[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl[7]
A61K 31/557
A61K 31/70 A61K 47/24
A61P 15/10
//(A61K31/70,31:557)

[12] 发明专利说明书

[21] ZL 专利号 95190738.7

[43] 授权公告日 2003 年 2 月 12 日

[11] 授权公告号 CN 1101192C

[22] 申请日 1995.7.25 [21] 申请号 95190738.7

[30] 优先权

[32] 1994. 8. 5 [33] CH [31] 2454/1994

[32] 1994.12.16 [33] CH [31] 3809/1994

[86] 国际申请 PCT/IB95/00584 1995.7.25

[87] 国际公布 WO96/03991 英 1996.2.15

[85] 进入国家阶段日期 1996.4.4

[71] 专利权人 英法马有限公司

地址 瑞士卢加诺

[72] 发明人 S·柯里

[56] 参考文献

DRUGS EXP CLIN RES (SWITZERLAND), VOL. 11, NOL9 1985 - 01 - 01 OTOMOS 等," PROSTAGLANDIN E1 INCORPORATED IN LIPID MICRDOSPHERES (LIPOPGE1)"

LYMPHOLOGY, VOL. 26, NO. 1 1993 - 03 - 01 CASLEY - SMITH JR 等," TOPICAL TREATMENT OF ACUTE HINDLIMB LYMPHEDEMA OF THE RAT YSING A TROXERUTIN - PHOS

审查员 姜 晖

[74] 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公司

代理人 关立新 罗才希

权利要求书 1 页 说明书 15 页

[54] 发明名称 用于局部治疗阳痿的组合物

[57] 摘要

描述了旨在改善阴茎局部微循环、长期局部治疗因血管原因伴有海绵体的导入动脉 - 小动脉严重损伤引起的血管性阳萎的药物组合物或化妆品组合物。 PGE1 和/或维生素 P4 与卵磷脂复合物的新的用药性质是在阴茎皮肤局部给药；按照 Curri 方法用 T. E. B. 系统获得活性结果。

ISSN1008-4274

1.来源于植物提取的维生素P4和由大豆纯化的卵磷酸以摩尔比2:1配合形成的物理-化学形式的复合物在制备增加阴茎微循环血流体积和速度的药物组合物中的用途。

2.权利要求1的用途，其特征是所述药物组合物中包含1－15％重量的维生素P4。

3.权利要求1的用途，其特征是所述药物组合物中包含上述活性物质和至少一种可药用赋形剂。

4.权利要求1、2或3的用途，其特征是所述药物组合物的形式是脂质体微分散水液、凝胶、霜剂、软膏剂或乳剂。

用于局部治疗阳萎的组合物

本发明总体上涉及药物或化妆品组合物，目的在于改善患病阴茎的局部微循环，如血管原因引起的阳萎，其机能障碍的原因归根于流至海绵体血液的缺乏。

本发明特别涉及可增加阴茎表皮和龟头粘膜的毛细血管网中的血流体积和速度的药物和/或化妆品组合物。

众所周知近几年引起阳萎的真正原因，即病因问题，日益不断地强调的是血管引起的问题而不是心理学因素．这归功于诊断用仪器技术的日益完善．因此，在一定数量的阳萎病例中现在确定影响器官的（并不是简单的功能性的）原因是可能的。

显而易见，靠心理治疗法治疗阳萎愈来愈少，而可适当治疗局部血管机能不全的药物或方法倍受青睐。

也知道因血管问题引起的多种阳萎现可分为如下两类:

1.动脉形式，其中导入阴茎海绵体内的动脉损伤;

2.静脉形式，其中导出海绵体内的小静脉－静脉及系统收集静脉损伤。

后种类型的阳萎（也称作“由静脉漏失造成”）通过精细的血管手术减少海绵体血液流出量来治疗，而前种类型却缺乏治疗手段并只限于通过静脉注射血管舒张药（如罂粟碱、最近用的前列腺素或前列环素）来药理性地引起勃起．静脉注射这些物质而通过阻断流入海绵体的血液由导出路径流出引起暂时勃起．这种方法虽达到了所需效果，但不能治疗缺乏勃起的根本原因．因此，它只是为需要采取的暂时治疗手段，但

治疗后并未给原病理性勃起疾病带来进一步改善，这正是问题所在．因此，其结果是部分的、时间有限的，因而不能令人满意．

最近建议在阳萎病例中给阴茎局部使用含罂粟碱的软膏或凝胶形式的局部药物．结果令人失望，因在任何病例中罂粟碱局部给药并未通过阴茎膜也未直接进入海绵体．以软膏、凝胶或透皮膏药的形式使用硝酸盐及亚硝酸盐也没有得到预期效果．

因此，本发明的根本宗旨是寻找并提供可增加流入小动脉和毛细血管前小动脉，特别是导入阴茎海绵体的螺旋状动脉的末端小分枝和阴茎皮肤的毛细血管和龟头粘膜的血液速度和体积的药物或化妆品组合物．

本发明的目的是通过局部使用含微脉管活性因而可增加小动脉的脉活性及单位时间内到达阴茎海绵体和毛细血管的血液量的药物达到的，而没有使用麻痹小动脉的脉活性及平滑肌固有紧张性的细胞前列环素或血管舒张药．就此而言，它起了与存在于动脉高血压及糖尿病和小动脉硬化微血管病的小动脉“泵功能”病理性缺乏相反的作用，这些病症是阴茎阳萎和/或勃起阴茎的快速疲软的主要原因．

由世界范围内有关该课题的文献可知前列腺素E1（PGE1）是内源性物质，它具有广谱药物活性：因血管舒张增加血流量，因增加红细胞变形性改善微循环，抑制血小板活化及凝集，抑制中性白细胞活性，增加纤维蛋白溶解活性．它的主要适应征是通过动脉内或静脉内输液治疗外周动脉病，这主要依靠PGE1的血管舒张作用．

最近，将PGE1对平滑肌的松弛作用应用于治疗血管原因引起的阳萎，方法是通过海绵体给药，剂量为5至20mcg或更大，在2－15分钟内（平均7.5分钟）引起勃起，持续30分钟至7小时（平均2.3小时），参见R. Hasun and W. Stackl报告的数据（“在血管性阳萎的诊断中前列腺素E1试验”，1er Symposium Int. sur I'Erection Pharmacologique, Paris, 17-18 Nov. 1989）．有关PGE1作用机理最流行的观点请见M.

Sohn, R. Sikora and D. Albrecht的“用于诊断勃起机能障碍中静脉漏失的罂粟碱和前列腺素E1的比较研究”,Arteres et Veines 1991, Vol. X, nr. 4, 263-265:“与罂粟碱或酚妥拉明相反，前列腺素E1具有双重作用：它直接起松弛海绵体平滑肌的作用并同时抑制肾上腺素能活性”。这一观点基于首次描述了这种作用的H. Hedlund and K.E.Anderson所作观察，它在国际男科学界被一致认同（“一些前列腺素类在分离的人阴茎勃起组织和海绵体动脉引起的收缩及松弛”,J. Urol. 1985, 184, 1254）。

尿道内用药也可显示这种血管舒张作用（“尿道系统用药引起勃起”，MUSE）:通过此途径高剂量使用PGE1（500mcg），“与海绵体内注射PGE1（10mcg）相类似，有效地引起体内平滑肌松弛……此外，与ICI相比动脉扩张似乎更广泛”（H.Padma et al.,“尿道内前列腺素类的血液动力学作用：尿道系统用药引起勃起（MUSE）”，Int.J. Impotence Res.,1994,6,Suppl.1）。

现已观察到通常用于口服治疗下肢慢性静脉机能不全的药物，3－O－β－羟乙芦丁（维生素P4），通过适当方法以合适的剂量局部用于血管原因的阳萎病人的阴茎和龟头，可显著增加被治疗阴茎区背侧和腹侧及龟头的毛细血管中的血流体积和速度。

特别是据信维生素P4—以本发明的形式，即与卵磷脂微分散于水中的物理－化学复合物，因而它是“脂质体样”，可深入于被治疗阴茎皮肤和粘膜的非常小的小间隙并得到独特的效果，并显著增加阴茎小动脉及毛细血管前小动脉的脉功能。

事实上，血管原因阳萎患者中，观察到用本发明组合物达到的药物刺激并以统计学显著地增加的阴茎小动脉的血管能动性以及快速持续地增加充盈的毛细血管的数量。

为了本发明的目的，优选来源于植物提取物来源的3－0－β－羟乙基－芸香糖苷，它看起来为非常细的黄绿色粉末并具有特殊气味。

此外，按照本发明，维生素P4和由大豆纯化的卵磷脂以摩尔比2：1配合，按照已知方法配制药物或化妆品组合物。

下文的权利要求详细说明了本发明的组合物．卵磷脂是在EP－B0369105中限定的复合物。

在阴茎皮肤上局部使用高度纯化的卵磷脂（PC）和PGE1复合物令人惊奇地显示了至今在有关PGE1文献中未描述的药物活性．包括微血管动力作用，其特征是小动脉和毛细血管前小动脉的脉活性的显著加强。

在局部T.E.B（Curri所述的“透皮屏障”）使用PC/PGE1复合物15－30分钟内用仪器观察到标准的作用．对动脉－小动脉肌收缩力有活性、增强小动脉及毛细血管前小动脉脉活性的复合PGE1（见S.B.Curri:“血管能动性、脉活性及血管活动性”，Progr.in Appl. Microcirculation,Karger(Basle) 1993,20,8-13;“血管活动性和血管能动性：两个不同的概念”,16th World Congr.Int.Union of Angiology,Paris,Sept.13-18,1992,Abstr.Book IL091-1010:226）的剂量为5－100mcg，这是本发明的主要内容。

现有知识可确定的不同包括PC/PGE1复合物不产生血管舒张作用，但极大地活化并增强小动脉及毛细血管前小动脉的脉搏收缩力，因而引起在丰富的毛细血管网中的血流速度和体积增加。

为显示新的活性（本发明的主题）所采用的方法包括通过计算机计算由激光－多普乐仪器（Pf2b,Perimed,Linkoeping,Sweden）记录的脉搏（HFRV＝“高频节律变化”）的扩大以仪器评价阴茎小动脉和毛细血管前小动脉脉搏收缩性．记录测量结果前，按照厂家提供的“能动性标准”将信号校准在240－260 PU；调节仪器的放大倍数使1PU相应于10mV．使用“Perisoft”软件（Perimed,Lnkoeping,Sweden）读取数值

并用连接在记录系统的计算机用二路径变量分析方法（"Statgraphics Plus"）进行统计分析。

受试者包括年龄在29至64岁之间的15个男性患者，他们患有血管原因的阳萎，伴有显著的微循环损伤（见表1）。在控制温度环境下记录基准值及局部T. E. B使用PC/PGE1后15－30分钟内的值。

表1总结的结果表明所观察的病例在使用本发明的主要物质PC/PGE1复合物后对100％的动脉－小动脉脉搏动产生作用，使脉搏动显著增加（P＝0.005），其平均值由基准值54.33±37.89增至153±121.6。

表1 为治疗血管原因的阳萎通过T. E. B途径在阴茎区使用PGE1与卵磷脂的复合物前后的激光－多普乐信号（LDF）值（mV）。

				LDF	
病人编号	姓名首写字母	年龄	诊断	前	后
1	S. F.	53	海绵体动静脉大－微血管硬化	60.55	225.03
2	I. P.	51	海绵体动脉大－微血管硬化	17.55	136.2
3	F. S.	32	糖尿病性微血管病造成勃起机能障碍	97.27	207.25
4	F. G.	55	动脉及海绵体大－微血管病	56.96	160.51
5	B. G.	40	海绵体动脉微血管病	11.64	111.31
6	C. G.	29	大血管硬化烟草中毒性勃起机能障碍	30.94	103.57

7	F.M.	48	起始动脉高血压血管病	53.16	80.21
8	B.R.	64	海绵体动脉大和微血管硬化	13.11	43.12
9	S.L.	56	海绵体动脉微血管硬化	48.22	58.88
10	C.G.	51	海绵体高血压动脉硬化微血管病	139.66	324.74
11	G.A.	49	海绵体静脉闭塞机能障碍	116.63	453
12	M.A.	59	海绵体动脉微血管病	42	81.16
13	P.R.	30	海绵体动脉微血管病	22.09	52.01
14	S.G.	36	海绵体动脉微血管病	37.62	78.8
15	N.M.	43	高血压海绵体动脉微血管病	67.2	152.1
平均值±S.D.				54.33 ± 37.69	153 ± 121.60
统计学显著性				P = 0.005	

一系列药学试验清楚表明维生素P4/卵磷脂复合物对皮肤微循环的积极影响具有高统计学显著性。

表2给出了卵磷脂/维生素P4复合物在人体的微血管动力学活性，以小动脉基质的平滑肌细胞收缩力为考虑对象（脉搏动，血管能动性：见Curri,S.B.：“血管能动性、脉搏动及血管活动性”，Int.Symp. on Microcirculation,Rome,10th Oct.,1990）。

表2 以5ml剂量（30mg/ml）局部使用卵磷脂/维生素P4复合物或未治疗的对照组在治疗后20、40及60分钟在mm^2内表达的脉搏区的改变。

组	区域mm^2	显著性差异
对照	50.87±11.5	
20分钟后	79.71±17	P<0.0001
40分钟后	106.6±24.4	P<0.0001
60分钟后	106.9±23	P<0.0001

（自Curri et al. Art.Vein.XI,Oct.1992,mod.）

本发明所述的药物或化妆品组合物优选包括具有微血管动力学活性的含量为01至20％（重量）的活性物质。

这样的组合物有利地或优选地也包含去离子无菌水，通过使用适当的机械搅拌装置适当搅拌而替代脂质体微分散水液。此外，这样的组合物包括某种药用惰性赋形剂并制备成适于局部及粘膜外用于特别薄且敏感的（如阴茎的）体表和皮肤给药的任何形式。即以传统方法制备的霜剂、软膏剂、凝胶剂、乳剂及相似剂型，也可制成尿道栓剂。

为本发明的目的，药用惰性赋形剂优选于“Remington Pharmaceutical Sciences Handbook”（Hack Publ.Co.,N.Y.,USA）所记载的。

本发明组合物主要用于下面的领域:

1.药学领域：用于治疗由于局部阴茎微循环血流不足带来的病理性疾病，如阳萎或勃起时间过短，特别是患生理性老年动脉及小动脉退化的病人、高血压病人（特别是那些用β－阻断剂治疗的病人）、即使缺乏糖尿病微血管病临床症状的糖尿病人、即使缺乏中枢或外周血管机能不全明显症状的患动脉－小动脉硬化原因引起的血管病病人、患类风湿

性关节炎伴有类风湿性微血管病的病人，与主要疾病有关的症状包括阳萎的临床症状。

2.化妆品领域：用于治疗虽因血管原因引起阳萎的临床明显的症状不足但被认为“存在危险”的阴茎区，适于进行预防治疗以防止以前确定的基本临床疾病可能的进展．此外，在病例中阳萎的偶然发生似乎预示偶然症状可能恶化并导致永久性阳萎．这就是老年生理性大和微血管－组织勃起系统退化的病例。

本发明进一步的特性及优点在下列描述的本发明药物或化妆品组合物的特定的非限制性实施例中会更明显，使用适当的仪器技术可观察到微血管动力学作用以及直接流至海绵体的阴茎血流的体积和速度的增加。

实施例2.1

按照已知方法制备“脂质体样”微分散水液形式的具有微血管动力学活性的制剂，它具有以下组份:

每10ml瓶含有:

由大豆纯化的水可分散性卵磷脂/维生素P4复合物	100mg
去离子无菌水 加至	10ml

瓶子是在无菌环境下制备的.

实施例2.2

按照已知方法制备凝胶形式的具有微血管动力学活性的制剂，它具有以下组份:

100g凝胶含有:

与纯化自大豆的卵磷脂复合的维生素P4	5.0g
聚丙烯酰胺	5.0g
异链烷烃（isoparaffin）	5.0g
Laureth 7	5.0g

甲基二溴－戊二腈		0.2g
苯氧苄乙醇		0.2g
香料Cerizza 25670		0.2g
去离无菌水	加至	100.0g

实施例2.3

按照已知方法制备凝胶形式的具有微血管动力学活性的制剂，它具有以下组份:

100g凝胶含有:

与卵磷脂复合的维生素P4	10.0g
二十碳五烯酸 60%	1.0g
Volpo 20（乙氧基化甘油三酯C8－C12）	7.5g
丙二醇	20.0g
Softigen 767（聚氧乙烯－20－oleilether）	20.0g
羧基乙烯聚合物	1.5g
三乙醇胺	2.0g
咪唑烷基脲	0.3g
对羟基苯甲酸甲酯	0.1g
去离无菌水 加至	100.0g

实施例2.4

对比试验数据

为了在体内证明对皮肤及龟头微循环的作用，使用了最近发展的毛细管显微术，它以光探针图像－显微术为基础，第一次使至今生物显微术方法尚不能实现的检查正常和患病阴茎的微血管以及其它皮肤或粘膜区成为现实（S.B.Curri: Min. Angiol.1992,17,suppl.4,nr.3,43-51; ibid. 1993, 18.suppl.2,n.4,38-43 and ibid.159-165;S.B.Curri,Arteres et Veines 1994,vol.XIII,nr.special,16-22; S.B.Curri, Progr.

Appl. Microcirc.; Basel,Karger 1993,Vol.20,8-13;S.B. Curri, Flebologia 1992,3/3,247-259）。

用图像－毛细管显微术“Video-Microscope System, Scopeman MS 204, Japan”体内观察阴茎皮肤和龟头局部微循环系统。该仪器备有200×（视野深度：1.6mm）及400×（视野深度：0.28mm）接触透镜、自动控制光线（由100W灯放出的冷卤素光）、自动校准白色、连续调节亮度及选择滤镜的装置。图像－毛细管显微术通过直接接触阴茎皮肤或龟头的并为显微检查而用浸油适当透明的透镜捕捉图像，通过光纤将图像传至主机。所得毛细管显微图像用录像机记录（Sony Video 8 Hi-Fi,Stereo Video GV-USE PAL）然后按S.B所描述的方法有具有存贮图像功能的视频打印机在特殊的图像纸上打印（Color-Vido Printer Vy-SS50, Hitachi, Japan），S.B.Curri,V Nat. Congress and IV Int. Congr., It. Soc. of Phlebology, Siena 27-30 Sept. 1993, abstr. in Min. Angiol., 1993,18,36。

为了将阴茎的背侧和腹侧区域和龟头的毛细管所覆盖的区域定量化，通过光缆将图像－显微仪连接到计算机图像分析系统（EIZO－FLEXSCAN system, TTL Analog Multiple Scan, 15.5-38.5 Khz, Accorn Ltd.,Cambridge,U.K.），它装有由Foster-Findlay Ass.,Ltd.,Cambridge, U.K.提供的适当的软件。

阴茎微血管的毛细管显微图像（我们再重复一遍，这在微血管学和微循环学历史上是首次）是数字形式，因此能以象素数目表达毛细管显微视野的总面积（“总视野面积”＝TFA）和阴茎的微血管所占区域（“总目标区域”＝TOA），见表3。

通过这种新的毛细管显微术，便能通过计算TFA/TOA的比率确定“毛细管密度”（CD），它相当于阴茎皮肤和龟头粘膜上血流充盈的微血管所占的象素区域（见表3“%”栏）。

在一组10个患血管原因阳萎的年龄为34至62岁（平均49±7.97）的病人中进行试验，也用仪器方法（Eco-Color Doppler技术）检查他们的临床症状，这可显示阴茎左右动脉的解剖学功能状况。

在阴茎的背侧区域进行基准值和使用实施例1制剂后的图像－毛细管显微的观察。

用“Statgraphics Plus”软件（Manugistic Inc.,Bitstream Inc., Cambride, MA, USA）进行数据的统计学分析。

第二组5个病人患因舒张压动脉高血压引起的血管原因的阳萎，他们正进行β－阻断剂治疗，用光学探针图像－毛细管显微仪进行基准值对照后并确定阴茎背侧区域微循环的损坏程度，再用实施例1描述的制剂长期治疗至少两个月。

考虑治疗的标准如下:

1.在最近6个月内没有主动勃起;

2.每个月在夜里睡觉和醒来时,部分的、不完全勃起不超过3－4次。

每天早晚以10ml的剂量治疗两次，方法如下:

用左手握于阴茎下部使龟头露出，将约0.5ml本发明水分散性复合物滴在阴茎皮肤和龟头粘膜上，用右手轻轻按摩直至液体完全吸收．重复该方法直至10ml瓶中的全部药液用完，大约需要4－6分钟．

临床评价参数如下:

A: 每月主动勃起的次数

B: 每月在夜里休息后及在醒来时勃起的次数

表 3

			NO.	TFA	TOA	%
Z.P.A.	前	no. 1	237	45793	2754.75	5.99
		no. 2	129	44693	3658.5	8.18
		no. 3	158	43232	2057.25	4.76
		no. 4	122	42147	2184.75	5.18
		no. 5	189	38986	3309	8.49
	后	no. 1	179	45120	2372.25	5.26
		no. 2	262	48555	4617.75	9.5
		no. 3	195	49276	3407.25	6.9
		no. 4	268	45360	2898.75	6.39
		no. 5	101	40309	1583.25	3.93
P.G.	前	no. 1	217	38304	3405	8.89
		no. 2	53	30816	1238.25	4.01
		no. 3	248	36240	2333.25	6.44
		no. 4	177	27178	1942.5	7.14
		no. 5	197	31605	2036.25	6.44
	后	no. 1	285	36792	3515.25	9.55
		no. 2	239	34808	2613	7.5
		no. 3	190	33516	3707.25	11.06
		no. 4	234	33810	4011	11.86
		no. 5	263	36058	3105	8.61
P.A.	前	no. 1	278	36456	1301.25	3.57
		no. 2	118	26607	2000.25	7.5
		no. 3	212	39215	1638	4.18
		no. 4	214	50547	1693.5	3.35
		no. 5	223	34368	1734.75	5.05
	后	no. 1	230	47188	3189	6.75
		no. 2	401	48694	5054.25	10.37
		no. 3	294	46376	2333.25	5.03
		no. 4	222	50094	2217.75	4.42
		no. 5	216	45974	2529	5.5
A.U.	前	no. 1	187	49530	2262	4.5
		no. 2	309	46552	2658	5.7
		no. 3	293	47058	2656.5	5.64
		no. 4	356	34119	2784.75	8.16
		no. 5	277	46872	3723	7.94
	后	no. 1	159	44704	2640	5.9
		no. 2	207	47244	3670.5	7.76
		no. 3	194	45825	4259.25	9.29
		no. 4	321	48006	3605.25	7.5
		no. 5	177	46366	4182	9.02
T.R.	前	no. 1	97	31652	1761.75	5.56
		no. 2	339	48514	3939.75	8.12
		no. 3	217	47250	4473.75	9.46
		no. 4	89	37636	3365.25	8.94
		no. 5	202	47564	3783.75	7.95
	后	no. 1	261	46228	3957	8.55
		no. 2	255	46872	4350.75	9.28
		no. 3	272	48514	6675.75	13.76
		no. 4	202	44750	6319.5	14.12
		no. 5	158	40584	5554.5	6.68

			NO.	TFA	TOA	%
T.M.	前	no. 1	277	45980	4787.25	10.41
		no. 2	187	32308	2405.25	7.44
		no. 3	160	35126	3748.5	10.67
		no. 4	237	33033	3805.5	11.52
		no. 5	191	36660	4643.25	12.66
	后	no. 1	376	46624	5859	12.56
		no. 2	191	41904	4407	10.51
		no. 3	280	47970	3944.25	8.22
		no. 4	292	34104	5533.5	16.22
		no. 5	237	42423	3752.25	8.84
T.R. 2	前	no. 1	229	40950	3196.5	7.8
		no. 2	202	38793	2434.5	6.27
		no. 3	233	26469	1907.25	7.2
		no. 4	172	25800	2094	8.12
		no. 5	144	16932	1982.25	11.7
	后	no. 1	461	45741	3686.25	8.05
		no. 2	551	47752	3684	7.71
		no. 3	466	48250	5974.5	12.38
		no. 4	189	40132	2938.5	7.32
		no. 5	405	46046	4771.5	10.36
G.G.	前	no. 1	337	46299	3200.25	6.91
		no. 2	298	46470	3981	8.56
		no. 3	339	45682	2749.5	6.01
		no. 4	372	48006	3546	7.38
		no. 5	407	47564	5610	11.79
	后	no. 1	356	46314	3729	8.05
		no. 2	331	46000	4418.25	9.6
		no. 3	192	32697	3581.25	10.95
		no. 4	295	40608	3531	8.69
		no. 5	207	36480	3255.75	8.92
C.V.	前	no. 1	341	34944	2715	7.76
		no. 2	377	42846	3345	7.8
		no. 3	364	44652	3462.75	7.75
		no. 4	286	44454	2997.75	6.74
		no. 5	105	47058	2278.5	4.84
	后	no. 1	318	37636	2261.25	6
		no. 2	443	41860	4405.5	10.52
		no. 3	324	44196	5125.5	11.59
		no. 4	392	45162	4861.5	10.76
		no. 5	311	28028	4314.75	15.39
P.M.	前	no. 1	343	42672	3577.5	8.38
		no. 2	431	45684	4317	9.45
		no. 3	213	28028	2628	9.38
		no. 4	303	32754	3358.5	10.25
		no. 5	193	27722	2786.25	10.05
	后	no. 1	158	32130	4122	12.83
		no. 2	291	41109	5451	13.26
		no. 3	138	31313	3706.5	11.84
		no. 4	269	34692	4332	12.49
		no. 5	293	38592	6508.5	16.86

结果: 表3报告了所得基准值和在阴茎皮肤及龟头上使用5ml实施例1的制剂60分钟后的数值.

数据表明本发明直接在阴茎皮肤和龟头上局部及粘膜外用药，导致阴茎微循环流量具有统计学显著增加，这对动脉－小动脉血流量在基准值时常机能不全的阳萎患者非常见效.

每天两次使用10ml本发明实施例1描述的制剂，每次以小量并按摩直至被阴茎皮肤完全吸收的方法，长期局部治疗不少于二至三个月，结果导致临床基准值症状的根本改善.

特别是早晨自发勃起的频率有实质性增加，在治疗前对很多病人来说这几乎是不存在的．长时间的勃起可达到正常并令人满意的性交．每月由于性欲造成的勃起次数明显增加．究其原因，这些临床表现似乎与微血管－动力学药物的局部使用引起的阴茎微循环的改善有紧密的联系.

下表报告了对第二组病人用实施例1描述的制剂长期治疗（2个月）后的临床参数（见实施例4，“对比试验数据”）.

表4 用实施例2.1的制剂每天以10ml剂量两次为因阴茎高血压微血管病引起的血管原因的阳萎病人治疗，两个月后的临床参数变化趋势.

病人编号	姓名手写字母	年龄	夜里休息后及醒来时勃起的次数		每个月主动勃起的次数	
			前	后	前	后
1	S.G.	55	0	8	0	6
2	M.B.	57	0	10	0	13
3	C.G.	50	2	20	0	18
4	A.A.	52	6	14	0	12
5	M.G.	50	0	4	0	4

表4清楚地显示了治疗效果。

因此，本发明的新颖性在于采用与已知的普通男科学中静脉注射活性物质和/或血管舒张药不同的治疗方法，以便控制基本症状为由动脉－小动脉血流不足引起的阳萎的微血管－组织综合征，特别是明显的及普遍存在的微血管疾病，如高血压、糖尿病、小动脉硬化。

值得一提的是，用β－阻断剂治疗动脉高血压的副作用中一个未被认识并且未见报道的问题是在开始治疗后约1－3年自发的和由性欲引起的勃起逐渐减少，对一些病例甚至完全丧失。至于本发明定义的“化妆品”（见上）与本发明的新颖性也密切相关，对有“阳萎危险”的病人（如高血压患者）有防患未然的显著临床意义。