[19]中华人民共和国专利局

[11] 公开号 CN 1124446A

[12] 发明专利申请公开说明书

[21]申请号 95190210.5

[51]Int.Cl[6]
A61B 5/00

[43]公开日 1996 年 6 月 12 日

[22]申请日 95.3.20

[30]优先权

[32]94.3.25 [33]US[31]08/218453

[86]国际申请 PCT/US95/03514 95.3.20

[87]国际公布 WO95/26158 英 95.10.5

[85]进入国家阶段日期 95.11.23

[71]申请人 维弗斯股份有限公司

地址 美国加利福尼亚州

[72]发明人 V·A·普莱斯

[74]专利代理机构 上海专利商标事务所

代理人 章鸣玉

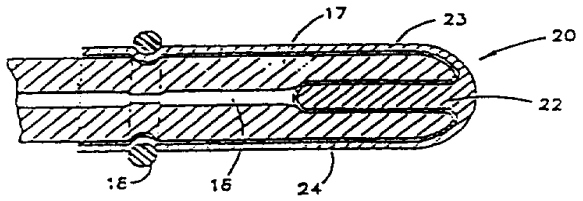
A61B 5/055 A61B 8/00
A61B 19/00 A61M 31/00

权利要求书 4 页 说明书 17 页 附图页数 4 页

[54]发明名称 诊断勃起功能障碍的方法和药盒及有关的治疗方法

[57]摘要

提供诊断血管性勃起功能障碍，包括轿管性阳萎和 Reyronie's 综合症的方法。该方法涉及经尿道给予血管扩张剂以引起勃起，然后用多普勒 B 型超声显像仪、NMR、血管造影术或类似方法作血流动力学评估。也提供实施诊断方法的药盒以及根据诊断结论的治疗方法。



权 利 要 求 书

1. 诊断男性个体勃起功能障碍的方法，其特征在于包括：(a) 经尿道给予足以引起阴茎勃起的量的血管扩张剂；(b) 在引起勃起后，进行阴茎血流动力学测量；(c) 从步骤 b 的结果确定是否存在阴茎血管功能不全，从而可判断勃起功能障碍是或不是血管性因素的结果。

2. 按权利要求 1 所述的方法，其中勃起功能障碍是阳萎。

3. 按权利要求 1 所述的方法，其中血管性勃起功能障碍是 Peyronie's 综合征。

4. 按权利要求 1 所述的方法，其中步骤(a)是这样进行的：将血管扩张剂与男性尿道接触，接触部位在舟状窝的近侧部位和下垂尿道(the pendulous urethra)的远侧部位之间，使药物通过尿道壁进入个体的血流。

5. 按权利要求 4 的方法，其中药物在扩散剂中给予，该扩散剂在尿道所述深度释放药物，扩散剂对药物的重量比为约 1:1—10:1，所述剂量不超过维持尿道能力的量。

6. 按权利要求 5 的方法，其中经尿道所给的药和扩散剂的量为约 50mg。

7. 按权利要求 1 的方法，其中经尿道渗透促进剂与血管扩张剂一起给予。

8. 按权利要求 7 的方法，其中经尿道渗透促进剂与血管扩张剂同时给予。

9. 按权利要求 8 的方法，其中经尿道渗透促进剂和血管扩张剂以单一药物组合物的形式给予。

10. 按权利要求 7 的方法，其中经尿道渗透促进剂和血管扩张

剂相继给予。

11. 按权利要求 1 的方法，其中血管扩张剂选自以下药物组成的组：硝酸酯、长、短效 α-阻断剂、钙阻断剂、麦角生物碱、氯丙嗪、氟哌啶醇、育亨宾、天然及合成的血管性前列腺素及其同系物、血管活性肠肽、多巴胺激动剂、阿片拮抗剂以及它们的混合物。

12. 按权利要求 1 的方法，其中步骤(b)是用超声显像仪进行的。

13. 按权利要求 1 的方法，其中步骤(b)是用 NMR 谱仪进行的。

14. 按权利要求 1 的方法，其中步骤(b)是用血管造影术进行的。

15. 按权利要求 1 的方法，其中步骤(b)是用海绵体整体造影术进行的。

16. 按权利要求 1 的方法，其中血流动力学测量包括海绵体动脉峰收缩速率的评估。

17. 按权利要求 1 的方法，其中血流动力学测量包括海绵体动脉终末舒张速率的评估。

18. 按权利要求 1 的方法，其中血流动力学测量包括最大动脉扩张的评估。

19. 按权利要求 12 的方法，其中超声显像仪是多普勒 B 型超声显像仪。

20. 按权利要求 19 的方法，其中步骤(b)是这样进行的：发射超声波到每一海绵体动脉，检测从其反射的超声波，检测发射的和反射的超声波的频率差，从频率差计算血液的流速。

21. 治疗男性个体勃起功能障碍的方法，其特征在于包括：

(a) 确定勃起功能障碍是否由于血管性原因，包括：(i) 经尿道给予足以引起阴茎勃起的量的血管扩张剂；(ii) 在引起勃起后，进行

阴茎血流动力学测量;(iii) 从步骤(ii)的结果确定是否存在阴茎血管功能不全,从而可判断勃起功能障碍是或不是血管性因素的结果;

(b) 若步骤(a)的诊断为勃起功能障碍是血管性的,则在有效地治疗勃起功能障碍的治疗方案中,经尿道给患者投予血管扩张剂。

22. 按权利要求 21 所述的方法,其中步骤(b)是这样进行的:将血管扩张剂与男性尿道接触,接触部位在舟状窝的近侧部位和下垂尿道(the pendulous urethra)的远侧部位之间,使药物通过尿道壁进入个体的血流。

23. 按权利要求 22 的方法,其中药物在扩散剂中给予,该扩散剂在尿道所述深度释放药物,扩散剂对药物的重量比为约 1:1—10:1,所述剂量不超过维持尿道能力的量。

24. 按权利要求 21 的方法,其中步骤(a)(ii)是用超声显像仪进行的。

25. 按权利要求 21 的方法,其中步骤(a)(ii)是用 NMR 谱仪进行的。

26. 按权利要求 21 的方法,其中步骤(a)(ii)是用血管造影术进行的。

27. 按权利要求 21 的方法,其中血流动力学测量包括海绵体动脉峰收缩速率的评估。

28. 按权利要求 21 的方法,其中血流动力学测量包括海绵体动脉终末舒张速率的评估。

29. 按权利要求 21 的方法,其中血流动力学测量包括最大动脉扩张的评估。

30. 按权利要求 24 的方法,其中超声显像仪是多普勒 B 型超声显像仪。

31. 按权利要求 30 的方法,其中步骤(a)(ii)是这样进行的:发射超声波到每一海绵体动脉,检测从其反射的超声波,检测发射的和

反射的超声波的频率差，从频率差计算血液的流速。

32. 诊断勃起功能障碍的药盒，包括：有效地引起阴茎勃起的血管扩张剂；经尿道给予血管扩张剂的给药器具；装药物和给药器具的容器；及使用药物和给药器具的书面说明。

33. 按权利要求 32 的药盒，还包括：在经尿道给药后测量阴茎血流动力学参数的器具。

34. 按权利要求 32 的药盒，其中，容器中装多个药物剂量形式，其中每个剂量形式包括不同剂量的血管扩张剂。

35. 按权利要求 32 的药盒，其中，容器中装多个药物剂量形式，其中每个剂量形式包括不同的血管扩张剂。

说　明　书

诊断勃起功能障碍的方法和药盒及有关的治疗方法

技术领域

本发明总的涉及勃起功能障碍的诊断，更具体地涉及用于诊断勃起功能障碍特别是血管性勃起功能障碍的非侵袭性新方法，即经尿道给予选择性血管活性剂后测量各种阴茎的血液动力学参数。本发明还涉及施行该诊断方法的用具和从该诊断衍生出来的治疗方法。

技术背景

阳萎是始终不能达到或维持性交所需的足够强度的勃起。最近估测约1千万美国男人患阳萎(R. Shabsigh et al., "Evaluation of Erectle Impotence," Urology 32: 83—90 (1988); W. L. Furlow, "Prevalence of Impotence in the United Staes," Med. Aspects Hum. Sex. 19:13—6 (1985)). 阳萎已被认识到是一种年龄依赖性疾病，40岁年龄段的发病率是1.9%，65岁年龄段的发病率是25% (A. C. Kinsey et al., "Age and Sexual Outlet," in Sexual Behavior in the Human Male, A. C. Kinsey et al., eds., Philadelphia, PA: W. B. Saunders, 218—262 (1948))。1985年，在美国，共计几十万以上门诊病人就诊(National Center for Health Statistics, National Hospital Discharge Survey, 1985, Bethesda, MD, Department of Health and Human Services, 1989 DHHS publication no. 87—1751)。根据问题的性质和起因，治疗包括精神性欲治疗、激素治

疗、给予血管扩张剂和硝酸甘油和α-肾上腺素能阻断剂(α-阻断剂)、口服其他药剂、血管外科术、植入阴茎修复术、真空缩窄器具和外辅助器如阴茎夹用以支持阴茎或阴茎缩窄环而改变通过阴茎的血流。

已有很多阳萎病因被确定,包括血管性、神经性、内分泌性和精神性的病因。阳萎还可以是各种治疗药物的副效应,或可与各种疾病,包括糖尿病、多发性硬化和镰状细胞性贫血相关。起因于这些疾病中任一种的阳萎可被吸烟、饮食差或类似的附加因素所加剧。

血管性阳萎的出现可以是动脉闭塞的结果,即勃起所需的阴茎动脉正常血流受阻,或海绵体泄漏,即静脉泄漏。按Krane等的解释("Medical Progress; Impotence," The New England Journal of Medicine 321(24): 1628—1639(1989),进出阴茎的血流的改变据信是阳萎最常见的器质性病因。

诊断血管性阳萎或其它血管性勃起疾病的近代方法包括血管扩张剂直接注入海绵体引起勃起后测量阴茎血流动力学。例如,T. I—Sheng Hwang et al., "Impotence Evaluated by the Use of prostaglandin El," The Journal of Urology 141: 1357 — 1359 (1989)描述了采用海绵体内注射前列腺素E1,接着皮下注射^{133}氙,进行阴茎血管的血流动力学估测的诊断阳萎的方法。还有如下文献: R. Virag et al., "intracavernous Injection of Papaverine as a Diagnostic and Therapeutic Method in Erectile Failure," Angiology — Journal of Vascular Diseases, February 1984, pp. 79—87, 描述了涉及海绵体内注射罂粟碱和用多普勒(Doppler)超声仪测量所引起的动脉变化的诊断勃起不能的方法。

这样的诊断技术,包括用皮下注射针头注射血管活性剂引起疼痛,常常不被患者接受。而且,体内注射伴有阴茎异常勃起、注射部位纤维化和血肿。

因此,在本领域需要寻求诊断勃起功能障碍,特别是血管性勃起

功能障碍的非侵袭性方法。如本发明所用的那样，术语“血管性阳萎”不但指血管性阳萎，而且指 Peyronie's 综合征，其特点是海绵体组织纤维化，伴有疼痛和异常的阴茎勃起。此术语还用来指局部血管化损伤或血管性变化所致勃起功能障碍。

因而，本发明的方法用来诊断血管性勃起功能障碍，即确定患者的阳萎是否由于血管性原因所引起。不象现有技术的诊断方法那样，本技术是非侵袭性、快速、价格合理和易于实施的。

发明概述

因而，本发明的首要目的是提供一种新技术，用于诊断勃起功能障碍，即确定患者的阳萎是否由于血管性原因所引起的以满足本领域中上述需要。

本发明的另一个目的是提供用于诊断血管性勃起功能障碍的方法，此方法涉及经尿道给予血管扩张剂，然后测定阴茎血流动力学。

本发明的再一个目的是提供这样一种方法，其中阴茎血流动力学的测定是用超声或核磁共振(“NMR”)谱法进行的。

本发明的还有一个目的是提供这样一种方法，其中血管性勃起功能障碍是阳萎或 Peyronie's 综合征。

本发明的进一步目的是提供一种方法，其中测定血流动力学参数包括海绵体动脉峰收缩速率、海绵体动脉终末舒张速率、最大动脉扩张、及压力。

本发明的更进一步的目的是提供这样一种方法，其中血管扩张剂是硝酸酯(如硝酸甘油、硝酸异山梨酯或氮的氧化物类)、短时作用的 α-阻断剂、麦角生物碱或前列腺素。

本发明另外的目的、优点和新特征部分将在下面的说明中阐述，部分在检查下面内容后会被本领域技术人员所明了，或通过对本发明的实践而掌握。

本发明的一个方面，经尿道对受评估的患者投予血管扩张剂，其

量足以引起阴茎勃起，并维持勃起于一段时间，这段时间足以测定受关注的血流动力学参数。在引起勃起后，评估血流动力学参数，如海绵体动脉峰收缩速率(PSV)、海绵体动脉终末舒张速率(EDV)和最大动脉扩张，最好采用多普勒B型超声显像，尽管其它技术也可使用。压力也可用简单的成套技术或海绵体造影术进行测定。根据血流动力学评估结果，对于是否有阴茎血管功能不全可作确诊，这通常是测得的PSV、EDV、最大动脉扩张和/或压力低于预定值的情况。

本发明的另一方面，提供治疗勃起功能障碍的方法。此方法涉及确定患者的勃起功能障碍是否由于血管原因的上述诊断过程，以及与该诊断相符合的治疗患者的方法。

本发明的还有一个目的，提供实施诊断方法的药盒。一般说来，该药盒至少包括所给的药物、经尿道给药的器具、装药和使用前的器具的密封容器，及实施诊断方法的书面说明。该药盒可包括以不同剂量给药的器具，或者可包括不同的药物。测量仪器也可包括在该药盒中。

附图的简要说明

图1是可与本发明配合使用经尿道给药器具一个实施例的断面图。

图2是这种器具另一实施例的断面图。

图3是可与本发明配合使用的阴茎插入件的部件分解图。

图4是将药物导入尿道的插入件/容器装置的部分截断侧视图。

图5是图4的插入件/容器的顶视图。

图6是将药物导入尿道的另一插入件结构的侧视图。

图7是图6插入件在充填位置时的整个断面图。

图8是图6插入件在负载位置的整个断面图。

图9是可与本方法配合使用的器具另一实施例的部件分解图。

图10—13是用经尿道给予血管扩张剂的诊断方法与现有技术

诊断方法的比较图示，其中血管扩张剂由体内注射给予。

发明的详述

在详细描述本发明前要理解的是，本发明不限于特定的药物、经尿道给药系统或进行阴茎血流动力学测量的设备，这些本身当然是可以改变的。要理解的还有，本申请所用术语只是为了描述特定实施例的目的，并不是为了限制。

必须注意的是，用于本说明书和所附的权利要求中的单数形式包括复数个所指对象，除非上下文明确指明。因此，例如“血管扩张剂”(a vasodilating agent 或 vasodilator)包括两种或两种以上这类药的混合物，“经尿道渗透促进剂”包括两种或两种以上促进剂的混合物，等等。

在本发明描述或权利要求中，将用下面的术语，与下面所述定义相符。

用于指定给予血管扩张剂方法的术语“经尿道”或“尿道内”可互换地指将药物送入尿道以使药物与尿道壁接触并通过尿道壁进入血流中。

本文所用的“促进渗透”(penetration enhancement 或 permeation enhancement)指皮肤或粘膜组织对所选择的药理作用活性剂的渗透性增加，即为的是增加药物透过皮肤进入血流的速率。“经尿道渗透促进剂”，如本文所述，增加尿道壁对所给药物的渗透性。

本文所用的“载体”或“赋形剂”指适于经尿道给药的载体物质，包括本领域中任何这类物质，例如，任何液体、凝胶、溶剂、液体稀释剂、加溶剂，等等，它是无毒的，并且不以有害的方式与组合物的其他成分相互作用。

为了施行本发明的方法，先将选择的血管扩张剂经尿道给药引起勃起。合适的血管扩张剂包括，但不限于：硝酸酯，如硝酸甘油和硝酸异山梨酯；长和短时作用 α-阻断剂，如酚苄明、双苄胺、多沙唑嗪、

特拉唑嗪、酚妥拉明、妥拉苏林、哌唑嗪和曲马唑嗪；麦角生物碱类，例如麦角胺和麦角胺类似物，如乙酰二氢麦角胺、溴麦角林、溴麦角脲、氯麦角林、地麦角腈(delorgotrile)、地舒勒近、麦角新碱马来酸酯、麦角胺酒石酸酯、乙舒麦角、麦角腈、麦角二乙胺、美舒麦角、甲麦角林、甲麦角胺(metergotamine)、尼麦角林、埃高利特、普鲁麦角、丙麦角脲和特麦角脲；抗高血压药，如二氮嗪、肼屈嗪和米诺地尔；氯丙嗪；氟哌啶醇；育亨宾；天然存在的前列腺素类，如 PGE_1，PGA_1，PGB_1，$PGF_{1\alpha}$，19-羟基-PGA_1，19-羟基-PGB_1，PGE_2，PGA_2，PGB_2，19-羟基-PGA_2，19-羟基 PGB_2，PGE_3 和 $PGF_{3\alpha}$；天然前列腺素的半合成或合成衍生物，包括卡前列素缓血酸胺、地诺前列素缓血酸胺、地诺前列酮、吉美前列素、甲烯前列素、硫前列酮和噻前列素；血管活性肠肽；以及经尿道给药时能产生勃起的任何其它药剂。例如，多巴胺激动剂，如阿扑吗啡和溴隐亭，以及阿片拮抗剂，如纳曲酮，据报导能引起勃起，它们也可与本发明联合使用。见 S. Lal et al.，"Apomorphine: Clinical Studies on Erectile Impotence and Yawning," Prog. Neuropsychopharmacology 13:329—339 (1989)和 A. Fabbri et al.，"Endorphins in Male Impotence, Evidence for Naltrexone Stimulation of Erectile Activity in Patient Therapy," Psychoneuroendocrinology 14 (89):103—111。

另外，同时给予两种或两种以上血管拉张剂可以是令人满意的。在某些情况下可显示协同效应。

如上面所特别提到的，血管扩张剂典型地以含一种或一种以上选择的载体或赋形剂的药物组合物的形式给药。

本发明所用的合适的载体包括水、硅氧烷、蜡、矿脂、聚乙二醇、丙二醇、脂质体、糖类(如甘露糖醇和乳糖)及各种其它物质。组合物还可包含经尿道渗透促进剂，如二甲亚砜(DMSO)、二甲基甲酰胺(DMF)、N,N-二甲基乙酰胺(DMA)、癸基甲基亚砜(C_{10}MSO)、聚

乙二醇单月桂酸酯(PEGML)、甘油单月桂酸酯、卵磷酯、1-取代氮杂环庚-2-酮、特别是1-正十二烷基环氮杂环庚-2-酮(商标 Azone®,购自 Nelson Research & Development Co., Irvine, CA),醇类或类似物质。

血管扩张剂的量选择足以引起勃起的量。如序号 07/514,397,题为"勃起功能障碍的治疗"的待批专利申请(国际公开号 WO 91/16021)所述,其公开的内容结合于此作为参照,血管扩张剂的经尿道给药可以很多不同的方法进行。例如,药物可从软管、塑料挤瓶、泵或气溶胶喷雾器导入尿道。药物还可包含在膜、颗粒或栓剂中,它们在尿道被吸收、溶融或生物浸蚀。在图1和3所示某些实施例中,药物包含在阴茎插入件外表面的涂层中。

现在参见图1,阴茎插入件1包括杆部2,它的大小易于舒适地插入男性尿道。但是,较佳的是杆状物2的端部有一成形的扩大的端部3,以防止完全插入尿道,并在药物释出后利于取出该器具。杆部2的内端较佳地具有一圆形钝端,以防止插入时不适,其典型的直径为约3—5mm,长度为约2—12cm。

插入件本身可由药理学上可接受的任何材料制成,尽管它可以是刚性的,但为了舒适,较佳的是该器具是相对柔软和可弯曲的,仅仅具有利于插入的足够硬度。为此目的,可使用各种药理学上可接受的天然或合成橡胶或聚合物材料,例如天然橡胶、硅氧烷橡胶、乙烯-乙酸乙烯酯(EVA)共聚物、聚乙烯、聚丙烯、聚碳酸酯、聚酯、聚氨基甲酸乙酯和聚异丁烯聚合物。

虽然血管扩张剂和任何载体、促进剂等可分散在整个插入件1中,但较佳的是药剂浓集于器具与尿道接触的表面,以便使药剂和任何载体、促进剂等迅速吸收。如图1所示,插入件1的杆部2具有含药剂涂层4,该涂层包含分布于整个快释载体的所需药物,及渗透促进剂(如果使用的话)。涂层4可借助以下方法施加于插入件,这些方

法是：例如，在含适当药剂的浴中浸渍涂层，喷雾涂层，热熔涂层，蒸发一定体积的药剂在挥发性赋形剂中的溶剂或分散液，或含药剂层复合挤压于杆状物 2 的表面。

为了利于插入，涂层 4 最好具有润滑性，例如可含有诸如聚乙二醇（“PEG”）、丙二醇或羟基烷基纤维素等材料，它们在插入尿道时是滑的或变成滑的。诸如甘油单月桂酸酯、聚乙二醇单月桂酸酯等材料可兼有促进渗透性和润滑性。

为了利于药物涂层粘附于阴茎插入件，可将要进行涂层的表面弄糙。而且，为了提供药剂完全释放的可视标记，涂层可选择能提供不同于未经涂层的插入件的可视外观，而不是清彻透明的。这可用染料或颜料来完成，或可以是药剂或涂层材料本身的性质。

使用时，将器具插入尿道直至端部 3，保留在位直至吸收。用较短的器具（长度约 1—5cm）时，将器具 1 插入尿道直至部位 3，然后挤压杆 2 周围的阴茎，轻轻地但稳稳地旋转和往复移动以从器具表面抹去全部含药材料，再移去器具。

当药剂由水溶性材料如 PEG 形成时，较好的还有患者在给药前先排尿。尿道中剩余的尿使该剂量更快溶解，产生更迅速的药物吸收。

现在参见图 2，显示一组合插入件 10，其中插入件 11 有一锥削的载药杆部 12，它终止于塞部 13，该塞部上还可带有密封脊 13a。塞部 13 终止于帽部 14，帽部 14 大于塞部 13 且最好是方形或其它多角形外形的，可方便地旋转插入件 11，以从其容器 15 中取出。容器的形状一般是管形的，一端封闭，具有足以能接纳插入件直至与帽部 14 接触的长度。容器 15 的内径和带密封脊 13a 的塞部 13 的外径选择成能提供滑动密封，这种密封足以阻止插入件 11 掉出容器和污物进入容器，而在帽部 14 上施加适当的力可取出插入件。

参见图 3，图中示出了本发明的另一实施例，其中阴茎插入件 20

包括一适于在男性尿道内被接纳的杆部 22 和一适于包住龟头的管帽形式的终端部 23，若需更多释药表面，还包括阴茎杆 17 的某些部分。插入件 20 的接触体的表面 20 具有与图 1 所述相似的含药剂涂层 24，该涂层涂覆在杆状物 22 上，需要时可涂在终端部 23 内部的其他部位上。图 3 的实施例可用于作用不强的药剂上，它需要大于直接通过尿道可达到量的给药量。因此，与龟和阴茎杆接触的涂层部 24 还提供除经尿道给药外的直接经阴茎皮肤的给药。

使用时，将器具插入尿道 16 并与阴茎 17 的皮肤接触，保持在应有位置上直至全部药剂从涂层 24 中释出。

在本发明的实际试用中，较佳的是全部药物的剂量以与尿道接触再生的形式沉积在尿道内所需部位。由于图 1—3 插入件上的涂层在插入和除去过程中与尿道接触，因此有可能使一些涂层可沉积在非最佳部位，或在撤去插入件前可不将全部涂层均除去。为了得到给药剂量和施用部位的更精确控制，可将药剂容纳在插入件内，这样在插入过程中可防止与尿道接触，并且可为整个剂量在所需施用深度上确实地从插入件移置到尿道中提供装置。

参见图 4 和 5。图中示出了本发明的另一实施例，用于把药剂包含在上述类型的软膏、糊剂、栓剂、乳剂或凝胶制剂的情况，而不是作为插入件的杆上的涂层。剂量插入件/容顺 25 包括一一端封闭和另一端可接纳插入件 27 的容器 26。容器 26 的外形可以是圆柱形的，但较佳的是使容器 26 形成较大有效容积的扁平外形，如椭圆形或矩形，因为在插入件 27 外和容器 26 内表面之间不必保留大的间隙，以防止偶然除去插入件 27 上的涂层。插入件 27 包括杆部 28，其外形与图 1、2 中所求插入件的外形相似，但设有一纵向的孔，该孔可接纳插棒 30 的活塞部 29，有足够粘度的软膏、糊剂、栓剂、乳剂或凝胶剂型的含药剂量 31 以保留在活塞 29 顶端和孔的端部之间所形成的腔内，而不溢出。孔通过图 4 所示的单个出口与尿道沟通，通过移动活

塞 29 经此出口释出剂量。插入件末端可有大量围绕端部分布的小孔，通过这些小孔可将剂量以细流状挤压到与尿道接触部位。

较好的是提供防止插入件 30 偶然启动的装置，其最简单的形式可以是易卸卷边或接头，它阻止插入件 30 与杆部 28 的相对移动直至施加一预定的力。图 4 和 5 中列示了一种更可靠的装置，其中杆部 28 终止于塞部 32，该塞部 32 所具形状可构成与容器 26 内表面的滑动密封。塞部 32 终止于帽部 33，帽部 33 上有接受装置 34，其形状能接受在第一位置时的插入件 30，而不能接受在第二位置时的插入件 30，并且有足够深度，使活塞部 29 的移位有足够的距离，以完全从插入件上转移剂量 31。在图 4 和 5 中，接受装置 34 表示为横过帽 33 的槽，插入件 30 横向地安装在槽 34 中并用易卸接头 35 保持在第一位置上。帽 33 同样地通过类似的易卸接头 36 对容器 26 加以密封。这些易卸接头可用任何合适的工艺技术加以形成，包括粘结剂粘接、加热或声波焊接，或施用例如某些形式的“热装冷缩”材料。

这种构型容易适用于自动灌装和精确控制剂量 31 的量，可在需要施用的部位确实给予所需药量。

在使用该装置之前，借助易碎封口 35 防止剂量 31 的偶然移动，并借助易碎封口 36 防止插入件的偶然移动。使用时，通过将插入件 30 从其第一位置旋转到第二位置，而将易碎封口 35 挤碎，插入件 30 在此位置与接受装置 34 对准，为把插入件 27 从容器 26 取出，将易碎封口 36 挤碎，然后，可将此插入件放入尿道，到塞部 32 的深度，压入接受装置 34 的插入件 30 将剂量 31 完全射到尿道所需施用部位。然后取出插件 27，剂量 31 留在尿道内。

用来形成插入件/容器 25 的材料和可用于制备例如图 1 和 2 器具的材料相同，当这些材料为热塑性的时，用声波熔融形成易碎封口 35 和 36 上较佳的工艺技术。

为了保证剂量 31 完全由活塞部 29 来推移，对通过杆部 28 的孔

和活塞部29的内外径必须分别保持相当精确的配合公差。图6、7和8描写一种器具，其中制造公差可更放宽，而仍保持全部剂量可靠推移到尿道所需部位。

图6、7和8的插入件40包括套41，它的末端42周围最好是略微薄一些或被削弱些，使此部位比套41的其余部位更柔韧，从而在此优先变形。套41最好还有一加厚的端部43。套41的尺寸做得能在男性尿道中被接纳，并最好终止于柄45的肩部44，肩部44有足够的直径以防止进入尿道。套41可与柄45形成一个单元，或可分开制成，并连接或附着于肩部44。柄45有一中央孔，其直径对应于套41的内侧，活塞46可滑动地接纳于套41和柄45中间。活塞46的末端紧密地与套41的端部43的内部相接。当活塞46移到完全充满套42的位置时，该插入件具有图6所示构型。而当活塞46从图6位置轻轻抽出时，套41的端部43会和活塞一起被抽出，形成杯形腔，其中可接纳含药物剂量的栓剂47(最好是球形的)，在进一步抽到图8所示位置时，套41末端的外部42会被活塞46抽进套41，使其在栓剂47周围套住栓剂。

在操作时，用制造一定大小球形颗粒所用的任何常规技术，在冷冻条件下制造球形栓剂47。制造小球形颗粒的设备是本领域中已知的，包括旋转式加工、多步挤压和成球(sphoronization)仪器。合适的仪器可得自如马里兰州哥伦比亚Niro—Aeromatic，Inc。

为了放置插入件，将活塞46移到图7所示位置，将冷冻的栓剂47放在这样形成的杯形接纳器中。然后将活塞46抽到图8所示位置，此位置完全围住并将栓剂47包在套41的翻转的顶部42内。在使用时，装好的插入件被插到男性尿道中直至肩部44紧靠尿道，插棒46被前移至图6所示放置，从而从插入件的顶部释出栓剂47，而放置在所需的深度。

插入件49可由关于图1—4的实施方案所述材料制成，并配有

防止如图 4 和 5 所述的偶然启动的装置。例如，如图 8 所示，插入件装上栓剂以后，在柄 45 和活塞 46 之间可形成声波连接，或采用类似于图 4 和 5 的帽样结构。

图 9 列示本发明的另一实施方案，其中，经尿道给药器具通常示为 48。该装置包括带有一易抓缺块 50 的经尿道插入件 49，该缺块 50 具有适于用两指抓住的相对的对称凹面 51 和 52。药物包含在杆 53 内，杆 53 的大小适合于尿道，顶部为 54 的长形插棒可滑动插入杆 53 内所包含的纵向孔。为将药物挤入尿道，将杆 53 插入尿道，将插棒顶端 54 推进缺块 50。然后取出插入件 49。在使用前或贮存时，用长帽 55 套住该器具，长帽恰恰配装在杆 53 端部的凸缘上。帽 55 带有一系列平行凸起 57 以利于紧握帽并从插入件 49 上取下。

虽然图 4—9 所示构型是最佳构型，但其它插入件/容器构型也可使用，可以在尿道预定深度从插入件引入预定量药物的任何机制均适用于本发明。上述器具既可以在灭菌条件下制造，从而不必在制造后灭菌，也可以在非灭菌条件下制造，然后再用适当的技术如辐射灭菌法来进行灭菌。该器具可用现有技术已知的经典塑料加工和涂层方法来制造，包括模塑剂压、热成形、浸涂等。

在给予血管扩张剂后，测量各种阴茎血流动力参数，典型地包括海绵体动脉峰收缩速率、动脉终末舒张速率、最大动脉舒张，及压力。根据这些测量，作出是否存在阴茎血管功能不全的诊断。

本领域技术人员认识到可用任何设备进行上述测量，使达到所需的精确水平。多普勒 B 型(Duplex)超声谱法是评估受关注的阴茎血流动力学参数的最佳方式，而其它类型的技术和仪器也可使用，例如，NMR 谱仪、压力套、海绵体整体造影术（corpus cavernosograms)、血管造影术、NPT(夜间阴茎肿胀)“Rigiscans，”磁共振成象(MRI)、计算机辅助的断层 X 射线扫描法(CAT)、脉冲光电血氧计(pulsoximeters)等。

可用于本发明方法的多普勒B型超声显像仪的例子包括授于Fehr的美国专利4,334,543、授于Iinuma的美国专利4,485,821和授于Miller的美国专利4,612,937，它们所公开的内容结合于此作为参考。合适的仪器可购自很多制造商，例如包括Advanced Technology Laboratories (Bothell, Washington)和Siemens Quantim (Issaquah, Washington)。一般来说，所用的仪器包括发射超声波脉冲的发射器、接受从血液反射回来的超声波的装置和测量传送和接收的超声波的频率差异的检测线路。然后从频率差异测得血液的速率。如美国专利No.4,612,937所阐述的，在沿每条血流方向很多点的预定一点上产生各自的速率评估信号，然后将这些评估信号偶联于显示器上，最好是彩色影象，其颜色的亮度与血流速率的大小成比例。

根据使用前述超声谱法技术测得的血流动力学参数，可作出阴茎血管功能是否完全的诊断。一般来说，如果测得的PSV小于约50厘米/秒，更典型地为小于约35厘米/秒，则血管的血流不足，可作出动脉功能不足的诊断。或者，或再加上，如果测得的EDV大于0厘米/秒，更典型地大于约5厘米/秒，可作出静脉泄漏的诊断。在任一情况下，意味着勃起功能障碍的原因是血管性的，从而对病人进行治疗。治疗血管性阳萎的最佳方式是在待批专利申请No.07/514,397中描述的治疗制度，结合于此作为参考。简言之，该治疗方式包括经尿道给予治疗组合物，组合物含单位剂量血管扩张剂(合适的血管扩张剂如本文前面所述)和扩散剂，选择能在尿道内溶解、熔化或生物浸蚀的扩散剂以释出药物。反复给药，如果需要，可增加剂量直至得到满意的结果。

如果诊断为患者的勃起功能障碍是由于血管外原因而引起的，则根据所涉及的因素，如精神性、神经性或其他因素，进行治疗。

本发明还包括实施诊断方法的药盒。该药盒包含要给的药物、经

尿道给药器具(如本说明书图中所示)、装使用前药物和器具的密封容器和实施诊断方法的书面说明。该药盒可包括以不同剂量给药的工具、或可包括不同药物或它们的结合。即,如果原先给的药物在产生勃起上无效,可使用增高的药物剂量,或可给予不同的药物,直至引起的勃起足以测量所需的阴茎血流动力学参数。进行一个或几个阴茎血流动力学参数评估的仪器也可包括在该药盒内,例如压力套或类似器械。

如下面所例示的那样,在提供血管性勃起功能不全的诊断上本发明方法与涉及注射血管扩张剂的已知方法一样有效。但是,与这些已知方法相反,本发明使非侵袭性技术的使用成为可能,这种技术避免注射的疼痛和其后的不适,所使用的仪器易于使用,价廉。

必须理解的是,当本发明与其最佳具体实施例结合在一起进行描述时,前面的描述及后面的实施例旨在阐述而非限制本发明的范围。本发明范围内的其它方面、优点和修改,对于本发明所属技术领域的人来说是显而易见的。

实施例 1

应用体内注射("ICI")前列腺素 E1(前列地尔,得自 Upjohn 10μg)和多普勒 ATL NM-9 型(Advanced Technolgy Laboratories, Bothell, Washington),对 10 个阳萎患者(20—57 岁),血管性(8),精神性(2),进行彩色多普勒 B 型超声显像评估。60 天内,用图 9 的给药装置经尿道给予前列地尔,重复多普勒 B 型超声显像评估。患者排泄后,将含 500μg 前列地尔的 3cm×4mm 涂药器插入尿道给药。施药后数分钟内出现勃起。在基线、5 分钟和 15 分钟测得的血流动力学参数,包括:1) 基线的海绵体动脉峰收缩速率("PSV"),2)海绵体动脉终末舒张速率("EDV")和 3)最大动脉扩张。

ICI 后的总平均 PSV 在 5 分钟时为:35.4 +/— 13.8 cm/s (R) 和 36.2 +/— 19.7 cm/s (L);15 分钟时为:36.3 +/— 16.3(R)和

37.1 +/— 17.8 cm/s (L)。经尿道给药后的总平均PSV在5分钟时为:37.0 +/— 14.4 cm/s (R)和29.5 +/— 19.7 cm/s (L);在15分钟时为:。32.8 +/— 13.8 cm/s (R)和35.8 +/— 21.0 cm/s (L)。在任一种海绵体动脉上,对两种不同给药方式的反应之间均无统计学上的显著差异(t-检验)。而且,在每一个体内,右和左海绵体动脉对ICI和经尿道给药的反应在5分钟或15分钟时均无统计学差异(t-检验)。EDV反应也同样。ICI后最大动脉扩张为0.08 +/— 0.026 cm (R)和0.078 +/— 0.012 cm (L)。MUSE后最大动脉扩张为0.078 +/— 0.030 cm (R)和0.072 +/— 0.027 cm (L)。扩张反应无显著性差异(t-检验)。而且,在每一个体内,经尿道给药对ICI的扩张反应无显著差异(t-检验)。经尿道给药最引人注目的差异见于海绵体外和海绵体周围动脉的弥漫性动脉扩张的截面,这些动脉常形成海绵体内侧动脉流的起源。结果总结于表1和以图表的形式示于图10—13(其中阴影条表示注射前列地尔后得到的结果,无阴影条表示经尿道给予前列地尔后得到的结果)。

可以得出这样的结论:与海绵体内注射前列地尔(10μg)相比,经尿道给药可有效地产生海绵体平滑肌松弛。这由动脉扩张、动脉PSV增加和EDV降低(静脉闭塞)的动脉和静脉闭塞性血流动力学测量得到证明。此外,经尿道给药后的动脉扩张与ICI相比更弥漫。

因此,血管扩张剂如前列地尔的非侵袭性给药方法可为作多普勒B型超声显像评估诊断勃起功能不全的患者提供同样有效而更可接受的取代海绵体内注射的方法

表 1

n=10 个患者	基线		5 分钟		15 分钟	
	inj	MUSE*	inj	MUSE	inj	MUSE
平均最大动脉直径 -右	na	na	na	na	0.08	0.08
-左	na	na	na	na	0.08	0.07
平均峰流速率 -右	7.40	5.91	35.44	37.02	36.28	32.83
-左	6.90	7.03	36.23	29.52	37.15	35.77
平均终末舒张速率 -右	0.00	0.00	7.14	10.91	5.24	7.87
-左	0.20	0.63	5.16	8.61	5.22	10.01

* 如图 9 所示医用尿道注射系统

实施例 2

除了用 PGE_2 代替前列地尔外，重复实施例 1 的步骤，可得到基本相同的结果，即涉及经尿道给予 PGE_2 再进行血流动力学评估的本诊断方法至少涉及海绵体内注射 PGE_2 的诊断方法等效，而无所伴有的疼痛和不适。血流动力学评估可按实施例 1 用多普勒 B 型超声显像仪进行，也可用其它技术进行，如 NMR、血管造影术等。

实施例 3

除了用酚妥拉明代替前列地尔外，重复实施例 1 的步骤，可得到基本相同的结果，即涉及经尿道给予酚妥拉明再进行血流动力学评估的本诊断方法至少涉及海绵体内注射酚妥拉明的诊断方法等效，而无所伴有的疼痛和不适。血流动力学评估可按实施例 1 用多普勒 B 型超声显像仪进行，或可用其它技术进行，如 NMR、血管造影术。

实施例 4

除了合用 PGE_1 和哌唑嗪代替前列地尔外，重复实施例 1 的步骤，可得到基本相同的结果，即涉及经尿道给予 PGE_1 和哌唑嗪再进行血流动力学评估的本诊断方法至少涉及海绵体内注射 PGE_1 和哌唑嗪的诊断方法等效，而无所伴有的疼痛和不适。血流动力学评估可按实施例 1 用多普勒 B 型超声显像仪进行，或可用其它技术进行，如 NMR、血管造影术等。

实施例 5

除了合用 PGE_2 和哌唑嗪代替前列地尔外，重复实施例 1 的步骤，可得到基本相同的结果，即涉及经尿道给予 PGE_2 和哌唑嗪再进行血流动力学评估的本诊断方法至少涉及海绵体内注射 PGE_2 和哌唑嗪的诊断方法等效，而无所伴有的疼痛和不适。血流动力学评估可按实施例 1 用多普勒 B 型超声显像仪进行，也可用其它技术进行，如 NMR、血管造影术等。

实施例 6

除了用涂有前列地尔(10μg)的简单杆状物代替图 9 的器具外，重复实施例 1 的步骤，可得到基本相同的结果，即涉及经尿道给药再进行血流动力学评估的本诊断方法至少涉及海绵体内注射的诊断方法等效，而无所伴有的疼痛和不适。血流动力学评估可按实施例 1 用多普勒 B 型超声显像仪进行，或可用其它技术进行，如 NMR、血管造影术等。

实施例 7

除了用含聚乙二醇/前列地尔熔化物的丸代替图 9 的器具外，重复实施例 1 的步骤，可得到基本相同的结果，即涉及经尿道给药再进行血流动力学评估的本诊断方法至少涉及海绵体内注射的诊断方法等效，而无所伴有的疼痛和不适。血流动力学评估可按实施例 1 用多普勒 B 型超声显像仪进行，或可用其它技术进行，如 NMR、血管造影术等。

说　明　书　附　图

图　1

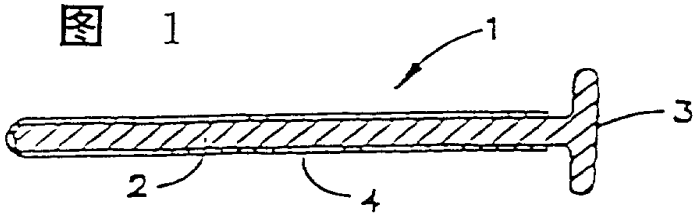


图　2

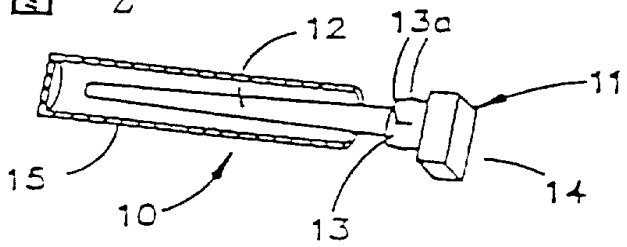


图　3

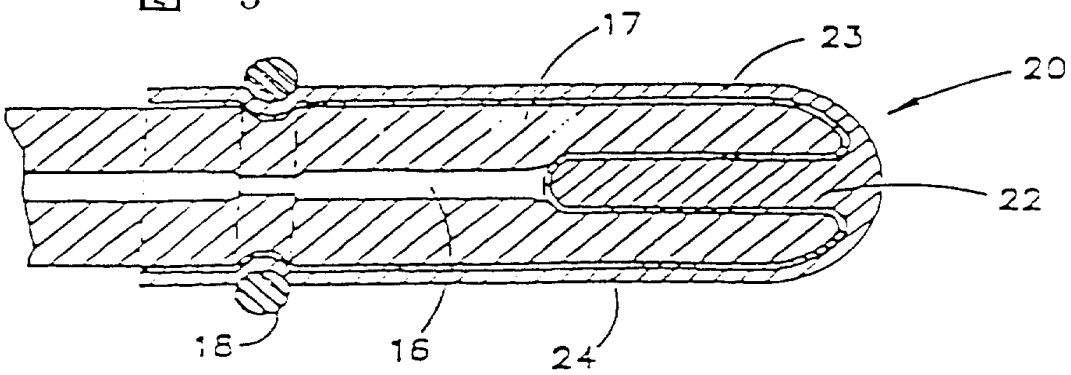


图　4

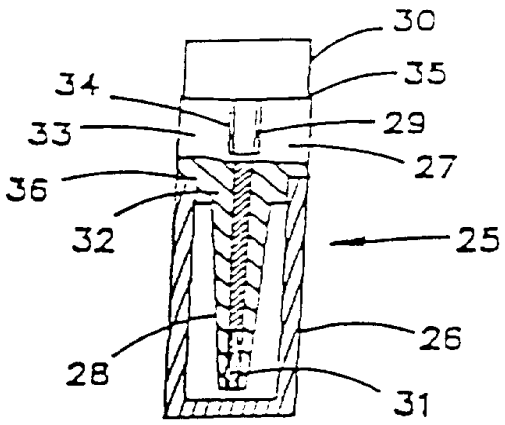


图　5

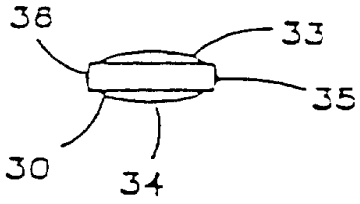


图 6

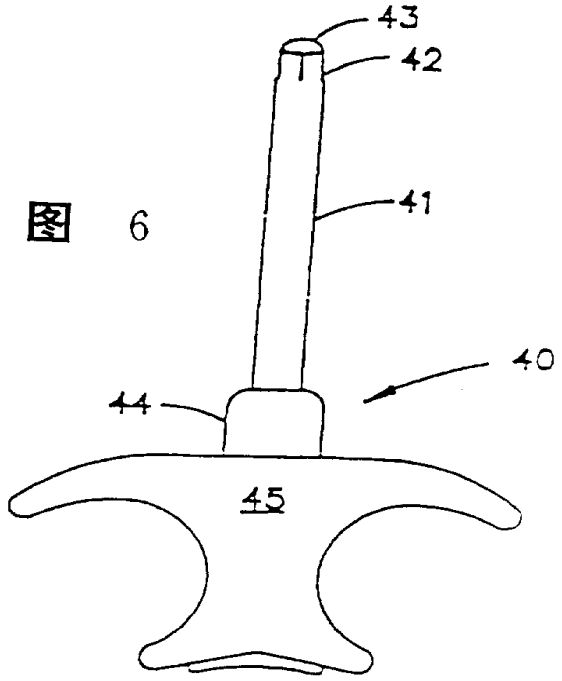


图 7

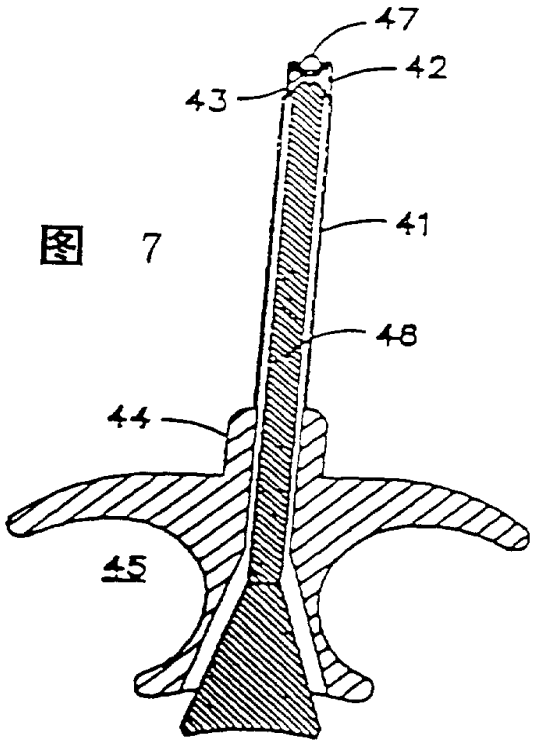
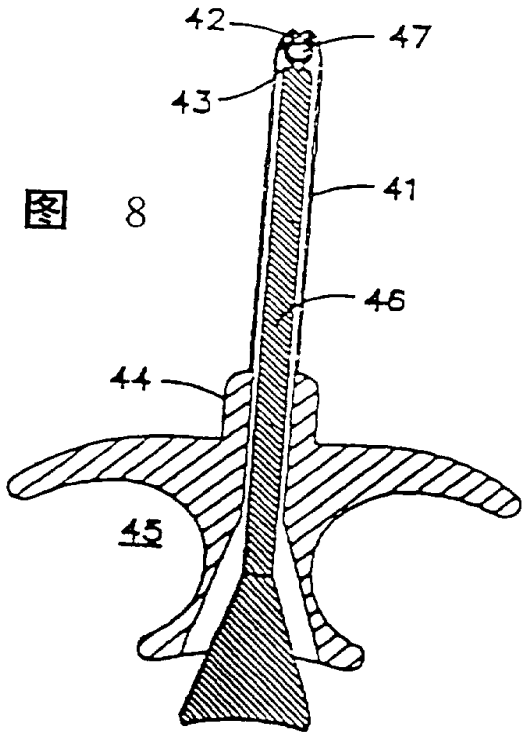


图 8



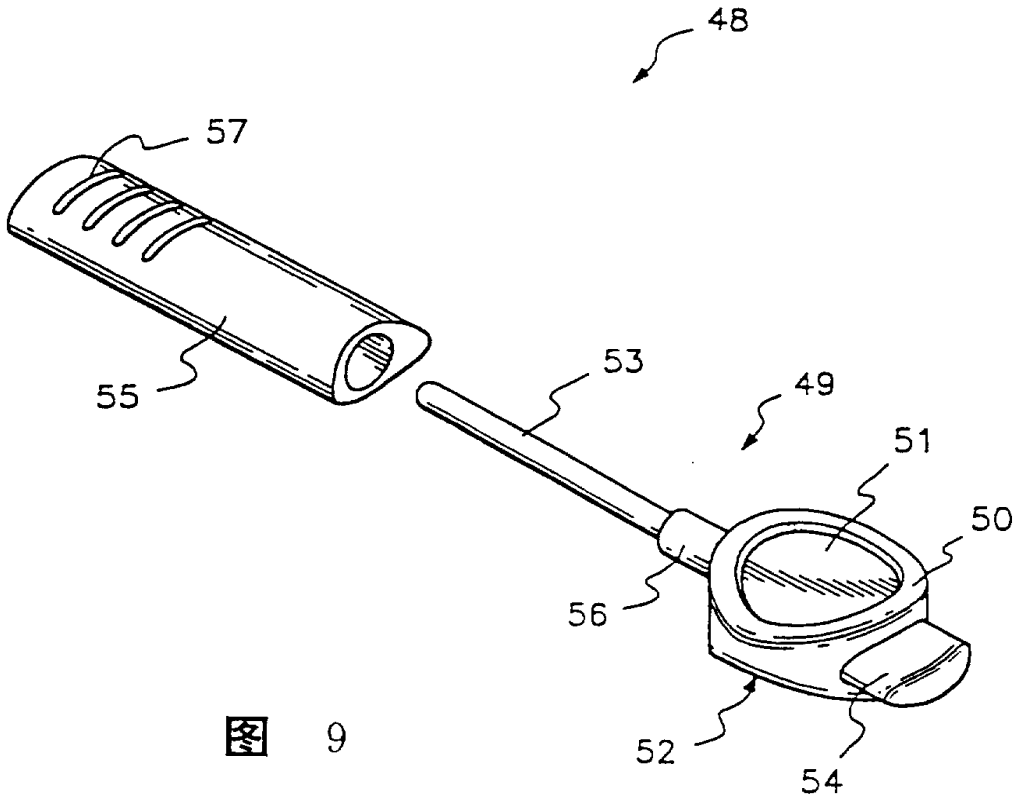


图 9

图 10

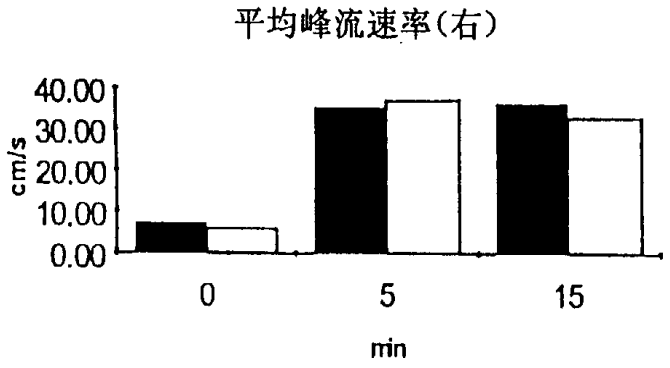


图 11

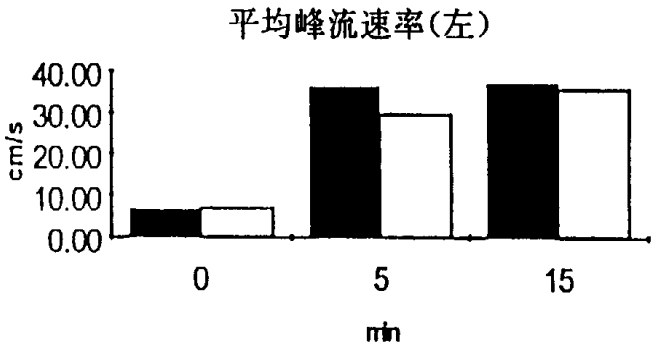


Figure 12

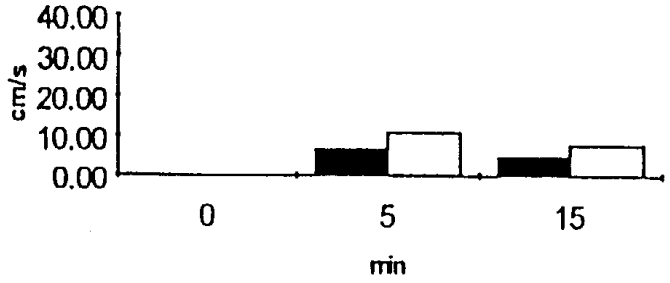
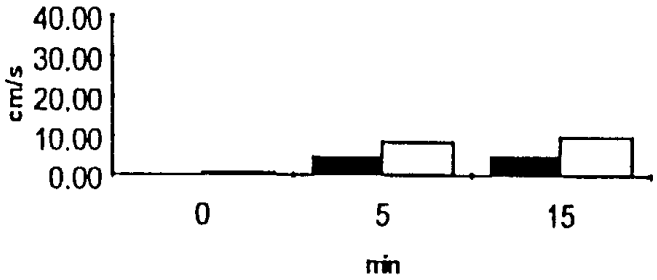


Figure 13



海绵体内注射给予 10 ug 前列地尔

用 MUSE 尿道内给予 500ug 前列地尔