähemmän voimakkaiden aineiden yhteydessä, jotka vaativat antonopeuden, joka on suurempi kuin mikä voidaan saada aikaan suoraan virtsaputken kautta. Siten päällysteen 24 osa, joka on kosketuksessa terskaan ja siittimen varteen, aikaansaa sekin aineen annon suoraan siittimen ihon läpi virtsaputkeen annon lisäksi.

Käytössä laite asetetaan virtsaputkeen 16 ja kosketukseen siittimen 17 ihon kanssa ja pidetään paikallaan, kunnes kaikki aine on vapautunut päällysteestä 14.

Tätä keksintöä käytäntöön sovellettaessa on suotavaa, että koko lääkeannos saadaan toistettavasti asetetuksi kosketukseen virtsaputken kanssa halutussa kohdassa virtsaputkea. Koska päällysteet kuvioiden 1-3 asettimissa ovat kosketuksessa virtsaputken kanssa sisäänviennin ja ulosvedon aikana, on mahdollista, että osa päällysteestä joutuu ei-optimaalisiin kohtiin tai että koko päällyste ei ole irronnut ennen asettimen vetämistä ulos. Jotta annettava annos ja antokohta saadaan tarkemmin säädetyksi, annos voi olla asettimen sisällä, jossa se on suojassa kosketukselta virtsaputkeen sisäänviennin aikana, ja asettimessa voi olla osia, jotka siirtävät koko annoksen asettimesta virtsaputkeen halutussa käyttösyvyydessä.

Viittaamme nyt kuvioihin 4 ja 5, jotka esittävät tämän keksinnön erästä toista toteutusmuotoa käytettäväksi silloin, kun aine sisältyy johonkin edellä kuvattua

tyyppiä olevaan voide-, pasta-, puikko-, emulsiovoide- tai geeliformulaatioon asettimen varren päällysteen sijasta. Annostelu asetinlaite/säiliö 25 käsittää säiliön 26, joka on suljettu toisesta päästään ja jonka sisään tulee asetin 27 toisesta päästä. Vaikka säiliö 26 voi olla sylinterimäinen muodoltaan, on eduksi muotoilla säiliö 26 hyötytilavuudeltaan tehokkaampaan litteämpään muotoon, kuten soikeaksi tai suorakulmaiseksi, koska asettimen 27 ulkopinnan ja säiliön 26 sisäpinnan väliin ei tarvitse jäädä suurta tilaa, jotta päällystettä ei vahingossa pääse irtoamaan asettimelta 27. Asettimessa 27 on varsiosa 28, joka on ulkopinnaltaan samanmuotoinen kuin kuvioissa 1 ja 2 esitetty asetin, mutta varustettu pitkittäissuuntaisella kanavalla, johon tulee työntimen 30 mäntäosa 29, aineen sisältävä annos 31, joka on voiteen, pastan, puikon, emulsiovoiteen tai geelin muodossa ja jonka viskositeetti on riittävä, jotta se pysyy vuotamatta männän 29 pään ja kanavan pään väliin muodostuvassa ontelossa. Kanava voi olla yhteydessä virtsaputken kanssa yhden aukon kautta, joka on esitetty kuviossa 4 ja jonka kautta annos työnnetään ulos männän 29 liikkeellä. Vaihtoehtoisesti asettimen pää voisi olla varustettu useilla pienillä ympäri päätä olevilla rei'illä, joiden kautta annos voitaisiin pursottaa pieninä virtoina kosketukseen virtsaputken kanssa.

Edullisesti asetin on varustettu osalla, joka estää työntimen 30 aktivoitumisen vahingossa ja joka yksinkertaisimmassa muodossaan voisi olla rikkoutuva peitelaippa tai sulku, joka vastustaa työntimen 30 liikettä varsiosan 28 suhteen, kunnes siihen kohdistuu ennalta määritelty voima. Eräs varmempi osa on esitetty kuvioissa 4 ja 5, joissa varsiosa 28 päättyy tulppaosaan 32, joka on muotoiltu muodostamaan liukusulun säiliön 26 kansaa. Tulppaosa 32 päättyy kansiosaan 33, joka on varustettu kuppiosalla 34, joka on muotoiltu vastaanottamaan työntimen 30, kun työnnin 30 on ensimmäisessä asennossaan, ja siten, että työnnin 30 ei voi mennä siihen sen ollessa toisessa asennossaan ja joka osa on tarpeeksi syvä, että mäntä 29 pääsee siirtymään riittävän matkan siirtääkseen annoksen 31 kokonaan ulos asettimesta. Kuvioissa 4 ja 5 kuppiosa 34 on esitetty kannen 33 poikki menevänä rakona. Työnnin 30 on asennettu kohtisuoraan rakoa 34 vastaan ja sen pitää tässä ensimmäisessä asennossa rikkoutuva sulku 35. Kansi 33 on sekin suljettu säiliöön nähden samanlaisella rikkoutuvalla sululla 36. Nämä rikkoutuvat sulut voidaan muodostaa millä tahansa sopivalla menetelmällä, esimerkiksi liimaamalla, kuuma- tai ultraäänihitsauksella tai käyttämällä jotakin "kutistekäärematériaalia".

Tämä konfiguraatio on helposti sovellettavissa automatisoituun täyttöön yhdessä annosmäärän 31 tarkan säätelyn kanssa ja sillä saadaan aikaan aineen halutun määrän varma anto haluttuun käyttökohtaan.

Ennen käyttöä laite on suojattu annoksen 31 siirtymiseltä epähuomiossa rikkoutuvalla sululla 35 ja asettimen irtoamiselta epähuomiossa rikkoutuvalla sululla 36. Käytössä rikkoutuva sulku 35 rikotaan pyörittämällä työnnintä 30 sen ensimmäisestä asennosta toiseen asentoon, jossa se on samassa linjassa kuppiosan 34 kanssa, ja rikottava sulku murretaan asettimen 27 vetämiseksi ulos säiliöstä 26. Asetin asetetaan sitten virtsaputkeen tulppaosan 32 syvyyteen ja työnnin 30 painetaan kuppiosaan 34 annoksen 31 työntämiseksi kokonaan virtsaputkeen haluttuun käyttökohtaan. Asetin 27 poistetaan sitten, jolloin annos 31 jää virtsaputkeen.

Materiaalit, joita käytetään asettimen/säiliön 25 muodostamiseen, ovat samoja, joita voidaan käyttää valmistettaessa esimerkiksi kuvioiden 1 ja 2 laitteita, ja kun nämä materiaalit ovat lämmössä muovautuvia, rikkoutuvien sulkujen 35 ja 36 muodostaminen ultraäänihitsauksella on edullisin menetelmä.

Sen turvaamiseksi, että annos 31 saadaan siirretyksi kokonaan männällä 29, on varsiosan 28 läpi menevän kanavan ja vastaavasti männän 29 sisä- ja ulkoläpimittojen toleranssien oltava suhteellisen tarkat. Kuviot 6, 7 ja 8 kuvaavat laitetta, jossa valmistustoleranssit voivat olla väljemmät, mutta koko annos saadaan silti kuitenkin varmasti siirretyksi virtsaputkeen haluttuun kohtaan. Kuvioiden 6, 7 ja 8 asetin käsittää holkin 41, jonka distaalipään 42 reuna on edullisesti hieman ohuempi tai muuten heikennetty niin, että tämä osa on taipuisampi kuin holkin 41 muu osa, jolloin holkin muoto muuttuu ensisijaisesti tästä kohdasta. Holkki 41 on myös edullisesti varustettu paksummalla pääteosalla 43. Holkki 41 on mitoitettu siten, että se pääsee menemään miehen virtsaputkeen, ja se päättyy edullisesti kahvalla 45 olevaan olakkeeseen 44, jonka läpimitta on tarpeeksi suuri, ettei se pääse menemään virtsaputkeen. Holkki 41 voidaan muovata yhdeksi yksiköksi kahvan 45 kanssa tai se voi olla muovattu erikseen ja liimattu tai muulla tavoin kiinnitetty olakkeeseen 44. Kahvassa 45 on keskikanava, jonka läpimitta vastaa holkin 41 sisäläpimittaa, ja mäntä 46 pääsee liukumaan holkin 41 ja kahvan 45 sisällä. Männän 46 distaalipää on lujasti liitetty holkin 41 pääteosan 43 sisäosaan. Kun mäntä 46 siirretään asentoon, jossa se täyttää holkin 41 kokonaan, asettimen konfiguraatio on kuviossa 6 esitetyn kaltainen. Mutta kun mäntä 46 on vedetty hieman kuvion 6 asennosta, holkin 41 pääteosa 43 joutuu männän mukaan muodostaen kuppimaisen ontelon, jossa aineannoksen sisältävä, edullisesti pallomainen suppo 47 voi olla. Kun mäntää vedetään kuviossa 8 esitettyyn asentoon, holkin 41 pään reunaosa 42 joutuu männän 46 vetämänä holkkiin 41, jolloin se ympäröi ja peittää supon 47.

Toiminnassa pallomaiset supot 47 valmistetaan jäädytysolosuhteissa millä tahansa konventionaalista menetelmistä, joita käytetään ennalta määrätyn kokoisien pallo-

maisten rakeiden valmistuksessa. Laitteisto pienten pallomaisten partikkeleiden valmistamiseksi on alalla tunnettu ja siihen sisältyy kiertoprosessointi, monivaiheinen ekstruusio ja pallonmuodostuslaitteisto. Sopivia laitteistoja on saatavilla esimerkiksi Niro-Aeromatic, Inc.:iltä, Columbia, Maryland.

Asettimen lataamiseksi lääkeaineella mäntä 46 siirretään kuviossa 7 esitettyyn asentoon ja pakastettu suppo 47 asetetaan näin muodostuneeseen kuppimaiseen astiaan. Mäntä 46 vedetään sitten kuviossa 8 esitettyyn asentoon, joka sulkee ja koteloi supon 47 täysin holkin sisäänpäin kääntyneeseen päähän 42. Käytössä ladattu asetin työnnetään miehen virtsaputkeen, kunnes olake 44 ottaa kiinni virtsaputken ulkoaukkoon ja työnnin 46 on siirtynyt eteenpäin kuviossa 6 esitettyyn asentoon, jolloin suppo 47 irtoaa asettimen päästä ja asettuu haluttuun syvyyteen.

Asetin 40 voi olla valmistettu mistä tahansa materiaalista, joita kuvattiin kuvioiden 1-4 suoritusmuotojen yhteydessä ja se voi, olla varustettu osalla, joka estää vahingossa tapahtuvan aktivoitumisen, kuten kuvioiden 4 ja 5 yhteydessä kuvattiin. Esimerkiksi kun asetin on ladattu lääkepallosella, kuten kuviossa 8 on kuvattu, ultraääniliimaukset voitaisiin tehdä kahvan 45 ja männän 46 väliin tai sitten voitaisiin käyttää kuvioissa 4 ja 5 esitetyn kaltaista kansimaista rakennetta.

Kuvio 9 esittää keksinnön erästä toista toteutusmuotoa, jossa laitetta lääkkeen antamiseksi virtsaputken kautta on merkitty yleisesti viitenumerolla 48. Laite käsittää virtsaputkeen vietävän asettimen 49, jossa on helposti kiinni tartuttava osa 50, jonka vastakkaiset symmetrisesti koverat pinnat 51 ja 52 ovat sovitetut siten, että niistä voidaan pitää kiinni kahdella sormella. Lääke on varren 53, joka on mitoitettu sopimaan virtsaputkeen, sisällä. Pitkittäissuuntainen työnnin, jonka pää on nähtävissä viitenumerolla 54, voidaan viedä liu'uttamalla varren 53 sisällä olevaan pitkittäissuuntaiseen reikään. Lääkkeen puristamiseksi virtsaputkeen varsi 53 työnnetään virtsaputkeen ja työntimen pää 54 työnnetään osaan 50. Sitten asetin 49 vedetään pois. Ennen käyttöä ja varastoinnin aikana laite on korkitettuna pitkänomaisella korkilla 55, joka sopii tiukasti varren 53 proksimaalipäässä olevan kauluksen 56 päälle. Korkissa 55 on sarja samansuuntaisia harjanteita 57 helpottamassa tarttumista korkkiin ja sen irrottamista asettimesta 49.

Vaikka kuvioissa 4-9 esitetyt muodot ovat edullisia muotoja, muitakin asetin/säiliömuotoja voidaan käyttää ja mikä tahansa mekanismi, jolla ennalta määrätty määrä lääkeainetta voidaan asettaa asettimesta ennalta määrätylle syvyydelle virtsaputkeen, on sopiva käytettäväksi keksinnössä. Edellä mainitut laitteet voidaan joko valmistaa steriileissä olosuhteissa, jolloin eliminoidaan valmistuksen jälkeen tapahtuvan

steriloinnin tarve, tai ne voidaan valmistaa ei-steriileissä olosuhteissa ja sitten myöhemmin steriloida millä tahansa sopivalla menetelmällä, esimerkiksi säteilyttämällä. Laitteet voidaan valmistaa tyypillisillä muovin muovaus- ja valumenetelmillä, jotka tunnetaan alalla, ekstruusiovalu, kuumamuovaus, upotuspäällystys ja vastaavat mukaan luettuina.

Kun vasolidaattori on annettu, mitataan siittimen eri hemodynaamiset parametrit, joita tyypillisesti ovat paisuvaisvaltimon systolinen huippuvirtaus, paisuvaisvaltimon diastolinen loppuvirtaus, valtimon maksimilaajentuma ja paine. Näiden mittausten perusteella määritetään, onko siittimen verisuonien toiminnassa puutteita.

Alaan perehtyneille on selvää, että edellä mainittuihin mittauksiin voidaan käyttää miten monta laitetta tahansa edellyttäen, että haluttu tarkkuustaso saavutetaan. Dupleksiultraääni on edullisin kysymyksessä olevien siittimen hemodynaamisten parametrien määritystapa. Yhtä hyvin voidaan kuitenkin käyttää muunkin tyyppisiä menetelmiä ja laitteita, esimerkiksi NMR-spektroskopiaa, puristusmansetteja, corpus cavernosogrammeja, angiografiaa, NPT:tä (nocturnal penile tumescence), "Rigiscanseja", magneettiresonanssikuvantamista (MRI), tietokoneavusteista tomografiaa (CAT), pulssimittareita ja vastaavia.

Esimerkkejä dupleksiultraäänilaitteista, joita voidaan käyttää esillä olevan menetelmän yhteydessä, ovat esimerkiksi US-patenteissa 4 334 543, Fehr, 4 485 821, Iinuma ja 4 612 937, Miller, joiden sisältö liitetään tähän viitteenä, kuvatut laitteet. Sopivia laitteita on saatavilla muutamilta valmistajilta, joita ovat esimerkiksi Advanced Technology Laboratories (Bothell, Washington) ja Siemens Quantum (Issaquah, Washington). Yleensä käytetään laitetta, johon kuuluu lähetin ultraäänipulssien lähettämiseksi, osa, joka vastaanottaa verestä heijastuvaa ultraääntä, ja ilmaisinpiiri lähetetyn ja vastaanotetun ultraäänen taajuuseron määrittämiseksi. Veren virtausnopeus määritetään sitten taajuuserosta. Kuten US-patentissa 4 612 937 on selitetty, yksittäiset nopeuden määrittäjäsignaalit syntyvät määrätyssä kunkin pulssivirtasuunnan pisteistä; nämä määrittäjäsignaalit kytkeytyvät sitten johonkin näyttöön, edullisesti värinäyttöön, jossa värin kirkkaus on verrannollinen veren virtauksen nopeuden suuruuteen.

Edellä mainittua ultraäänimenetelmää käyttäen mitattujen hemodynaamisten parametrien perusteella voidaan tehdä diagnoosi siittimen verenkierron riittävyydestä. Yleensä jos mitattu PSV on pienempi kuin noin 50 cm/s, tyypillisemmin pienempi kuin noin 35 cm/s, virtaus suoniin on riittämätöntä ja voidaan tehdä diagnoosi verenkierron riittämättömyydestä. Vaihtoehtoisesti tai lisäksi, jos mitattu EDV on

suurempi kuin 0 cm/s, tyypillisemmin suurempi kuin noin 5 cm/s, voidaan tehdä suonien vuotoa koskeva diagnoosi. Kummassakin tapauksessa erektiohäiriön syyn oletetaan olevan verisuoniperäinen ja potilasta hoidetaan sitten sen mukaisesti. Eräs edullinen vaskulogeenisen impotenssin hoitomuoto on hoitomenetelmä, jota kuvataan rinnakkaisessa patenttihakemuksessa 07/514 397, joka sisällytetään tähän viitejulkaisuna. Lyhyesti sanottuna mainitussa hoitotavassa annetaan virtsaputken kautta hoitokoostumus, joka sisältää yksikköannoksen jotakin verisuonia laajentavaa ainetta (sopivia vasodilaattoreita ovat tässä aikaisemmin identifioidut) ja jotakin dispergointiainetta, joka on valittu siten, että se liukenee, sulaa tai hajoaa biologisesti virtsaputkessa lääkeaineen vapauttamiseksi. Anto toistetaan suurentaen tarpeen vaatiessa inkrementaalisesti annosta, kunnes saadaan halutut tulokset.

Mikäli diagnoosina on, että potilaan erektiohäiriö johtuu jostakin muusta kuin verisuoniperäisestä syystä, hoito etenee sen mukaisesti mukana olevista tekijöistä, esimerkiksi psykogeenisistä, neurogeenisistä tai vastaavista tekijöistä riippuen.

Keksintö koskee myös diagnostisen menetelmän suorittamiseen tarkoitettua varustepakkausta. Varustepakkaus sisältää annettavan lääkeaineen, laitteen lääkeaineen antamiseksi virtsaputken kautta (esimerkiksi kuten kuvioissa on esitetty), suljetun säiliön, joka sisältää lääkeaineen ja laitteen ennen käyttöä, ja kirjalliset ohjeet diagnoosimenetelmän suorittamiseksi. Varustepakkaus voi myös sisältää välineitä lääkkeen antamiseksi eri annoksina tai se voi sisältää eri lääkeaineita tai jonkin niiden yhdistelmän. (Toisin sanoen, jos aluksi annettu lääke ei ole tehokas erektion indusoimiseksi, voidaan käyttää inkrementaalisesti suurempia annoksia tai voidaan antaa eri lääkeaineita, kunnes on saatu aikaan erektio, joka on riittävä, jotta halutut siittimen hemodynaamiset parametrit voidaan mitata.) Varustepakkaus voi sisältää myös välineitä yhden tai useamman siittimen hemodynaamisen parametrin mittaamiseksi, esimerkiksi puristusmansetin tai vastaavan.

Kuten alla on esimerkein esitetty, keksinnön mukainen menetelmä on yhtä tehokas vaskulogeenisten erektiohäiriöiden diagnosoinnissa kuin tunnetut menetelmät, joissa vasodilaattori annetaan ruiskeena. Mutta päinvastoin kuin näissä tunnetuissa menetelmissä, esillä oleva keksintö antaa mahdollisuuden käyttää ei-invasiivista menetelmää, jossa vältytään ruiskeen tuottamalta kivulta ja siitä johtuvalta epämukavuudelta ja jossa käytetään helppokäyttöistä, huokeaa välineistöä.

On selvää, että vaikka keksintöä on kuvattu sen edullisten erityistoteutusmuotojen yhteydessä, edellä olevan kuvauksen samoin kuin seuraavien esimerkkien tarkoituksena on havainnollistaa keksintöä eikä rajoittaa keksinnön suoja-alaa. Keksinnön

muut aspektit, edut ja muunnokset, jotka sisältyvät keksinnön suoja-alaan, ovat ilmeisiä alan, jota keksintö koskee, ammattilaisille.

Esimerkki 1

Kymmenelle potilaalle (20-57-vuotiaita), jotka kärsivät vaskulogeenisestä (8) tai psykogeenisestä (2) impotenssista, suoritettiin värivirtaduplexultaäänitutkimus, jossa käytettiin prostaglandiini-E_1:tä (alprostadili, saatiin Upjohnilta; 10 µg) injektiona paisuvaiseen ("ICI") ja Doppler Model No. ALT UM-9 -ultraäänilaitetta (Advanced Technology Laboratories, Bothell, Washington). 60 vuorokauden kuluessa duplex-ultraäänimittaus toistettiin käyttäen alprostadilin intrauretraalista antoa kuvion 9 mukaisella lääkkeen antolaitteella. Tyhjennettyään rakkonsa potilaat ottivat lääkkeen työntämällä 3 cm x 4 mm:n applikaattorin, joka sisälsi 500 µg alprostadilia, virtsaputkeen. Erektio ilmaantui muutaman minuutin kuluessa lääkkeen otosta. Hemodynaamiset parametrit tutkittiin alussa, 5 ja 15 minuutin kuluttua käsittäen: 1) paisuvaisvaltimon systolisen huippuvirtausnopeuden ("PSV") alussa, 2) paisuvais-valtimon diastolisen loppuvirtausnopeuden ("EDV") ja 3) valtimon maksimi-laajentuman.

PSV:n yleiskeskiarvo ICI:n jälkeen oli 5 minuutin kohdalla: 35,4 +/- 13,8 cm/s (R, oikea) ja 36,2 +/- 19,7 cm/s (L, vasen); 15 minuutin kohdalla 36,3 +/- 16,3 (R) ja 37,1 +/- 17,8 cm/s (L). PSV:n yleiskeskiarvo virtsaputkeen annon jälkeen oli 5 minuutin kohdalla: 37,0 +/- 14,4 cm/s (R) ja 29,5 +/- 19,7 cm/s (L); 15 minuutin kohdalla: 32,8 +/- 13,8 cm/s (R) ja 35,8 +/- 21,0 cm/s (L). Kahden eri antotavan vasteissa ei ollut tilastollisesti merkitsevää eroa kummassakaan paisuvaisvaltimo-kokeessa (t-testi). Lisäksi kunkin henkilön kohdalla oikean ja vasemman paisuvais-valtimon vasteet eivät tilastollisesti eronneet toisistaan 5 minuutin eivätkä 15 minuu-tin kohdalla (t-testi). EDV-vasteet olivat samanlaiset. Valtimon maksimilaajentuma ICI:n jälkeen oli 0,080 +/- 0,026 cm (R) ja 0,078 +/- 0,012 cm (L). Valtimon maksimilaajentuma MUSE:n jälkeen oli 0,078 +/- 0,030 cm (R) ja 0,072 +/- 0,027 cm (L). Laajentumisvaste ei ollut merkitsevästi erilainen (t-testi). Lisäksi laajentumisvasteet ICI:n jälkeen versus virtsaputkeen annon jälkeen eivät olleet tilastollisesti merkitseviä kullakin yksilöllä (t-testi). Dramaattisin ero virtsaputkeen annossa havaittiin diffuusin valtimolaajentuman poikkileikkausdemonstraatiossa paisuvaisen ulkopuolisissa ja periospongiosaalisissa valtimoissa, jotka usein muo-dostivat lähtökohdan kollateraaliselle valtimovirtaukselle paisuvaisessa. Tulokset on koottu taulukkoon 1 ja esitetty graafisesti kuvioissa 10-13 (joissa varjostettu pylväs edustaa tuloksia, jotka saatiin alprostadilin injektion jälkeen, kun taas varjostamaton pylväs edustaa tuloksia, jotka saatiin alprostadilin virtsaputkeen annon jälkeen).

Yhteenvetona voidaan sanoa, että transuretraalinen anto aikaansai tehokkaasti paisuvaisen sileiden lihaksien relaksaation, joka on verrattavissa alprostadilin (10 μg) antoon intrakavernosaalisena ruiskeena. Tämän osoittavat valtimon laajentumisen, valtimon PSV:n kasvun ja EDV:n pienentymisen (veno-okkluusio) valtimoiden ja veno-okklusiiviset hemodynaamiset mittaukset. Lisäksi valtimon laajentuminen transuretraalisen annon jälkeen osoittautui diffuusimmaksi verrattuna ICI:hin.

Tämä ei-invasiivinen menetelmä verisuonia laajentavan aineen, kuten alprostadilin antamiseksi voi siis tuoda käyttöön yhtä tehokkaan ja paljon hyväksyttävämmän vaihtoehdon intrakavernosaaliselle injektiolle potilaille, joille on suoritettava duplexultraäänitutkimus erektiohäiriön diagnosoimiseksi.

Taulukko 1

n = 10 potilasta		Lähtö		5 minuuttia		15 minuuttia	
		inj.	MUSE*	inj.	MUSE	inj.	MUSE
Valtimon maks.laajentuman keskiarvo	– Oikea	ei saatavissa	ei saatavissa	ei saatavissa	ei saatavissa	0,08	0,08
	– Vasen	ei saatavissa	ei saatavissa	ei saatavissa	ei saatavissa	0,08	0,07
Huippuvirtausnopeuden keskiarvo	– Oikea	7,40	5,91	35,44	37,02	36,28	32,83
	– Vasen	6,90	7,03	36,23	29,52	37,15	35,77
Diastolisen loppunopeuden keskiarvo	– Oikea	0,00	0,00	7,14	10,91	5,24	7,87
	– Vasen	0,20	0,63	5,16	8,61	5,22	10,01

*MUSE: Medicated Urethral System for Injection, kuten kuviossa 9 on esitetty.

Esimerkki 2

Esimerkin 1 menettely toistetaan, paitsi että alprostadili korvataan PGE_2:lla. Saadaan olennaisesti sama tulos eli että diagnostinen menetelmä, jossa PGE_2 annetaan virtsaputkeen, minkä jälkeen mitataan hemodynamiikka, on vähintään yhtä tehokas kuin diagnostinen menetelmä, jossa PGE_2 annetaan ruiskeena paisuvaiseen, ilman siihen liittyvää kipua ja epämukavuutta. Hemodynaaminen mittaus voidaan suorittaa kuten esimerkissä 1, käyttäen duplexultraääntä tai se voidaan suorittaa käyttämällä muita menetelmiä, esimerkiksi NMR:ää, angiografiaa tai vastaavia.

Esimerkki 3

Esimerkin 1 menettely toistetaan, paitsi että alprostadili korvataan fentolamiinilla. Saadaan olennaisesti sama tulos eli että diagnostinen menetelmä, jossa fentolamiini annetaan virtsaputkeen, minkä jälkeen mitataan hemodynamiikka, on vähintään yhtä

tehokas kuin diagnostinen menetelmä, jossa fentolamiini annetaan ruiskeena paisuvaiseen, ilman siihen liittyvää kipua ja epämukavuutta. Hemodynaaminen mittaus voidaan suorittaa kuten esimerkissä 1, käyttäen duplexultraääntä tai se voidaan suorittaa käyttämällä muita menetelmiä, esimerkiksi NMR:ää, angiografiaa tai vastaavia.

Esimerkki 4

Esimerkin 1 menettely toistetaan, paitsi että alprostadili korvataan PGE_2:n ja pratsosiinin yhdistelmällä. Saadaan olennaisesti sama tulos eli että diagnostinen menetelmä, jossa PGE_2 ja pratsosiini annetaan virtsaputkeen, minkä jälkeen mitataan hemodynamiikka, on vähintään yhtä tehokas kuin diagnostinen menetelmä, jossa PGE_2 ja pratsosiini annetaan ruiskeena paisuvaiseen, ilman siihen liittyvää kipua ja epämukavuutta. Hemodynaaminen mittaus voidaan suorittaa kuten esimerkissä 1, käyttäen duplexultraääntä tai se voidaan suorittaa käyttämällä muita menetelmiä, esimerkiksi NMR:ää, angiografiaa tai vastaavia.

Esimerkki 5

Esimerkin 1 menettely toistetaan, paitsi että alprostadili korvataan PGE_2:n ja pratsosiinin yhdistelmällä. Saadaan olennaisesti sama tulos eli että diagnostinen menetelmä, jossa PGE_2 ja pratsosiini annetaan virtsaputkeen, minkä jälkeen mitataan hemodynamiikka, on vähintään yhtä tehokas kuin diagnostinen menetelmä, jossa PGE_2 ja pratsosiini annetaan ruiskeena paisuvaiseen, ilman siihen liittyvää kipua ja epämukavuutta. Hemodynaaminen mittaus voidaan suorittaa kuten esimerkissä 1, käyttäen duplexultraääntä tai se voidaan suorittaa käyttämällä muita menetelmiä, esimerkiksi NMR:ää, angiografiaa tai vastaavia.

Esimerkki 6

Esimerkin 1 menettely toistetaan, paitsi että kuvion 9 laite korvataan yksinkertaisella alprostadililla (10 µg) päällystetyllä puikolla. Saadaan olennaisesti sama tulos eli että diagnostinen menetelmä, jossa lääke annetaan virtsaputkeen, minkä jälkeen mitataan hemodynamiikka, on vähintään yhtä tehokas kuin diagnostinen menetelmä, jossa käytetään ruisketta paisuvaiseen, ilman siihen liittyvää kipua ja epämukavuutta. Hemodynaaminen mittaus voidaan suorittaa kuten esimerkissä 1, käyttäen duplexultraääntä tai se voidaan suorittaa käyttämällä muita menetelmiä, esimerkiksi NMR:ää, angiografiaa tai vastaavia.

Esimerkki 7

Esimerkin 1 menettely toistetaan, paitsi että kuvion 9 laite korvataan pelletillä, joka käsittää polyeteeniglykoli/alprostadilisulatteen. Saadaan olennaisesti sama tulos eli että diagnostinen menetelmä, jossa lääke annetaan virtsaputkeen, minkä jälkeen mitataan hemodynamiikka, on vähintään yhtä tehokas kuin diagnostinen menetelmä, jossa käytetään ruisketta paisuvaiseen, ilman siihen liittyvää kipua ja epämukavuutta. Hemodynaaminen mittaus voidaan suorittaa kuten esimerkissä 1, käyttäen duplexultraääntä tai se voidaan suorittaa käyttämällä muita menetelmiä, esimerkiksi NMR:ää, angiografiaa tai vastaavia.

Patenttivaatimukset

1. Varustepakkaus erektiohäiriön diagnosoimiseksi, **tunnettu** siitä, että se käsittää: jonkin verisuonia laajentavan aineen (4, 24, 31, 47), joka on tehokas aikaansaamaan siittimen erektion; lääkkeenantovälineen (1, 11, 20, 27-30, 40, 49) verisuonia laajentavan aineen antamiseksi virtsaputken kautta; säiliön (15, 26, 55) aineen ja lääkkeenantovälineen säilyttämiseksi; välineitä siittimen hemodynaamisten parametrien mittaamiseksi aineen transuretraalisen annon jälkeen ja aineen ja lääkkeenantovälineen kirjalliset käyttöohjeet.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen varustepakkaus, **tunnettu** siitä, että siinä on useita lääkeannosmuotoja säiliössä ja että jokainen lääkeannosmuoto käsittää eri annoksen verisuonia laajentavaa ainetta.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen varustepakkaus, **tunnettu** siitä, että siinä on useita lääkeannosmuotoja säiliössä ja että jokainen lääkeannosmuoto käsittää erilaista verisuonia laajentavaa ainetta.

FIG. 1

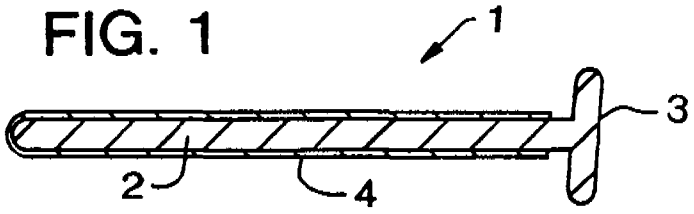


FIG. 2

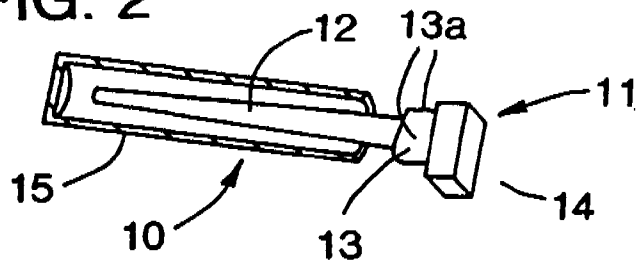


FIG. 3

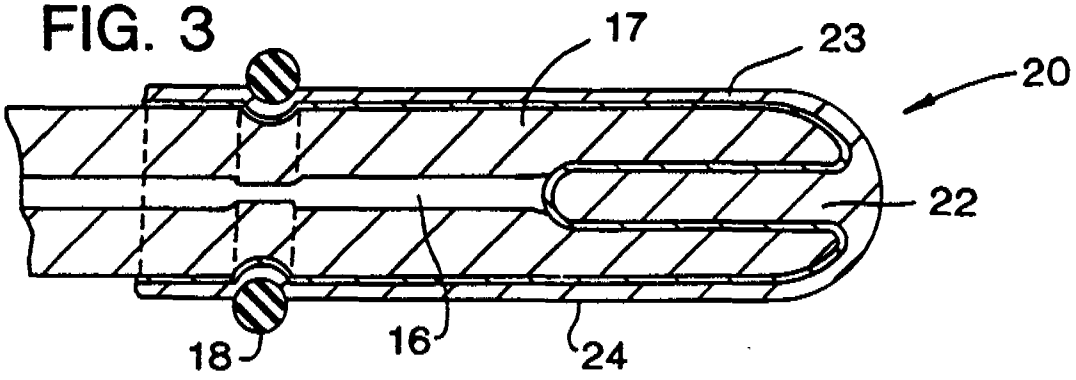


FIG. 4

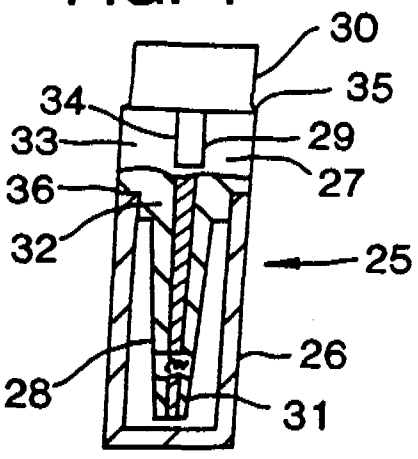


FIG. 5

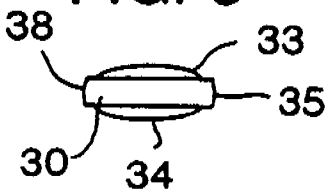


FIG. 6

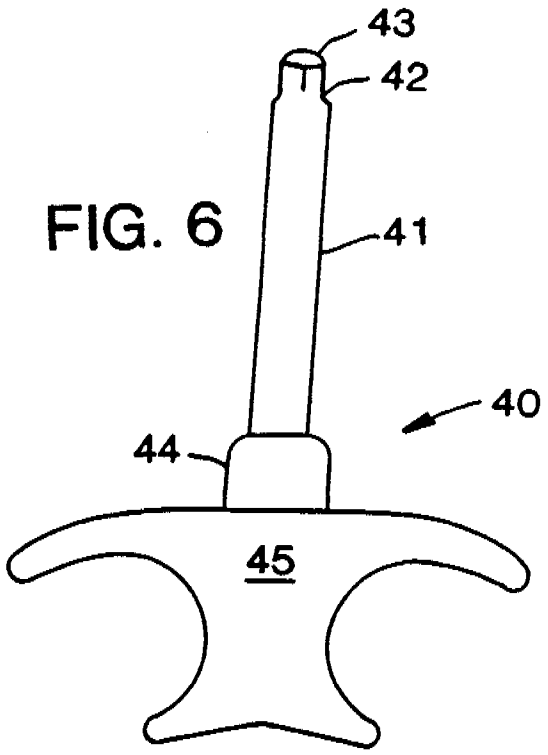


FIG. 7

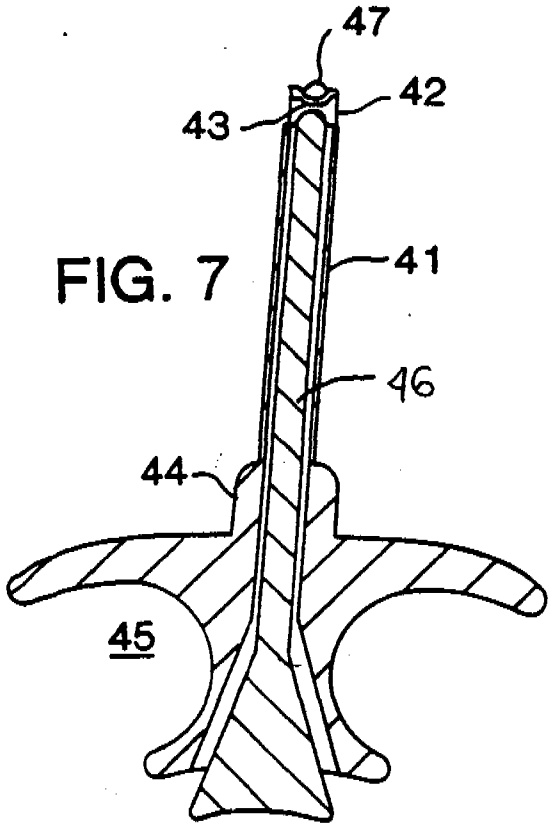
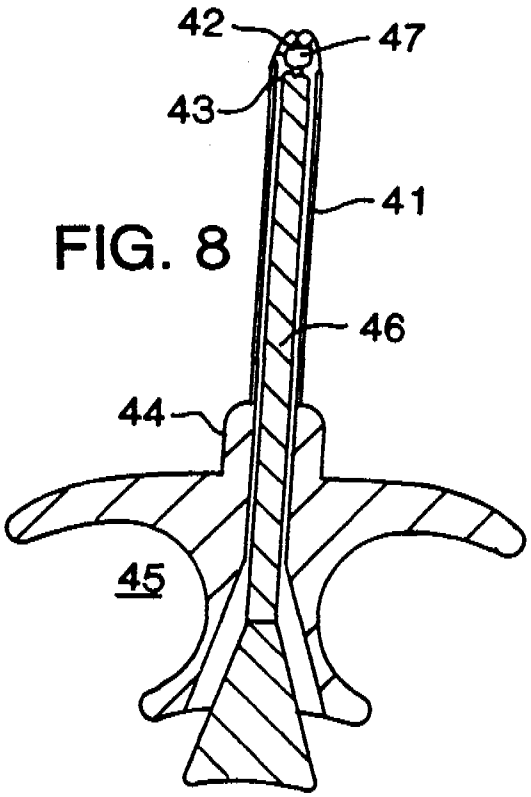


FIG. 8



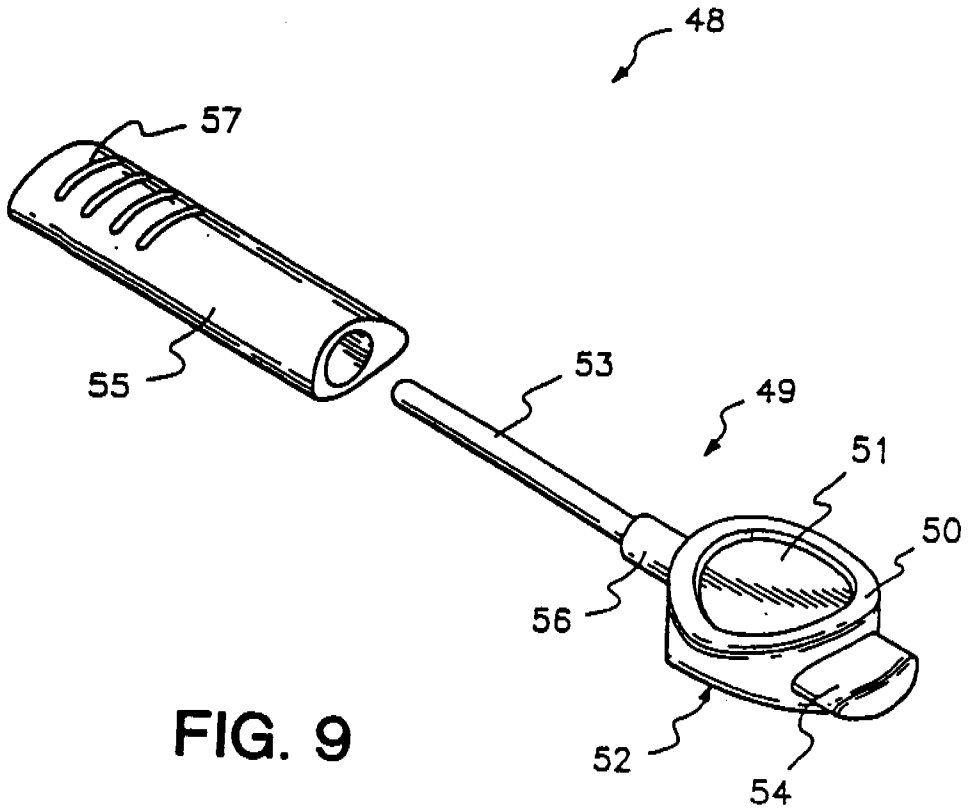


FIG. 9

FIG. 10

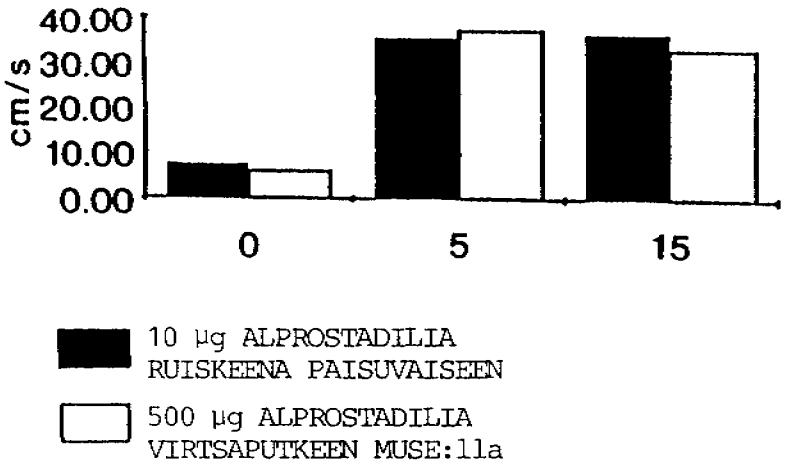


FIG. 11

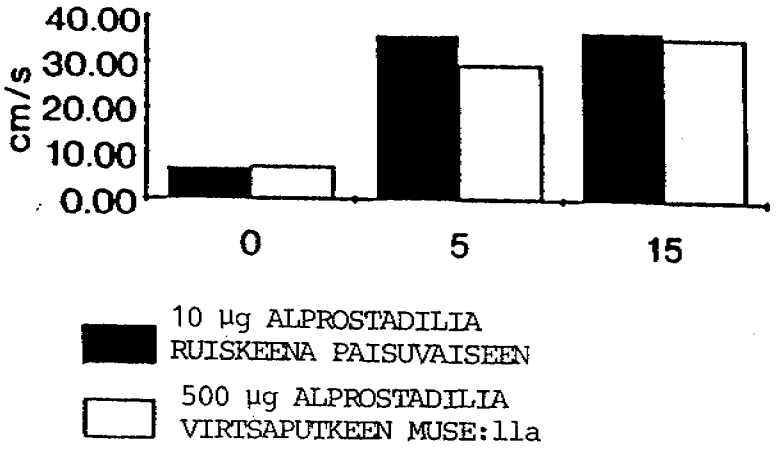


FIG. 12

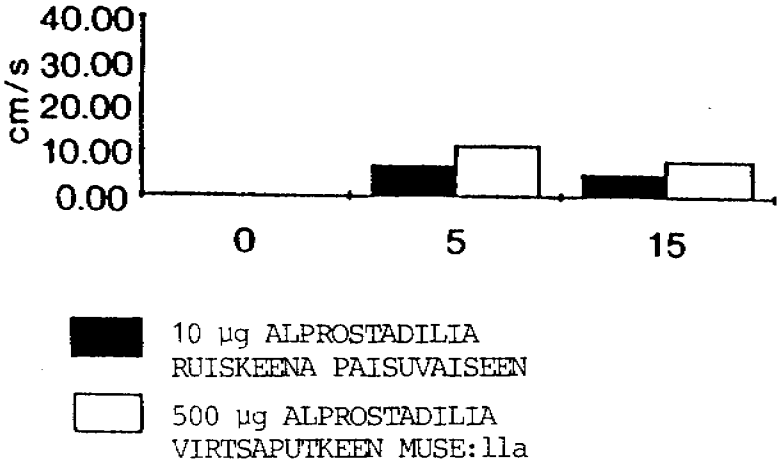
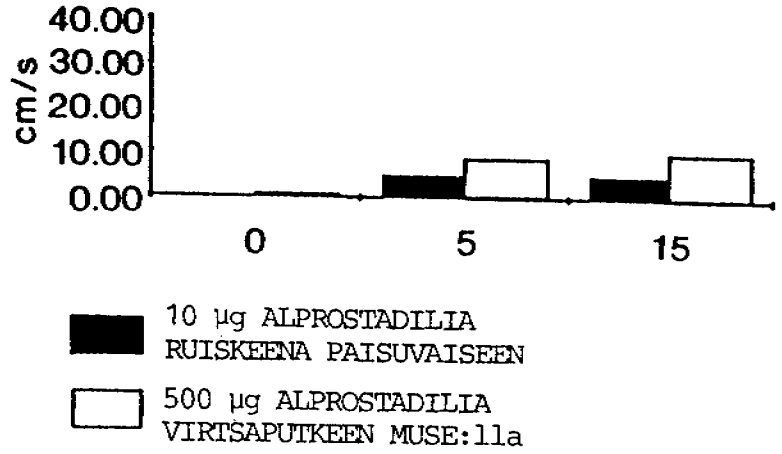


FIG. 13



PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS **TUTKIMUSRAPORTTI**
Patentti- ja innovaatiolinja

PATENTTIHAKEMUS NRO	LUOKITUS
963798	A61B 5/026, 8/06, A61F 5/41, A61M 31/00

TUTKITTU AINEISTO

Patenttijulkaisukokoelma (FI, SE, NO, DK, DE, CH, EP, WO, GB, US), tutkitut luokat

A61B 5/026, 8/06, A61F 5/41, A61M 31/00

Tiedonhaut ja muu aineisto

Epodoc

VIITEJULKAISUT

Kategoria*)	Julkaisun tunnistetiedot	Koskee vaatimuksia
A	FI 104 946 (A61F 5/41, Vivus, Inc., julk. 23.10.1992)	

*) X Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu yksinään tarkasteltuna
Y Patentoitavuuden kannalta merkittävä julkaisu, kun otetaan huomioon tämä ja yksi tai useampi samaan kategoriaan kuuluva julkaisu
A Yleistä tekniikan tasoa edustava julkaisu, ei kuitenkaan patentoitavuuden este

Päiväys	Tutkija
13.6.2002	Ann-Charlotte Kahlson-Sjöblom