



Республика Таджикистан

(19) **TJ** (11) **457**

(51) **МПК⁸ А61К 31/417, 31/21, 1/472,
31/138, 31/137, 31/55, 31/4174,
9/22, 9/46, А61Р 15/10, 15/08**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО

(12) **Описание изобретения** **К ПАТЕНТУ**

1

(21) 97000498
(22) 26.04.1996
(31) 08/431,145
(32) 28.04.1995
(33) US
(46) Бюл. 49 (1), 2007
(85) 27.10.1997
(86) PCT/US96/05816 от 26.04.1996
(87) WO 96/33705 от 31.10.1996.
(71) Зонаджен, Инк.(US).
(72) ЛАУРИ, Фред (US).
(73) Зонаджен, Инк.(US).
(56) 1. US 4127118 А (ALVARO LATORRE),
28.11.1978, формула.

2

2. US 4521421 А (ELILILLY and COMPANY),
04.06.1985.
3. RU 2007393 С1 (ЭЛИ ЛИЛЛИ энд КОМПАНИ),
15.02.1994, реферат.
(54) **КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ МОДУЛИРОВАНИЯ
СЕКСУАЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ЧЕЛОВЕКА И ЕЕ
ПРИМЕНЕНИЕ**
(57) Целью изобретения являются улучшенные
методы модулирования сексуальной реакции че-
ловека путем введения перорально вводимого
состава сосудорасширяющего агента в систему
кровообращения и тем самым модулирования
сексуальной реакции по требованию.

Обоснование изобретения.

Сексуальная реакция как у мужчин, так и у женщин возникает в результате сложного взаимодействия психологических, гормональных и других физиологических факторов. Важным аспектом сексуальной реакции, общим для мужчин и женщин, является эректильная реакция, которая возникает в результате взаимодействия между вегетативной нервной системой, эндокринной системой и системой кровообращения.

Отсутствие эректильной реакции является наиболее характерным для мужчин и носит название импотенции. Импотенция - это неспособность мужчины достигнуть или сохранить эрекцию пениса, достаточную для проникновения во влагалище и полового акта. В попытках излечить импотенцию пробовались различные методы. Эти методы включают использование внешнего или внутреннего имплантируемого протеза. (См., например, патент США № 5.065.744, Zumanowsky (Зумановский)).

В попытках излечить импотенцию пробовались различные лекарственные составы и способы их введения. Например, в патенте США № 3.443.246, Strumer (Штюрмер), рассматривается лечение импотенции у мужчин трансбуккальным и пероральным введением ежедневных доз 300-1500 международных единиц окситоцина или ежедневно в несколько приемов 150-250 международных единиц дезалин-окситоцина. В патенте указывается, что трансбуккальное введение 100 международных единиц три раза в день в течение 14 дней дает улучшение потенции у 12 из 16 пролеченных пациентов.

Патент США № 4.530.920, Nestor et. Al. (Нестор и др.), предлагает возможность введения нонапептидных и декапептидных аналогов лютеинизирующего гормона, обеспечивающих секрецию гормональных веществ, что может оказаться полезным для возбуждения или улучшения сексуальной реакции или терапии импотенции и фригидности. Нестор и др. предлагает различные способы введения аналогов, включая трансбуккальный, подъязычный, пероральный, парентеральный (включая, подкожное, внутримышечное и внутривенное введение), ректальный, вагинальный и другие.

Патент США № 4.139.617, Gruwell et. Al. (Грунвелл и др.), предлагает трансбуккальный и другие способы применения 19-насыщенного кислородом-андрест-5-енеса для усиления либидо у человеческих существ за счет эндокринного лечения.

Патент США № 4.863.911, Anderson et. al. (Андерсон и др.), рассматривает способы лечения половой дисфункции у млекопитающих с использованием биоокисляемого производного соединения эстрогена, проникающего через барьер кровяного мозга. Одной из подразумеваемых целей изобретения Андерсона и др. является лечение «психологической импотенции» у мужчин. Результаты ис-

пытаний показали, что лекарственные составы, использованные в настоящем исследовании стимулировали стадию возбуждения, ввода половых органов и скрытое состояние полового акта у кастрированных крыс.

В ряде публикаций предлагается использование различных сосудорасширяющих средств для лечения импотенции у мужчин. Попытки использовать сосудорасширяющие средства для лечения импотенции были подсказаны тем фактом, что значительный процент случаев импотенции имели сосудистый характер, т.е. возникали в результате недостаточной работы сосудов.

Voss et. al. (Босс и др.), патент США № 4.800.587, выданный 31 января 1989 г., предлагают использование мази, содержащей сосудорасширяющий агент и агент-носитель для местного нанесения на пенис у мужчин, страдающих импотенцией. Патент Босса и др. также описывает нанесение такой мази на уретру с помощью катетера, а также многоступенчатую схему для нанесения сосудорасширяющего агента на кожу пениса. В дополнение, Восс и др. предлагают хирургическое удаление части фиброзной оболочки, окружающей кавернозное тело, благодаря чему облегчается проникновение мази, содержащей сосудорасширяющий агент в кавернозное тело. Сосудорасширяющие средства, предлагаемые для использования Воссом и др., включают папаверин, гидралазин, нитропруссид натрия, феноксibenзамин и фентоламин. Патент Восса и др., однако, не дает информации относительно фактической эффективности предлагаемого лечения или характера реакции на такое лечение.

В патенте США № 4.127.118 Latorre (Латорре), описывается лечение мужской импотенции путем прямой инъекции сосудорасширяющих средств в кавернозное тело и в губчатое тело пениса с помощью шприца и одной или нескольких игл для подкожного введения. В частности, патент Латорре предлагает интракавернозную и интрагубчатую инъекцию симпатомиметических аминов, таких как гидрохлорид нилидрин, адреноблокирующих средств, таких как гидрохлорид толазолина и непосредственно действующих сосудорасширяющих средств, таких как гидрохлорид изоксуприна и никотиниловый спирт.

Brindley, G.S. (Бриндли, Г.С.) (Br.J.Pharmac. 87:495 -500, 1986) показали, что при прямом введении в кавернозное тело с помощью иглы для подкожного введения некоторые средства, расслабляющие гладкую мускулатуру, такие как феноксibenзамин, фентоламин, тимоксалин, имипрамин, верапамил, папаверин и нафтидрофурил вызывали эрекцию. В исследовании указывается, что после инъекции «соответствующей дозы феноксibenзамина или папаверина следовала эрекция, непрекращающаяся в течение нескольких часов». Инъекция других изученных лекарственных средств вызывала эрекцию, продолжающуюся от порядка 11 минут до порядка 6,5 часов.

Zorgniotti et al. (Цоргниотти и др.), J. Urol. 133:34-41 (1985) показали, что интракавернозная инъекция комбинации папаверина и фентоламина могла вызывать эрекцию у мужчин, постоянно страдающих импотенцией. Точно так же Althof et al. (Альтоф и др.) J. Sex Marital Ther. 17(2): 101-112 (1991) описывали, что интракавернозная инъекция гидрохлорида папаверина и мезилата фентоламина вызывала улучшенную эректильную способность у 84% пациентов, которым была сделана инъекция. Однако, в этом исследовании частота несостоявшихся половых актов составила 57%, фиброзные узелки развивались у 26% пациентов, у 30% пациентов развивались ненормальные величины функций печени и гематомы случались у 19% пациентов.

Другие исследования, описывающие интракавернозную инъекцию средств с использованием игл для подкожного введения для лечения импотенции, включают: Brindley (Бриндли), J. Physiol. 342:24P (1983); Brindley (Бриндли), Br.J.Psychiatr. 143:312 - 337 (1983); Viag (Вираг), Lancet ii : 978 (1982); и Viag, et al. (Вирог и др.), Angiology 35:79-87 (1984).

Хотя интракавернозная инъекция имеет определенные преимущества для получения эрекции у мужчин, страдающих импотенцией, сама техника такого лечения имеет многочисленные недостатки. Очевидные недостатки включают боль, риск инфекции, неудобства и помехи во время полового акта. Приапизм (длительная и болезненная эрекция) может также стать потенциальной проблемой при использовании методов инъекции. См., например, Бриндли (1986). Другая проблема, возникающая в некоторых случаях интракавернозной инъекции, включает формирование фиброзных повреждений пениса. См., например, Cottere et al. (Корриер и др.) J. Urol 140:615-617 (1988) и Larsen et al. (Ларсен и др.) J/ Urol.137 : 292-293 (1987).

Фентоламин, который, как было показано, имеет потенциальные возможности по формированию эрекции при интракавернозной подкожной инъекции, был также предметом перорального введения, чтобы проверить его воздействие на мужчин, имеющих неспецифичную эректильную недостаточность (Gwinur (Гвинар), Ann. Int. Med. 15 июля 1988, стр. 162-163). В этом исследовании 16 пациентов принимали внутрь или плацебо или 50 мг перорально вводимой дозы фентоламина. У одиннадцати из 16 пациентов (включая три пациента, пролеченных плацебо) отмечалось увеличение размеров полового члена. Они становились более отзывчивыми на сексуальное стимулирование и были в состоянии обеспечить эрекцию, достаточную для проникновения во влагалище после ожидания в течение 1,5 часов до совершения полового акта.

Sonda et al. (Сонда и др.) Sex & Marital Ther. 16(1) : 15-21 (год) сообщали, что прием внутрь иохимбина давал субъективное улучшение эректильной способности у 38% пролеченных мужчин

импотентов, но только 5% пролеченных пациентов сообщили о полном удовлетворении.

Zorgniotti et al. (Цоргниотти и др.), PCT/US94/09048 описывает чрезслизистое введение ряда сосудорасширяющих агентов, включая мезилат фентоламина для модулирования сексуальной реакции у человека.

Определенный интерес с точки зрения обоснования данного изобретения представляет открытие Stanley et al. (Стенли и др.), патент США № 4.885.173, которое касается способов введения лекарственных средств, имеющих сердечно-сосудистое или почечное действие, в виде леденца, значительно улучшающего поглощенные средства через слизистые ткани рта, глотки и пищевода. Патент Стенли и др. предполагает, что большое количество лекарственных средств, вводимых в виде леденцов, могут улучшать функцию сердечно-сосудистой системы, включая лекарственные средства, имеющие прямое сосудорасширяющее действие, включающие блокаторы кальциевого канала, р-адреноблокирующие средства, средства, блокирующие рецепторы серотонина, средства, блокирующие стенокардию, другие антигипертензивные средства, сердечные стимулирующие средства и средства, которые улучшают сосудистую функцию почек.

Патент США № 5.059.603, Rubin (Рубин), описывает местное нанесение на пенис изоксуприна и кофеина, а также нитроглицерина и кофеина, а также нитроглицерина и кофеина в сочетании с соответствующим составом носителя для лечения импотенции.

В этой области продолжает существовать необходимость эффективных средств модулирования сексуальной реакции человека и, в частности, повышения эректильной способности у лиц мужского пола, страдающих от импотенции. В идеале такие средства должны быть удобными и простыми в использовании, не должны требовать постоянной схемы применения лекарственного средства или даже многократных доз для получения желаемых результатов, должны быть атравматичными и обеспечивать быструю и предсказуемую способность для возбуждения эректильной функции по требованию и в ответ на нормальное сексуальное стимулирование.

Все ссылки, приведенные в данной спецификации, используются в их совокупности.

Краткое содержание изобретения.

Настоящее изобретение предоставляет улучшенные составы для модулирования сексуальной реакции человека путем введения сосудорасширяющего агента в систему кровообращения в количестве, позволяющем увеличить приток крови к гениталиям. В соответствии с изобретением модулирование сексуальной реакции у мужчин и женщин обеспечивается по требованию путем перорального введения эффективного количества сосудорасширяющего агента.

Сосудорасширяющие агенты, используемые в настоящем изобретении, включают группу, состоящую из мезилата фентоламина, гидрохлорида фентоламина, феноксибензамина, иохимбина, органических нитратов (например, нитроглицерина), тимоксамина, имипрамина, верапамила, изоксурина, нафтидрофурила, толазолина и папаверина, но не ограничиваются только вышеприведенным. Предпочтительным вариантом сосудорасширяющего агента в данном случае является мезилат фентоламина. Предпочтительный по настоящему изобретению состав для перорального введения содержит сосудорасширяющий агент в составе быстрорастворимой таблетки. Предпочитаемые быстрорастворимые таблетки имеют время распада от 1 минуты до порядка 10 минут. Наибольшее предпочтение отдается быстрорастворимым таблеткам, имеющим периоды распада менее одной минуты. Предпочтительные пероральные дозы мезилата фентоламина в составах настоящего изобретения составляют от порядка 5 мг до порядка 80 мг.

Настоящее изобретение также направлено на создание сосудорасширяющего состава, содержащего в комбинации сосудорасширяющее средство и жевательную таблетку.

Настоящее изобретение в особенности направлено на улучшенные методы лечения мужской импотенции путем введения сосудорасширяющего средства в количестве, позволяющем увеличить приток крови к пенису, при этом эректильная способность по требованию обеспечивается путем перорального назначения сосудорасширяющего средства.

Предпочтительно количество сосудорасширяющего агента, используемого в практике изобретения для лечения мужской импотенции, эффективно улучшает эректильную способность от порядка 1 минуты до порядка 60 минут следующих после введения агента.

Изобретение также специально направлено на способы модулирования фазы возбуждения и платофазы женской сексуальной реакции по требованию путем перорального введения эффективного количества сосудорасширяющего агента.

Способы настоящего изобретения также применимы в подготовке полового акта благодаря способности модулировать сексуальную реакцию как у мужчин, так и у женщин.

Настоящее изобретение также направлено на использование лекарственного средства, имеющего сосудорасширяющее действие, для изготовления лекарственного препарата для перорального введения с целью улучшения по требованию сексуальной реакции человека и, в частности, на улучшение эректильной способности в ответ на сексуальное стимулирование. Сосудорасширяющие лекарственные средства, используемые для изготовления лекарственного препарата включают, но не ограничиваются, мезилат фентоламина, гидрохлорид фентоламина, феноксибензамин,

иохимбин, органические нитраты, гимоксамин, имипрамин, верапамил, изоксуприн, нафтидрофурил, толазолин и папаверин.

Другие многочисленные преимущества настоящего изобретения будут очевидны из следующего подробного описания изобретения, включая сопутствующие примеры и прилагаемые пункты патентной формулы.

Детальное описание.

Сексуальная реакция как у мужчины, так и у женщины включает в себя сложное взаимодействие между эндокринной, неврологической и психологической составляющими, что в результате формирует определенные психологические и аналитические реакции как у мужчин, так и у женщин.

При наличии очевидных различий в сексуальной реакции между мужчинами и женщинами имеется и один общий аспект сексуальной реакции - это эректильная реакция. Эректильная реакция как у мужчин, так и у женщин является результатом наполнения кровью кавернозных тканей гениталий в ответ на сексуальное стимулирование (физическое, психологическое или то, и другое).

Сосудистая сеть кавернозной ткани как мужчин, так и женщин одинакова. В частности, как у мужчин, так и у женщин артериальное кровообращение к эректильным тканям гениталий происходит от общей повздошной артерии, которая ответвляется из желудочной аорты. Общая повздошная артерия разветвляется на внутреннюю и внешнюю повздошные артерии. Внутренняя артерия наружных половых органов восходит от меньшей из двух оконечных ветвей внутренней повздошной артерии.

У женщин внутренняя артерия наружных половых органов разветвляется на поверхностную перинеальную артерию, которая снабжает внешние половые губы. Внутренняя артерия внешних половых органов также разветвляется на артерию луковицы, которая снабжает вестибулярную луковицу и эректильную ткань влагалища. Артерия кавернозного тела, другая ветвь внутренней артерии половых органов, снабжает кавернозное тело клитора. Еще одна ветвь внутренней артерии половых органов - это тыльная артерия клитора, которая снабжает тыльную поверхность клитора и заканчивается в железах и мембранных складках, окружающих клитор, что соответствует крайней плоти у мужчины.

У мужчины внутренняя артерия половых органов разветвляется на тыльную артерию пениса (которая сама разветвляется на левую и правую ветви) и артерию кавернозного тела, причем все эти артерии обеспечивают кровоснабжение кавернозного тела. Тыльная артерия пениса аналогична тыльной артерии клитора у женщины, в то время как артерия кавернозного тела у мужчины аналогична артерии такого же наименования у женщины.

Эректильная реакция мужчины регулируется вегетативной нервной системой, которая контролирует поток крови на пенис посредством взаимодействия периферических нервов, связанных с артериальными сосудами внутри и вокруг кавернозного тела. Однако, в возбужденном состоянии гладкие мышцы, связанные с артериями, расслабляются под влиянием катехоламинов и поток крови в кавернозное тело значительно возрастает, вызывая увеличение размеров и отвердение пениса. Вышеупомнутый Бриндли (1986) высказывает гипотезу о том, что сокращение гладкой мускулатуры открывает клапаны, через которые кровь может протекать из кавернозного тела в экстракавернозные вены. По Бриндли (1986) при расслаблении соответствующих гладких мускулов клапаны закрываются, уменьшая венозный отток от кавернозного тела. Когда это сопровождается увеличенным артериальным потоком крови в кавернозное тело, то в результате кавернозное тело наполняется кровью и происходит эрекция.

Предшествующая оргазму сексуальная реакция у женщин может быть разбита на четкие фазы. Как фаза возбуждения, так и плато-фаза предполагают расширение сосудов и наполнение артериальной кровью (сосудистую гиперемию) гениталий способом, аналогичным эректильной реакции мужчин.

Фаза возбуждения сексуальной реакции женщин характеризуется сосудистой гиперемией стенок влагалища, что ведет к трансудации влагалищного отделяемого и влагалищной смазки. Далее внутренняя треть влагалищной полости расширяется, а шейка матки и тело матки приподнимаются. Это сопровождается уплотнением и поднятием наружных половых губ и увеличением размера клитора (Kolodny et al., (Колодный и др.), *Textbook of Sexual Medicine*, Little and Brown, Boston, MA (1979)).

В женской сексуальной реакции после фазы возбуждения следует плато-фаза, которая характеризуется заметной сосудистой гиперемией внешней трети влагалища, вызывая сужение отверстия влагалища и конечной части клитора против лобкового симфиза. Эти реакции также сопровождаются заметной сосудистой гиперемией половых губ {вышеупомнутый Колодный (1979)}.

Явления сосудистой гиперемии, характерные для женской сексуальной реакции не ограничиваются только гениталиями. В околососковом пространстве также происходит наполнение кровью иногда в такой степени, что это маскирует предшествующую эрекцию сосков, которая обычно сопровождает фазу возбуждения.

Отсутствие эректильной реакции у мужчин в такой степени, что проникновение во влагалище и половой акт становятся невозможными, называется импотенцией. Импотенция имеет много возможных причин, которые можно разбить на несколько общих классификаций. Импотенция, связанная с процессами эндокринной системы может возникать в результате первичной недостаточности

половой железы, прогрессирующих диабетических нарушений, гипотериоза, как одно из вторичных следствий питуитарной аденомы, гипогонадизма приобретенного или неясного происхождения, гиперпролактуремии и других эндокринных нарушений.

Хронические заболевания, такие как цирроз, хроническая почечная недостаточность, злокачественные опухоли и другие систематические заболевания могут также вызвать импотенцию. Нейрогенная импотенция, возникающая в центральной нервной системе, может быть вызвана временными долевыми нарушениями, импотенции, возникающие в периферической нервной системе включают соматическую и вегетативную невропатию, тазовые новообразования, гранулемы, травмы и др. Урологические случаи импотенции включают полную простат-эктомию, локальные травмы, новообразования, болезнь Пейрони и др. В дополнение, как рассматривалось выше, значительный процент случаев импотенции носят сосудистый характер.

Как минимум половина случаев мужской импотенции могут носить психогенный характер ввиду отсутствия явно очевидной причины для нарушения. Даже при выявлении органической причины импотенции психологические факторы могут играть определенную роль в нарушении.

Настоящее изобретение предназначено для улучшения факторов кровообращения эректильной характеристики по требованию с использованием сосудорасширяющих агентов, вводимых в систему кровообращения с помощью быстрорастворимого перорально назначаемого состава.

В практике настоящего изобретения могут использоваться большое количество сосудорасширяющих агентов, которые продемонстрировали систематическую эффективность в качестве сосудорасширяющих средств. Пригодные сосудорасширяющие средства включают средства в общем классифицируемые как α -адреноблокирующие средства, симпатомиметические амины и те агенты, которые обеспечивают прямое расслабление гладких мышц через сосудистую сеть. Примерные α -адреноблокирующие средства включают гидрохлорид фентоламина, мезилат фентоламина, феноксibenзамин, толазолин, иохимбин и др. Предпочтение в практике настоящего изобретения отдается мезилату фентоламина в качестве сосудорасширяющего средства на основе α -адреноблокирующего агента. Примерным симпатомиметическим амином, рассматриваемым для использования по методу настоящего изобретения является нилидрин, но предполагается также и использование других симпатомиметических аминов, имеющих сосудорасширяющее действие.

Никотиновая кислота (или никотиниловый спирт) имеют прямое сосудорасширяющее действие, пригодное для использования в практике настоящего изобретения. Также рассматривается использование папаверина, неспецифического релаксанта гладких мышц, который обладает сосу-

дорасширяющим действием и который может быть использован для лечения мужской импотенции путем прямой инъекции в кавернозное тело или в чистом виде или в сочетании с другими средствами, такими как фентоламин. Органические нитраты, такие как нитроглицерин и амилнитрат, имеют существенное сосудорасширяющее действие благодаря своей способности обеспечивать сосудистое расслабление гладких мышц и, таким образом, рассматриваются для использования в соответствии с настоящим изобретением. Другие сосудорасширяющие средства, пригодные в практике настоящего изобретения, включают (но не ограничиваются) тимоксалин, имипрамин, верапамил, нафтидрофурил и изоксуприн.

Составы также устраняют необходимость длительного лечения благодаря использованию одной дозы, обеспечивающей быстро улучшающуюся эректильную способность по требованию.

В соответствии с настоящим изобретением сосудорасширяющий агент вводится перорально в составе быстрорастворимой таблетки, быстрорастворимого состава жевательной таблетки, растворов, газированных составов и других перорально вводимых составов, которые позволяют быстрое введение сосудорасширяющего вещества в систему кровообращения с тем, чтобы улучшить эректильную способность в пределах короткого времени (по требованию) после введения одной дозы агента.

Составы и способы настоящего изобретения таким образом более удобны и помогают уменьшить любые побочные эффекты, которые могут возникнуть в результате постоянного или ежедневного приема лекарственных средств. Кроме того, способы настоящего изобретения дают большую спонтанность в сексуальной деятельности, чем это разрешается другими методами, таким как интракавернозная инъекция сосудорасширяющих средств.

Приводимые далее примеры предназначены для иллюстрации настоящего изобретения, но не для ограничения сути настоящего изобретения, которая будет изложена в прилагаемых пунктах патентной формулы.

В примере 1 описываются быстрорастворимые составы для перорального введения сосудорасширяющих агентов. В примере 2 описывается биоактивность мезилата фентоламина при введении быстрорастворяющегося перорального состава. В примере 3 описывается влияние перорального введения быстрорастворимого состава мезилата фентоламина на эректильную способность мужчин. В примере 4 описываются другие сосудорасширяющие агенты, пригодные для модулирования сексуальной реакции человека. В примере 5 рассматривается модулирование эректильной реакции у женщин.

Пример 1.

Быстрорастворимые составы для перорального введения сосудорасширяющих агентов.

Настоящее изобретение направлено на создание быстрорастворимых перорально вводимых составов для быстрой доставки сосудорасширяющих агентов к сосудистой системе, благодаря чему обеспечивается ускоренное (по требованию) возбуждение улучшенной эректильной способности в ответ на сексуальное стимулирование, а также на создание других перорально вводимых составов для улучшения «по требованию» эректильной способности в ответ на сексуальное стимулирование, включая жевательные таблетки, газированные составы, растворы, лепешки, пастилки, порошки, растворы, суспензии, эмульсии или порошки в виде капсул желатинового или других типов.

Примерный состав быстрорастворимой таблетки, который включает мезилат фентоламина, указан в таблице 1.

Таблица 1

	мг/таблетка
Мезилат фентоламина USP	40
Диоксид кремния, NF	8
Стеариновая кислота, NF	4
Лактоза, NF	212
Микрокристаллическая целлюлоза, NF	120
Кроскармеллозный натрий, NF	16
Общий вес таблетки	400

Примечание: USP - реагент фармацевтической чистоты согласно Фармакопее США; NF - нормальная форма.

Компоненты, указанные в Таблице 1 (и составы таблеток, приведенные ниже) были точно отмерены и тщательно смешаны до того, как их под

давлением сформовали в таблетки, имеющие общий вес около 400 мг. Другие способы смешивания и состав таблетки будут понятными для тех, кто имеет опыт в данной области. Физические характеристики таблетки, приготовленной по данному способу, включают среднюю твердость 10,7

Кп (твердость по Кнуппу), среднюю толщину около 0,20 дюймов и среднее время распада около 0,71 минут.

Как показано в Таблице 1, дезинтегратор - Кроскармеллозный натрий NF (поставляемый как Ac-Di-Sol®, от FMC Corporation) был использован для ускорения растворения таблетки, хотя для получения такого же эффекта могут использоваться и другие дезинтеграторы типа описанных ниже.

Таблетки, пригодные для использования в практике настоящего изобретения, могут содержать другие фармацевтические среды, приемлемые в фармацевтической практике соли, носители и другие вещества, хорошо известные в этой области. Могут использоваться также буферные агенты, ароматизирующие агенты и инертные наполнители, такие как лактоза, сахароза, кукурузный крахмал, а также связующие вещества, такие как акация, кукурузный крахмал или желатин. В качестве дезинтеграторов могут использоваться картофельный крахмал и аналгетическая кислота, а также другие, имеющиеся в продаже дезинтеграторы, включая крахмальный гликолат натрия Explotab®, Polyplasdone XL, кросповидон NF, предварительно желатинизированный крахмал NF Starch 1500®, Gissinger et al. "A Comparative Evaluation of the Properties of Some Tablet Disintegrants" (Джиссингер и др., «Сравнительная оценка свойств некоторых дезинтеграторов таблеток»), *Drug Development and Industrial Pharmacy* 6(5): 54 - 136 (1980), также описывает другие дезинтеграторы и методы измерения времени дезинтеграции таблеток, и это использовано в данном патенте в качестве ссылки. Способ измерения периодов дезинтеграции таблеток также рассматривается в *European Pharmacopeia 1980*, который включен для ссылки. В практическом применении настоящего изобретения предпочтение отдается периодам дезинтеграции, составляющим менее 20 мин. Более предпочтительны периоды дезинтеграции порядка двух минут или менее. Наиболее предпочтительно время растворения менее одной минуты. Предпочтительные периоды растворения могут изменяться в зависимости от фармакокинетических свойств самого сосудорасширяющего агента.

Составы, используемые в практическом применении настоящего изобретения, могут изменяться до тех пор, пока состав сохраняет свойства

быстрой растворимости и улучшенную биоактивность активного компонента или компонентов.

Другой пример быстро дезинтегрирующегося состава таблетки описан в патенте США № 5.298.261, Pabley et al. (Паблей и др.) (патент 261), который использован здесь для ссылки. Патент 261 описывает быстрорастворимую таблетку, содержащую лекарственное средство и матричную сетку, которая была высушена в вакууме ниже температуры полного замерзания матрицы, но выше ее температуры распада. Матричная сетка, описанная в патенте 261 предпочтительно содержит камедь, углеводороды и лекарственное средство. В качестве камеди предпочтение отдается акации, гвайяру, ксантину, каррагинану или трагаканту. Предпочитаемые углеводороды, описанные в патенте 261 включают маннитол, декстрозу, сахарозу, лактозу, мальтозу, мальтодекстрин или кристаллы кукурузного сиропа.

Другой быстрорастворимый состав описан в патенте США № 5.079.018, Escanow (Экану) (патент 018), который использован здесь в качестве ссылки. Патент 018 описывает легко растворимый носитель, который содержит лекарственное средство, внутреннюю каркасную структуру водорастворимого гидратируемого геля или пенообразующее вещество, предпочтительно белкового происхождения.

Вышеприведенные составы даны в качестве примера, и другие быстрорастворимые составы будут очевидными для имеющих опыт в данной области.

Пример 2.

Биоактивность мезилата фентоламина в качестве быстрорастворимого перорально вводимого состава.

Были проведены предварительные исследования для сравнения биоактивности одной дозы 40 мг мезилата фентоламина. Вводимого перорально в виде быстрорастворимой таблетки, с биоактивностью мезилата фентоламина, вводимого перорально в виде твердой таблетки обычного действия.

Быстрорастворимые таблетки, содержащие 40 мг мезилата фентоламина, были приготовлены по описанию Таблицы 1. Твердые таблетки обычного действия, содержащие 40 мг мезилата фентоламина, были приготовлены следующим образом:

Таблица 2.
Твердая таблетка обычного действия.

Мезилат фентоламина, USP	40
Диоксид кремния, NF	8
Стеариновая кислота, NF	4
Двухосновный дикальцинированный фосфат, USP	228
Микрокристаллическая целлюлоза, NF	120
Общий вес таблетки	400

Формование таблеток было выполнено методом прямого прессования. Физические характеристики таблеток, приготовленных по таблице 2, включают твердость 11,5 Кп, среднюю толщину таблетки 0,16 дюймов и среднее время распада порядка 26,33 минут.

В процессе предварительных исследований одну дозу 40 мг фентоламина или в виде быстрорастворимой таблетки или в виде твердой таблетки обычного действия вводили группе добровольцев.

У каждого из участников эксперимента брали по 5 мл крови для анализа до введения дозы и через 0,25, 0,50, 0,75, 1,00, 1,5 и 2 часа после введения состава, и уровень фентоламина в плазме определяли с помощью газового хроматографа с электронными детекторами улавливания следующим образом.

Фентоламин (CIBA GEIGY AG) и внутренний стандарт ВА 11038 (CIBA GEIGY AG) извлекались из подщелачиваемой гепаринизированной человеческой плазмы с помощью 5% изопропилового спирта в толуене. Нужные составы обратно извлекались из органического слоя с помощью кислотного раствора (например, 0,05 моль сульфоновой

кислоты), опять подщелачивались и извлекались 5% изопропиловым спиртом в толуене. Органический растворитель затем выпаривался и высушенные вытяжки восстанавливались гексаном и воспроизводились гептафторбутирилимидазолом. Вытяжки затем промывались и восстанавливались гексаном. Вытяжки затем анализировались путем инъекции в газовый хроматограф, оснащенный капиллярной колонкой DB-5 с широким каналом и электронным детектором улавливания. Линейный диапазон концентрации фентоламина по этому методу составил 5 -400 нг/мл, а нижний предел точного количества был 5 нг/мл. Уровни фентоламина определялись при сравнении со стандартной кривой, получаемой при использовании известной концентрации фентоламина в обрабатываемом растворе с использованием методики, описанной выше.

В Таблице 3 приведены данные концентрации фентоламина в плазме обследуемой группы добровольцев, получивших дозу 40 мг мезилата фентоламина в составе стандартной твердой таблетки обычного действия, приведенном в таблице 2, в разные периоды после введения.

Таблица 3.
Индивидуальные и средние значения концентрации фентоламина в плазме (нг/мл) после введения 40 мг мезилата фентоламина в виде твердой таблетки обычного действия.

добро- вольцы	0.25	0.50	0.75	1.00	1.50	2.00
	час	час	час	час	час	час
1	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0
2	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	8.3
3	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0
среднее	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.8
стандартное отклонение	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.8
коэф-т изменения (%)	0	0	0	0	0	171
С.Е.М.(S.E.M.)	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.8
кол-во обследуемых	3	3	3	3	3	3
минимум	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0
максимум	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	<5.0	8.3

Как видно по таблице 3, поддающиеся подсчету количества фентоламина были выявлены только у одного из трех проверяемых добровольцев и только через 2 часа после введения таблетки.

Однако, как видно из приводимой далее Таблицы 4, когда этим же добровольцам давали 40 мг мезилата фентоламина в виде состава быстрорастворимой таблетки, приведенной в таблице 1, в

плазме уже после 0,25 часа после введения обнаруживались поддающиеся количественному определению уровни фентоламина при максимальном уровне в плазме, имеющем место в промежутке между 0,5 час. и после 0,75 час. после введения препарата, в то время как снижение указанных выше уровней отмечалось в промежутке между 1,5 час. и 2,0 час. после введения.

Таблица 4.

Индивидуальные и средние значения концентрации фентоламина (мг/мл) после введения 40 мг мезилата фентоламина в виде быстрорастворимой таблетки.

добро- вольцы	0.25 час	0.50 час	0.75 час	1.00 час	1.50 час	2.00 час
1	14.0	22.6	17.9	13.7	6.2	<5.0
2	11.2	15.9	14.7	12.6	6.6	<5.0
3	13.7	13.2	10.3	9.9	7.2	<5.0
среднее	13.0	17.2	14.3	12.1	6.7	0.0
стандартное отклонение	1.5	4.8	3.8	2.0	0.5	0.0
коэф-т изменения(%)	11.5	27.9	26.6	16.5	7.5	0
с.е.м.(s.e.m.)	0.9	2.8	2.2	1.2	0.3	0.0
кол-во обследуемых	3	3	3	3	3	3
минимум	11.2	13.2	10.3	9.9	6.2	<5.0
максимум	14.0	22.6	17.9	13.7	7.2	<5.0

Ввиду приведенных выше данных, которые показывают, что быстрорастворимый состав мезилата фентоламина для перорального введения обеспечивает более быстрое поглощение мезилата фентоламина в кровеносный поток, чем составы перорального введения обычного действия, были

проведены более обширные исследования биоактивности нескольких уровней дозировки мезилата фентоламина, вводимых перорально в виде быстрорастворимого вышеописанного состава (40 мг мезилата фентоламина). Составы готовились следующим образом:

Таблица 5

	мг/таблетка
Мезилат фентоламина, USP	20
Двуокись кремния, NF	8
Стеариновая кислота, NF	4
Лактоза, NF	232
Микрокристаллическая целлюлоза, NF	120
Кроскармеллозный натрий, NF	16
Общий вес таблетки	400

Таблица 6.

	Мг/таблетка
Мезилат фентоламина, USP	60
Двуокись кремния, NF	8
Стеариновая кислота, NF	4
Лактоза, NF	192
Микрокристаллическая целлюлоза, NF	120
Кроскармеллозный натрий, NF	16
Общий вес таблетки	400

После смешивания всех составляющих таблетки готовились методом прямого прессования. Физические характеристики таблеток, приготовленных в соответствии с Таблицами 5 и 6 были в значительной степени аналогичны физическим характеристикам таблеток, приготовленных в соответствии с Таблицей 1.

В данном исследовании были выбраны несколько лиц мужского пола на основании их медицинской истории и физического обследования. Все пациенты страдали импотенцией органической этиологии на протяжении менее 3-4 лет.

В данном исследовании субъекты мужского пола получали один из вышеуказанных составов мезилата фентоламина в указанных дозах. У каждого пациента брали анализы крови пять миллиметров до введения дозы и через 0,083, 0,125, 0,167, 0,250, 0,50, 0,750, 1,0, 1,5, 2,0, 4,0, 6,0 и 8 часов после введения дозы, а уровень фентоламина в плазме измерялся, как описывалось выше.

В Таблицах 7, 8 и 9 показаны результаты этих исследований.

В Таблице 7 показаны уровни мезилата фентоламина в плазме после введения дозы лекарственного средства 20 мг в виде состава быстрорастворимой пероральной таблетки, как показано в Таблице 5.

Как показано в Таблице 7, средний пик уровней фентоламина в плазме имеет место при 5,4 нг/мл с максимальным значением в промежутке между 0,25 час. и 0,50 час. при последующем снижении уровня фентоламина, начинающемся в промежутке между 0,50 час. и 0,75 час.

В Таблице 8 показаны средние уровни фентоламина в плазме после введения дозы 40 мг в виде

быстрорастворимого перорального состава, показанного в Таблице 1.

Эти данные показывают, что максимум средних уровней фентоламина в плазме при 16,7 нг/мл имел место через приблизительно 0,5 час. после введения, в то время как поддающиеся количественному определению уровни лекарственного средства сохранялись на протяжении приблизительно 2 часов после введения. Причем у двух пациентов были выявлены такие уровни даже через 4 часа после введения.

В Таблице 9 показаны индивидуальные и средние значения концентрации фентоламина в плазме после введения дозы 60 мг мезилата фентоламина в виде быстрорастворимого перорально вводимого состава, приведенного в Таблице 6.

Результаты в Таблице 9 показывают, что изменения уровней в плазме пациентов, получивших 60 мг фентоламина в виде быстрорастворимого состава перорального введения отмечались при приблизительно 2,27 нг/мл с максимумом, имеющим место через приблизительно 0,75 час. после введения, в то время как поддающиеся количественному определению уровни средства сохранялись в плазме в течение по меньшей мере 4 часов после введения.

Хотя описанные выше исследования проводились с использованием быстрорастворимого состава, настоящее изобретение охватывает и другие составы, которые обеспечивают быстрое поглощение активного сосудорасширяющего агента и соответствующее улучшение эректильной способности. Например, настоящее изобретение также включает состав жевательной таблетки, приведенный в Таблице 10.

Таблица 10.

	Мг/таблетка
Мезилат фентоламина, USP	40
Диоксид кремния, NF	12
Стеариновая кислота, NF	12
Лактоза, NF	100
Свитрекс	348
Аспартам	40
Просвит	8
Мятный аромат # 860-172	40
Общий вес таблетки	600

Пример 3.

Влияние введения быстрорастворимого перорального состава мезилата фентоламина на эректильную способность мужчин.

Для того, чтобы проверить влияние быстрорастворимого перорально вводимого состава мезилата фентоламина на эректильную способность, был проведен один контрольный слепой тест.

Все пациенты страдали импотенцией органической этиологии. Пациенты, отобранные в группу для обследования на основании медицинской истории болезни и физического обследования, страдали импотенцией на протяжении менее 3-4 лет. Каждому пациенту давали две таблетки: быстрорастворимую таблетку, содержащую 40 мг мезилата фентоламина (см. Таблицу 1) и таблетку плацебо без мезилата фентоламина.

Пациентов просили принять одну таблетку за 20-30 минут до попытки полового акта. Через один или более дней после принятия первой таблетки пациенты повторяли процесс со второй таблеткой.

Пациентам рекомендовали не употреблять алкоголь перед приемом таблеток и не ожидать эрекции без сексуальной стимуляции. Пациентам было сказано, что любая из таблеток могла оказать нужный эффект и их просили записывать результаты в терминах эрекции и проникновения во влагалище или невозможности достигнуть эрекции, достаточной для проникновения во влагалище. Пациентов также просили записывать побочные эффекты. Результаты этого исследования показаны в Таблице 11.

Таблица 11.

Группа	Таблетка А (лекарство)		Таблетка Б (плацебо)	
	S	U	S	U
A	2	2	0	4
B	1	3	0	4
Всего	3	5	0	8

S = эрекция, достаточная для проникновения во влагалище.

U = эрекция, недостаточная для проникновения во влагалище.

Как видно по Таблице 11, 50% пациентов в группе А, которые принимали быстрорастворимый перорально вводимый состав, были в состоянии достигнуть эрекции, достаточной для проникновения во влагалище в течение 30 минут после введения лекарственного средства, в то время как в группе В это удавалось только 33% пациентов. Также, как показано в Таблице 10, не было пациентов, реагирующих на плацебо.

Хотя значительные успехи были достигнуты именно при использовании дозы мезилата фентоламина 40 мг, предполагается, что в практике настоящего изобретения будут применимы дозы от 5 мг до приблизительно 100 мг.

Пример 4.

Сосудорасширяющие агенты, применимые для модулирования сексуальной реакции человека.

Ряд других сосудорасширяющих агентов могут быть использованы в практике настоящего изобретения на основании их проявленной эффективности в качестве сосудорасширяющих средств. Применимые сосудорасширяющие средства включают те, которые по общей классификации делятся на α-адреноблокирующие антагонисты, симпатомиметические амины и те агенты, которые напрямую воздействуют на гладкие мышцы.

Примерные α-адреноблокирующие антагонисты включают гидрохлорид фентоламина, мезилат

фентоламина, феноксифензамин, толазолин, дибензамин, иохимбин и др. В практике настоящего изобретения предпочтение отдается мезилату фентоламина. Примерным симпатомиметическим амином, рассматриваемым для использования по методу настоящего изобретения является ниллидрин, хотя изобретение предполагает также и использование других симпатомиметических аминов, имеющих подходящее сосудорасширяющее действие.

Никотиновая кислота (или никотиновый спирт) имеют прямое сосудорасширяющее действие, которое применимо в практике настоящего изобретения. Папаверин также является неспецифическим средством расслабления гладких мышц, имеющим сосудорасширяющее действие, и он был использован для лечения мужской импотенции путем прямой инъекции в кавернозное тело или сам по себе или в сочетании с другими лекарственными средствами, такими как фентоламин.

Органические нитраты, такие как нитроглицерин и амилнитрат также имеют достаточное сосудорасширяющее действие благодаря своей способности расслаблять гладкие мышцы. Другие сосудорасширяющие средства для использования в практике настоящего изобретения включают, но не ограничиваются, тимоксамин, имипрамин, верапамил, нафтидрофурил, изоксуприн и др.

В практическом использовании настоящего изобретения эти сосудорасширяющие агенты вводятся в виде быстрорастворимого, перорально вводимого состава или в виде других составов. Таких как таблетки, лепешки, жевательные таблетки, газированный состав, порошки, растворы и другие составы, которые обеспечивают быструю доставку сосудорасширяющего агента в систему кровообращения и реализуют по требованию преимущества настоящего изобретения.

Соответствующие дозы каждого сосудорасширяющего агента для каждой схемы введения легко определяются теми, кто имеет обычные навыки в этой области. С целью определения соответствующей дозы каждого из сосудорасширяющих агентов настоящего изобретения те, кто имеют обычный навык в этой области, могут использовать в качестве исходной точки обычную, имеющуюся в публикациях дозировку сосудорасширяющего агента. Обычные дозы перорального введения для имеющихся в свободной продаже сосудорасширяющих средств можно найти в Настольном Справочнике Педиатра (Physician's Desk Reference), публикуемом ежегодно Medical Economic Data, Montvale New Jersey и в доступной медицинской литературе.

В качестве примера, Pavabid[®], гидрохлорид папаверина перорального назначения, поставляется Marion Merrell Dow и обычно вводится по 150 мг каждые 12 часов для обеспечения своего сосудорасширяющего действия.

Пероральная доза Calon[®] (гидрохлорид верапамила), поставляемая Searle, определяется назначением индивидуальному пациенту от 120 мг до приблизительно 240 мг средства каждые 12 часов, при этом специфическая доза зависит от индивидуальной реакции пациента на средство.

Гидрохлорид иохимбина, поставляемый как Daytohimbin[®] (Dayton Pharmaceuticals), Yocon[®] (Palisades Pharmaceuticals), и Yohimex[®] (Kramer) назначаются перорально по 5,4 мг три раза в день.

Гидрохлорид имипрамина, поставляемый как Tofranil[®] от Geigy, вводится перорально 4 раза в день, при этом общая доза составляет от 50 мг до приблизительно 150 мг в день.

Памоат имипрамина, также поставляемый от Geigy, вводится перорально дозами по 150 мг/день.

Используя установленные дозировки перорального введения в качестве исходных точек, можно определить оптимальную дозировку для специальной схемы введения путем измерения потока крови в главной артерии системы кровооб-

диометрические или сканирующие методы и другие методы, хорошо известные в этой области. После измерения потока крови в главной артерии могут назначаться различные дозировки соответствующих сосудорасширяющих агентов, используя составы, включенные в настоящее изобретение, и можно измерить их влияние на кровеносный поток. Величина увеличения потока крови, необходимая для модулирования или улучшения сексуальной реакции человека может изменяться индивидуально, но она легко определяется, как это описано Zorngiotti et al. (Цоргниотти и др.) в PCT/US94/09048, Кроме того, отдельные пациенты могут получать различные дозировки соответствующих сосудорасширяющих средств, пока не определится оптимальная дозировка.

Исследования кровеносного потока могут также сочетаться с оценками сексуальной чувствительности, что определяется улучшением эректильной способности в ответ на сексуальное стимулирование.

Пример 5. Модулирование сексуальной реакции у женщин.

Как рассматривалось выше, анатомия сосудов гениталий мужчин и женщин, а также эректильная реакция, формулируемая этой сосудистой сетью, удивительно похожи между собой. Как у мужчин, так и у женщин, эректильная реакция имеет место, когда под влиянием физического и психологического стимулирования возрастает поток крови к гениталиям за счет расслабления гладких мышц в артериях, обслуживающих гениталии.

Способы и составы настоящего изобретения могут использоваться для улучшения или усиления эректильной реакции у женщин с ухудшенной сексуальной реакцией, о чем свидетельствуют сниженная способность к образованию достаточного количества влагалищной смазки, чтобы облегчить удобное проникновение пениса, и другие симптомы ухудшенной сексуальной отзывчивости, которые могут соотноситься с эректильной реакцией.

Как и в случае сексуальной реакции мужчин, при отсутствии какой-либо клинически диагностируемой дисфункции в эректильной реакции женщин способы настоящего изобретения могут использоваться для усиления нормальной сексуальной реакции у женщин. Аспект настоящего изобретения «по требованию» обеспечит более быструю реакцию на сексуальное стимулирование наряду с улучшенными ощущениями во время фазы возбуждения и плато-фазы женской сексуальной реакции за счет возросшего потока крови к

ращения гениталий пациента перед введением средства с помощью доплеровского ультразвукового датчика скорости, как описывается в патенте Zorngiotti et al. (Цоргниотти и др.), PCT/US94/09048. Для измерения потока крови в гениталиях могут использоваться и другие методы, такие как термография, плетизмография, ра-

тканям.

На практике усиление женской сексуальной реакции с использованием способов настоящего изобретения выполняется практически таким же образом, как и приведенное выше описание для лиц мужского пола.

Женщине вводится эффективная доза сосудорасширяющего агента в соответствии с составами настоящего изобретения. Необходимые дозы нужного сосудорасширяющего агента могут легко определяться с помощью методов, описанных в Примере 4. Измерения женской сексуальной реакции могут проводиться с использованием способов, описанных в Masters, W.H. and Johnson, V.E., *Human Sexual Response*,

Little, Brown and Co., Boston (1966), использованном в данном патенте для ссылки. Наряду с другими методами, хорошо известными в этой области, для измерения потока крови могут использоваться доплеровское ультразвуковое измерение скорости, термография с использованием в качестве примера изотермического преобразователя потока крови, методы радиосканирования, фотоплетизмография. Кроме того, измерения сжатия внешней 1/3 влагалища, что характерно для плато-фазы женской сексуальной характеристики, могут выполняться с использованием методов и оборудования, хорошо известных в этой области, включая, но не ограничиваясь только ими, датчики натяжения или другие устройства для измерения мускульного сжатия или растяжения.

Кроме того, усиленная сексуальная реакция может измеряться и более субъективным спосо-

бом, обычным опросом субъекта женского пола на предмет описания любых изменений в ощущениях, вызванных введением сосудорасширяющего агента по способу настоящего изобретения. Следует также проводить соответствующий плацебо контроль для того, чтобы определить возможность прямого соотнесения полученного результата с приемом сосудорасширяющего средства.

Предпочтительные варианты настоящего изобретения включают назначение от порядка 5 мг до порядка 80 мг мезилата фентоламина в виде быстрорастворимого состава перорального введения по настоящему изобретению от порядка 1 мин. до порядка 1 час. перед и во время подготовки к половому акту. Однако, может использоваться любой сосудорасширяющий агент в пределах сущности настоящего изобретения.

Хотя это изобретение описано на примере предпочтительных вариантов, представленные примеры не предназначены для ограничения сущности настоящего изобретения, которое предполагает использование любого фармакологического сосудорасширяющего средства, способного к поглощению системой кровообращения при приеме средства в виде перорально вводимого состава, способного к улучшению эректильной способности по требованию.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Композиция для применения в способе улучшения сексуальной чувствительности человека путем перорального введения этой композиции, содержащая сосудорасширяющее средство и фармацевтически приемлемый носитель, **отличающаяся тем, что** данная композиция представляет собой перорально вводимый быстрорастворимый порошок, таблетку, жевательную таблетку, шипучую таблетку, шипучий порошок, инкапсулированный порошок и имеет время распадаемости двадцать минут или меньше.

2. Композиция по п. 1, **отличающаяся тем, что** сосудорасширяющее средство представляет собой фентоламин, мезилат фентоламина, гидрохлорид фентоламина, феноксibenзинамин, нитроглицерин, тимоксамин, никотиниловый спирт, имипрамин, верапамил, изоксуприн, нафтидрофурил, толазолин или папаверин или их производное.

3. Композиция по п. 1, **отличающаяся тем, что** эта композиция представляет собой таблетку, содержащую фентоламин, причем эта таблетка имеет время распадаемости меньше, чем примерно двадцать минут, для применения в способе улучшения сексуальной чувствительности человека путем перорального введения этой композиции.

4. Композиция по п. 3, **отличающаяся тем, что** эта таблетка имеет время распадаемости от примерно одной минуты до примерно десяти минут.

5. Композиция по п. 3, **отличающаяся тем, что** эта таблетка имеет время распадаемости менее одной минуты.

6. Композиция по любому из пп. 3, 4 или 5, **отличающаяся тем, что** фентоламин находится в форме мезилата фентоламина или гидрохлорида фентоламина.

7. Композиция по п. 6, **отличающаяся тем, что** эта таблетка содержит от примерно 5 мг до примерно 80 мг мезилата фентоламина или гидрохлорида фентоламина.

8. Композиция по п. 7, **отличающаяся тем, что** эта таблетка содержит 40 мг мезилата фентоламина или гидрохлорида фентоламина.

9. Композиция по п. 7, **отличающаяся тем, что** эта таблетка содержит 80 мг мезилата фентоламина или гидрохлорида фентоламина.

10. Применение сосудорасширяющего средства в изготовлении лекарственного средства, содержащего перорально вводимый быстродействующий состав, представляющий собой быстрорастворимую таблетку, порошок, жевательную таблетку, шипучую таблетку, шипучий порошок, инкапсулированный порошок, содержащий сосудорасширяющее средство и фармацевтически приемлемый носитель, причем указанная композиция имеет время распадаемости двадцать минут или меньше, для применения в способе улучшения сексуальной чувствительности человека путем перорального введения этой композиции.

11. Применение по п. 10, где сосудорасширяющее средство выбирают из группы, состоящей из фентоламина, мезилата фентоламина, гидрохлорида фентоламина, феноксibenзинамина, нитроглицерина, тимоксамина, никотинилового спирта, имипрамина, верапамила, изоксуприна, нафтидрофурила, толазолина и папаверина или их производного.

12. Применение фентоламина в производстве лекарственного средства для улучшения сексуальной чувствительности человека путем перорального введения этого лекарственного средства, причем указанное лекарственное средство представляет собой таблетку, которая имеет время распадаемости двадцать минут или меньше.

13. Применение по п. 12, где таблетка имеет время распадаемости от одной минуты до десяти минут.

14. Применение по п. 12, где таблетка имеет время распадаемости менее одной минуты.

15. Применение по любому из пп. 12, 13 или 14, где фентоламин находится в форме мезилата фентоламина или гидрохлорида фентоламина.

16. Применение по п. 15, где таблетка содержит от примерно 5 мг до примерно 80 мг мезилата фентоламина или гидрохлорида фентоламина.

17. Применение по п. 16, где таблетка содержит 40 мг мезилата фентоламина или гидрохлорида фентоламина.

18. Применение по п. 16, где таблетка содержит 80 мг мезилата фентоламина или гидрохлорида фентоламина.

19. Композиция по п. 1, **отличающаяся тем, что** перорально вводимый быстрорастворимый порошок, таблетка, жевательная таблетка, шипучая таблетка, шипучий порошок, инкапсулированный порошок добавлен к жидкости с образованием

суспензии или раствора.

20. Композиция по п. 19, **отличающаяся тем, что** сосудорасширяющее средство выбирают из

группы, состоящей из фентоламина, мезилата фентоламина, гидрохлорида фентоламина, феноксibenзинамина, нитроглицерина, тимоксамина, никотинилового спирта, имипрамина, верапамила, изоксуприна, нафтидрофурила, толазолина и папаверина.

21. Композиция по п. 20, **отличающаяся тем, что** сосудорасширяющее средство представляет собой фентоламиновое сосудорасширяющее средство.

22. Композиция по п. 21, **отличающаяся тем, что** эта композиция содержит мезилат фентоламина или гидрохлорид фентоламина.

23. Композиция по п. 22, **отличающаяся тем, что** эта композиция содержит примерно от 5 мг до примерно 80 мг мезилата фентоламина или гидрохлорида фентоламина.

24. Композиция по п. 23, **отличающаяся тем, что** эта композиция содержит 40 мг мезилата фентоламина или гидрохлорида фентоламина.

25. Композиция по п. 23, **отличающаяся тем, что** эта композиция содержит 80 мг мезилата фентоламина или гидрохлорида фентоламина.

26. Композиция по любому из пп. 19-25, **отличающаяся тем, что** эта суспензия или раствор обладает способностью доставлять в систему кровообращения сосудорасширяющее средство в количестве, эффективном для обеспечения возможности увеличения потока крови к гениталиям в течение примерно одного часа после введения.

27. Композиция по любому из пп. 19-25, **отличающаяся тем, что** эта композиция обладает способностью доставлять в систему кровообращения сосудорасширяющее средство в количестве, эффективном для обеспечения возможности увеличения потока крови к гениталиям в течение примерно десяти минут до примерно тридцати минут после введения.