



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **115647** (13) **C2**
(51) МПК (2017.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/568 (2006.01)

A61P 15/00

МІНІСТЕРСТВО
ЕКОНОМІЧНОГО
РОЗВИТКУ І ТОРГІВЛІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки:	а 2012 14342	(72) Винахідник(и):	Тейтен Ян Йохан Адріан (NL), Блумерс Йоханнес Мартінус Марія (NL), де Ланге Робертус Петрус Йоханнес (NL)
(22) Дата подання заявки:	02.11.2007	(73) Власник(и):	ЕЙБІ АЙПІ ЛІБРІДОС Б.В., Louis Armstrongweg 78, NL-1311 RL Almere, Netherlands (NL)
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід:	11.12.2017	(74) Представник:	Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	06076976.7, а2009 05653	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	WO 2005/007166 A, 27.01.2005 WO 2005/102342 A, 03.11.2005 Rasia-Filho A.A. et al. "Effects of 8-OH-DPAT on sexual behavior of male rats castrated at different ages", Hormones & Behavior Sep. 1996, vol. 30, no. 3, September 1996, abstract US 2004/014761 A1, 22.01.2004 UA а200905653, подана 02.11.2007, опублікована 10.09.2009
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	03.11.2006, 02.11.2007		
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	EP, UA		
(41) Публікація відомостей про заявку:	10.06.2013, Бюл.№ 11		
(46) Публікація відомостей про видачу патенту:	11.12.2017, Бюл.№ 23		

(54) ЗАСТОСУВАННЯ АНАЛОГА ТЕСТОСТЕРОНУ І АГОНІСТА 5-НТ1А ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕКСУАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ

(57) Реферат:

Винахід стосується лікування сексуальної дисфункції за допомогою застосування аналога тестостерону - дигідротестостерону, і агоніста 5-НТ1А.

UA 115647 C2

Даний винахід стосується чоловічої і/або жіночої сексуальної дисфункції. Конкретно, даний винахід стосується застосування аналога тестостерону і агоніста 5-HT1A, необов'язково в поєднанні з інгібітором ФДЕ5.

Чоловіча сексуальна дисфункція (ЧСД) стосується різних відхилень або порушень в сексуальній функції чоловіків, включаючи пригнічене сексуальне бажання (ISD), еректильну дисфункцію (ЕД) або імпотенцію і передчасну еякуляцію (ПЕ), також відому як прискорена еякуляція, рання еякуляція або ejaculation пресох, і аноргазмію. ЕД успішно піддається лікуванню із застосуванням інгібіторів ФДЕ5, таких як силденафіл, варденафіл і тадалафіл. Успішне лікування ПЕ, що застосовується в цей час, включає анестезуючі креми (типу лідокаїну, прилокаїну і їх поєднання), які знижують неприємні відчуття в статевому члені, і антидепресанти SSRI, такі як пароксетин, флуоксетин і сертралін. У цей час відсутні відповідні препарати для успішного лікування ISD.

Жіноча сексуальна дисфункція (ЖСД) стосується різних відхилень або порушень сексуальної функції, що ведуть до втрати інтересу до сексуальної активності, повторювані нездатності досягати або підтримувати сексуальне збудження, до нездатності досягнути оргазму після достатнього збудження. В одному з проведених за останній час досліджень було підраховано, що 43 % жінок страждають від сексуальної дисфункції в США [1]. Проблеми, пов'язані з низьким рівнем сексуального бажання (22 %) і сексуального збудження (14 %), належать до найбільш поширених категорій сексуальної дисфункції у жінок. Ці категорії можна використати як робочі визначення, і саме вони відповідають лексикону, прийнятому серед дослідників і лікарів. Однак, буде некоректно вважати, що вказані розлади повністю не залежать один від одного. Як дослідження окремих випадків, так і епідеміологічні дослідження показали, що вказані розлади можуть частково перекриватися і можуть бути взаємозалежними. У ряді випадків можливо ідентифікувати первинний розлад, який веде до розвитку інших, але в багатьох випадках це практично неможливе.

Для лікування чоловічого і/або жіночого сексуального розладу (або дисфункції) було запропоновано і використовувалося багато різних підходів, які мали більший або менший успіх. У WO 2005/107810 описується застосування тестостерону і інгібітору фосфодієстерази типу 5 (ФДЕ5) таким чином, що вказані компоненти повинні вивільнятися в певному порядку і в певному часовому режимі стосовно сексуальної активності. Незважаючи на те, що такий підхід до лікування дає обнадійливі результати, є потреба в альтернативних способах лікування.

Даний винахід, в одному з своїх варіантів, стосується застосування тестостерону і агоніста 5-HT1A для виготовлення лікарського засобу для лікування сексуальної дисфункції, де вказаний 5-HT1A по суті вивільняється за одну годину до і вказаний тестостерон вивільняється за 3,5-5,5 годин до вияву сексуальної активності. У переважному варіанті вказаний тестостерон являє собою сублінгвальний тестостерон.

Тестостерон також відомий під хімічною назвою 17-β-гідроксіандрост-4-ен-3-он, який може бути одержаний різними способами: він може бути виділений і очищений з природного джерела або може бути синтезований будь-яким з існуючих способів. Крім тестостерону, може також використовуватися "аналог тестостерону". Термін "аналог тестостерону" включає будь-який використовуваний метаболіт або попередник тестостерону, наприклад метаболіт дигідротестостерон. Для фахівців в даній галузі, очевидно, що, якщо використовується метаболіт або попередник тестостерону, часову точку введення, наприклад, агоніста 5-HT1a (і необов'язково також інгібітору ФДЕ5) потрібно переглянути. Якщо, наприклад, використовують дигідротестостерон, час введення агоніста 5-HT1a повинен бути на півгодини раніше (оскільки приблизно цей час йде на перетворення надлишку тестостерону в дигідротестостерон).

Згідно з даним винаходом, рівень вільного тестостерону повинен являти собою піковий рівень в плазмі вільного тестостерону, що складає приблизно щонайменше 0,010 нмоль/л, що в типовому випадку відбувається через 1-20 хвилин після введення тестостерону. Приблизно через три з половиною - п'ять з половиною годин після досягнення пікового рівня тестостерону в плазмі, відмічається ефект піку, тобто є проміжок часу в збудливій дії тестостерону на статеві органи у жінок з нормальною сексуальною функцією.

Аналог тестостерону переважно вводять в складі композиції, яка приводить до нетривалого високого піка тестостерону в кровотоку у того суб'єкта, якому проводиться таке введення. У зв'язку з цим, даний винахід стосується застосування, де вказаний аналог тестостерону вводиться у вигляді сублінгвальної композиції, наприклад, сублінгвальної композиції, що включає циклодекстрини як носій. Іншим прикладом відповідного способу введення є букально-слизове або інтраназальне введення, яке також може проводитися при використанні циклодекстринової композиції або інших ексципієнтів, що звичайно застосовуються, розріджувачів і т.п. Типовим прикладом такої композиції може бути композиція в гідроксипропіл-

бета-циклодекстрині, хоч для фахівців в даній галузі відомі також інші бета-циклодекстрини і інші ексципієнти, що звичайно застосовуються, розріджувачі і т.п., які можуть використовуватися для виготовлення композиції, що включає аналог тестостерону і які вивільняють по суті весь аналог тестостерону протягом одного короткого періоду викиду. Вказані викиди типово відбуваються протягом короткого проміжку часу (наприклад, протягом 60-120 секунд, більш переважно, протягом 60 секунд) після введення, що веде до підвищення плазмених рівнів тестостерону приблизно через 1-20 хвилин. У переважному варіанті, вказаний лікарський засіб призначений для сублінгвального введення і, ще більш переважно, вказана композиція включає циклодекстрин, такий як гідроксипропіл-бета-циклодекстрин. Типовим прикладом виготовленого зразка тестостерону (з розрахунку на 0,5 мг тестостерону) є такий зразок, який складається з 0,5 мг тестостерону, 5 мг гідроксипропіл-бета-циклодекстринів (носіїв), 5 мг етанолу і 5 мл води, хоча кількості кожного з вказаних компонентів можуть бути або вище, або нижче вказаних.

Аналог тестостерону в кровотоку зв'язується SHBG (глобулін, зв'язуючий стероїдний гормон) і з альбуміном. Важливо зазначити, що пік плазменого рівня аналога тестостерону, згідно з даним винаходом, присутній і розраховується у вигляді вільного аналога тестостерону, як фракції, що не зв'язується з альбуміном і SHBG. Таким чином, доза аналога тестостерону, що вводиться, повинна бути досить високою, з тим, щоб насичувати альбумін і SHBG (тобто концентрація аналога тестостерону повинна бути досить високою для того, щоб запобігти повному зв'язуванню аналога тестостерону з SHBG або альбуміном) або може бути передбачений інший шлях, що дозволяє уникнути зв'язування з альбуміном або SHBG, такий як застосування конкурентної речовини для сайту зв'язування аналога тестостерону на SHBG.

На відміну від інших підходів до лікуванню сексуальних дисфункцій, оснований на використанні аналога тестостерону, застосування згідно з даним описом (включаючи відповідний спосіб) направлене на тимчасове підвищення рівня аналога тестостерону у суб'єкта, що підлягає лікуванню. Більшість інших способів направлена на відновлення/заміщення/заповнення рівня аналога тестостерону до нормальних (тобто фізіологічних) значень, характерних для нормального суб'єкта. У переважному варіанті, аналог тестостерону вводять таким чином, що досягається нетривалий (декілька годин) високий пік аналога тестостерону в кровотоку суб'єкта, якому він вводиться. Термін "нетривалий" стосується введення аналога тестостерону, так що рівні аналога тестостерону в сироватці крові повертаються на базовий рівень протягом 2 годин після введення препарату.

Переважно, агоніст 5-HT_{1A}, що використовується є селективним для рецептора 5-HT_{1A} відносно інших рецепторів 5-HT і α-адренорецептора і рецептора допаміну. Необмежувальні приклади агоніста 5-HT_{1A} включають 8-OH-DPAT, альнеспірон, AP-521, буспар, буспірон, диппропіл-5-CT, DU-125530, E6265, ебалзотан, ептапірон, флезиноксан, флібансерин, гепірон, іпсапірон, лесопітрон, LY293284, LY301317, MKC242, R(+)-UH-301, репінотан, SR57746A, сунепітрон, SUN-N4057, тандоспорин, U-92016A, урапідил, VML-670, залоспірон або запразидон.

Агоніст 5-HT_{1A} повинен прийматися таким чином, щоб пік його рівня в крові співпадав з таким для тестостерону. У переважному варіанті здійснення даного винаходу, агоніст 5-HT_{1A}, що використовується, застосовують таким чином, що пік його рівня в крові спостерігається приблизно через 4 години після введення аналога тестостерону (бурхливе вивільнення, викид).

Застосування аналога тестостерону, так само як і агоніста 5-HT_{1A}, відбувається в гострому режимі, тобто за потребою, і не є постійним. Іншими словами, введення аналога тестостерону і/або агоніста 5-HT_{1A} практикується тільки перед сексуальною активністю, а не в режимі постійного дозування/ситуації/застосування, який спрямований на відновлення його рівнів до фізіологічних значень.

Посилання в контексті даного опису на сексуальну дисфункцію включає чоловічу і/або жіночу дисфункцію. Посилання на чоловічу сексуальну дисфункцію включає пригнічене сексуальне бажання (ISD), еректильну дисфункцію (ЕД) і передчасну еякуляцію (ПЕ).

Посилання на жіночу сексуальну дисфункцію включає гіпоактивний розлад сексуального бажання (HSDD), жіночий розлад сексуального збудження (FSAD) і жіночий оргазменний розлад (FOD).

Автори даного винаходу запропонували, без яких-небудь обмежень, наступне пояснення стратегії лікування сексуальної дисфункції за рахунок введення суб'єкту, при наявності необхідності, аналога тестостерону і агоніста 5-HT_{1A}. Аналог тестостерону робить головний мозок більш чутливим до сексуальних знаків і підвищує сексуальне збудження такого суб'єкта. З тим щоб запобігти можливості активності людини в стані такого збудження в ситуаціях, що є невідповідними, лобна область кори головного мозку може придушувати автоматичні/рефлексивні реакції, що приводить також до придушення фізичного сексуального

збудження. Автори вважають, що жінки з ЖСД, зокрема жінки з FSAD, страждають від посиленого інгібуючого впливу лобної частки головного мозку, який ослабляється (при інгібуванні інгібування) шляхом використання агоніста 5-HT_{1A}.

Варіанти даного винаходу, що стосуються агоніста 5-HT_{1A}, переважно використовуються для лікування жіночої сексуальної дисфункції, наприклад, з метою підвищення суб'єктивного і фізичного сексуального збудження (розлад жіночого сексуального збудження), і воно особливо ефективне у випадку жінок, що мають розлад жіночого сексуального збудження, за рахунок зняття в головному мозку придушення сексуальної поведінки.

У переважному варіанті, даний винахід стосується застосування аналога тестостерону і агоніста 5-HT_{1A} при виготовленні лікарського засобу для лікування жіночої сексуальної дисфункції, де вказаний 5-HT_{1A} по суті вивільняється за одну годину до і вказаний аналог тестостерону вивільняється за 3,5-5,5 годин до сексуальної активності. У ще одному переважному варіанті, даний винахід стосується застосування аналога тестостерону, інгібітору ФДЕ5 і агоніста HT_{1A} при виготовленні лікарського засобу для лікування жіночої сексуальної дисфункції, де вказаний 5-HT_{1A} по суті вивільняється за одну годину до, вказаний інгібітор ФДЕ5 за 1-2 години і вказаний аналог тестостерону за 3,5-5,5 годин до сексуальної активності. Переважно, вказана жіноча сексуальна дисфункція являє собою жіночий розлад сексуального збудження (FSAD).

У ще одному переважному варіанті здійснення даного винаходу, вказана сексуальна дисфункція являє собою чоловічу сексуальну дисфункцію.

Очевидно, що переважно ефект (пікових кількостей) агоніста 5-HT_{1a}, а також ефект (пікових кількостей) аналога тестостерону співпадають (повністю). При цьому, потрібно зазначити, що, якщо ефекти пікових кількостей аналога тестостерону і агоніста 5-HT_{1A} перекриваються лише частково, це проте також приводить до бажаного результату. У тому випадку, коли аналог тестостерону представлений в такій формі, що по суті весь аналог тестостерону вивільняється в організмі суб'єкта (наприклад, жінки) в ході одного короткого викиду, агоніст 5-HT_{1A} переважно виготовляється в такій формі, щоб це приводило до досягнення пікових концентрацій в плазмі протягом щонайменше 3 годин після введення тестостерону. Ще більш переважно, ефект пікових кількостей агоніста 5-HT_{1a} виявляється через 3,5-5,5 годин після прийому аналога тестостерону. Очевидно, що точний час введення агоніста 5-HT_{1a} залежить від типу композиції, що використовується. Якщо агоніст 5-HT_{1a} вивільняється з композиції швидко після введення композиції, не варто її використовувати в той же час, що і аналог тестостерону, оскільки навряд чи буде досягнутий ефект перекриття. Якщо це займе деякий час до того моменту, коли агоніст 5-HT_{1a} стане доступним з композиції, що використовується, наприклад, вказане вивільнення станеться через 3,5 4,5 годин, він може вводитися в той же час, що і аналог тестостерону.

Автори даного винаходу, не зв'язуючи себе рамками якої-небудь певної теорії, приводять в описі експериментальну частину дослідження, яка відповідає їх гіпотезі відносно ефекту агоніста 5-HT_{1a} при лікуванні сексуальної дисфункції.

У ще одному варіанті, даний винахід стосується застосування аналога тестостерону, інгібітору ФДЕ5 і агоніста 5-HT_{1A} при виготовленні лікарського засобу для лікування сексуальної дисфункції, де вказаний 5-HT_{1A} по суті вивільняється за одну годину, вказаний інгібітор ФДЕ5 за 1-2 години і вказаний аналог тестостерону за 3,5-5,5 годин до сексуальної активності. У переважному варіанті, вказаний аналог тестостерону являє собою сублінгвальний тестостерон.

Доступна множина інгібіторів ФДЕ5. Одним з прикладів ФДЕ5 є варденафіл-HCl, який хімічно відомий як піперазин, моногідрохлорид 1-[[3-(1,4-дигідро-5-метил-4-оксо-7-пропілімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-іл)-4-етоксибеніл]сульфоніл]-4-етилу. У доповнення до активного інгредієнта, варденафілу-HCl, кожна таблетка містить мікрокристалічну целюлозу, кросповідон, колоїдний діоксид кремнію, стеарат магнію, гіпромелозу, поліетиленгліколь, діоксид титану, оксид жовтого заліза і оксид червоного заліза. Іншим відповідним прикладом є цитрат силденафілу, який хімічно позначається як цитрат 1-[[3-(6,7-дигідро-1-метил-7-оксо-3-пропіл-1Hпіразоло[4,3-d]піримідин-5-іл)-4-етоксибеніл]сульфоніл]-4-метилпіперазину. Крім активного інгредієнта, цитрату силденафілу, кожна таблетка містить наступні інгредієнти: мікрокристалічну целюлозу, безводний двохосновний фосфат кальцію, натрію-кроскармелозу, стеарат магнію, гідроксипропілметилцелюлозу, діоксид титану, лактозу, триацетин і синій барвник FD & 3 Blue #2, на алюмінієвій підкладці. Іншим прикладом є тадалафіл, який хімічно позначається як піразино[1', 2':1,6]піридо[3,4-b]індол-1,4-діон, 6-(1,3-бензодіоксол-5-іл)-2,3,6,7,12,12a-гексагідро-2-метил-, (6R, 12aR)-. Крім активного інгредієнта, тадалафілу, кожна таблетка містить наступні інгредієнти: натрій-кроскармелозу, гідроксипропілцелюлозу, гіпромеллозу, оксид заліза,

моногідрат лактози, стеарат магнію, мікрокристалічну целюлозу, лаурилсульфат натрію, тальк, діоксид титану і триацетин.

При цьому число інгібіторів ФДЕ5 все більше зростає і інші необмежувальні приклади включають: E-4021, E-8010, E-4010, AWD-12-217 (запринаст), AWD 12-210, UK-343,664, UK-369003, UK-357903, BMS-341400, BMS-223131, FR226807, FR-229934, EMR-6203, Sch-51866, IC485, TA-1790, DA-8159, NCX-911 або KS-505a або сполуки, описані в WO 96/26940.

Для фахівця в даній галузі очевидно, що активні інгредієнти переважно вводяться/вивільняються таким чином, що ефекти їх піків (тобто ефект їх активності, що досягається), щонайменше частково, перекриваються/співпадають і переважно повністю перекриваються. У тому, що стосується аналога тестостерону, ефект піка означає максимальне підвищення уваги до еротичних стимулів і до сексуальної мотивації. Стосовно до інгібітору ФДЕ5, ефект піка полягає в максимальному підвищенні активності NANC шляху (неадренергічний нехолінергічний шлях) в автономній нервовій системі, а застосовно до агоніста 5-HT1A, це означає максимальне зняття пригнічених поведінкових реакцій. Дана мета може бути досягнута в рамках різних стратегій.

Як вказувалося вище, для досягнення оптимального ефекту аналога тестостерону, агоніста 5-HT1A і інгібітору ФДЕ5, бажано, щоб співпадали ефекти піків цих сполук. Однак, навіть якщо пікові ефекти лише частково перекриваються, це також приведе до бажаного результату (наприклад, у випадку лікування ЖСД). Є тимчасовий проміжок до початку дії агоніста 5-HT1a, що становить приблизно 1 год., і ефект агоніста 5-HT1a триває декілька годин (наприклад, у випадку флезиноксану, максимальні концентрації в плазмі крові досягаються через 1-2 години, а однократні дози характеризуються періодом напіввиведення 5,5 години). Концентрації інгібіторів ФДЕ5, таких як варденафіл і силденафіл, в типовому випадку досягають пікових значень в плазмі крові (які повинні складати щонайменше 35 нг/мл для силденафілу, 2 мкг/л для варденафілу і 40 мкг/л для тадалафілу) приблизно через 1 годину після введення і потім їх ефекти також мають місце. У випадку вивільнення агоніста 5-HT1a і інгібітору ФДЕ5 практично в один і той же час, їх ефекти будуть, щонайменше частково, співпадати. Для фахівця в даній галузі очевидно, що агоніст 5-HT1a і інгібітор ФДЕ5 можуть бути виготовлені з одержанням композиції таким чином, що їх вивільнення буде затримуватися. Так, наприклад, активні інгредієнти вводять в композицію в поєднанні з покриттям або оточуються таким покриттям, яке розчиняється через 2 години. У цьому випадку, активні інгредієнти повинні прийматися за 1,5-3,5 години до сексуальної активності. Інші варіації також очевидні і можуть бути здійснені фахівцем в даній галузі, і всі такі можливі варіації входять в галузь даного винаходу.

Згідно з даним винаходом, вибрані способи введення включають такі способи, які є найменш інвазивними (наприклад, пероральний, букально-слизовий або інтраназальний). Інвазивні способи введення не повинні впливати негативним чином на мотивацію сексуальної поведінки.

Застосування згідно з даним описом може включати в альтернативному варіанті композицію, одержану таким чином:

(i) аналог тестостерону і агоніст 5-HT1A, що використовуються в рамках способу лікування сексуальної дисфункції; або

(ii) аналог тестостерону, інгібітор ФДЕ5 і агоніст 5-HT1A, що використовуються в способі лікування сексуальної дисфункції.

Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, що включає аналог тестостерону і агоніст 5-HT1A, де вказана композиція призначена для вивільнення по суті всього 5-HT1A за одну годину і вказаного тестостерону за 3,5-5,5 годин до сексуальної активності.

Кількість аналога тестостерону в фармацевтичній композиції, що включає тестостерон, складає щонайменше 0,3 мг тестостерону і максимум 2,5 мг аналога тестостерону. При цьому можуть закладатися більш високі або більш низькі дози, залежно від рівнів альбуміну і SHBG і ваги суб'єкта, що підлягає лікуванню. Відповідна кількість агоніста 5-HT1a визначається характером агоніста 5-HT1a, що використовується, а також, наприклад, залежить від ваги пацієнта. Так, наприклад, флезиноксан в типовому випадку використовується в кількості 1 мг.

Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, що включає аналог тестостерону, інгібітор ФДЕ5 і агоніст 5-HT1A, де вказана композиція призначена для вивільнення по суті всього 5-HT1A за одну годину, вказаного інгібітора ФДЕ5 за 1-2 години і вказаного аналога тестостерону за 3,5-5,5 годин до сексуальної активності. Одним репрезентативним варіантом відповідної для використання кількості агоніста 5-HT1A є приблизно 1 мг. Перевага використання щонайменше трьох різних активних інгредієнтів полягає

в тому, що можуть бути знижені дози, що приймаються конкретним індивідуумом, в порівнянні з курсом лікування, оснований на двох активних інгредієнтах.

Вказані активні інгредієнти (наприклад, аналог тестостерону, інгібітор ФДЕ5 або агоніст 5-HT1A) можуть бути присутніми в будь-якій відповідній формі, такий як форма таблеток, капсул, препаратів на основі полічастинок, гелів, плівок, розчинів або суспензій, і можуть включати розріджувачі і/або ексципієнти, і/або зв'язуючі речовини, і/або засоби, що сприяють розкладанню, і/або замаслювачі, і/або барвники. Можуть також застосовуватися препарати з різним характером профілів вивільнення, таким як безпосереднє вивільнення або відстрочене вивільнення.

Оскільки ефекти різних активних інгредієнтів повинні, щонайменше частково, співпадати і переважно, повністю співпадати, даний винахід переважно стосується також інструкцій по введенню препаратів. У зв'язку з цим, даний винахід також стосується набору з відповідних частин, які включають щонайменше одну фармацевтичну композицію, яка включає аналог тестостерону і щонайменше одну композицію, яка включає агоніст 5-HT1A, де вказаний набір також включає інструкції відносно введення вказаної композиції. У ще одному варіанті, даний винахід також стосується набору, що складається з частин, які включають щонайменше одну фармацевтичну композицію, яка включає аналог тестостерону, щонайменше одну композицію, яка включає інгібітор ФДЕ5, і щонайменше одну композицію, яка включає агоніст 5-HT1A, де вказаний набір також включає інструкції по введенню такого роду композицій.

Потрібно розуміти, що, залежно від композиції різних активних інгредієнтів, можуть використовуватися різні способи введення.

Для подальшого підвищення ефектів набору з частин згідно з даним винаходом, вказаний набір може також включати способи проведення когнітивної інтервенції і стимуляції. Інформація такого роду може бути присутньою на будь-якому носії даних (папір, компакт-диски, диски DVD), пасивному або інтерактивному, або може бути дане посилання на вебсайт в Інтернеті, який, щонайменше частково, розроблений таким чином, щоб сприяти досягненню мети вказаної когнітивної стимуляції. Іноді переважно, щоб вказана когнітивна стимулююча інформація надходила підсвідомо, тобто за порогом свідомості.

Нижче описуються поєднання активних інгредієнтів, які можуть включати також інші відповідні активні інгредієнти.

Даний винахід також стосується способу лікування чоловіків або жінок, що страждають від сексуальної дисфункції, шляхом введення вказаним чоловіку або жінці поєднання ефективних кількостей аналога тестостерону і агоніста 5-HT1A (і необов'язково інгібітора ФДЕ5).

Нижче даний винахід більш детально описується за допомогою прикладених необмежувальних прикладів.

Експериментальна частина

Експеримент 1. Звіти за результатами введення тестостерону і буспірону при ЖСД

Принцип експерименту

Множина жінок, що брали участь в проведених авторами випробуваннях препаратів для лікування ЖСД, мали, за повідомленнями, сильне відчуття пригніченості, в тому, що стосується статевих контактів. Трьом таким жінкам кваліфікованим лікарем, в лабораторному відділенні, був наказаний прийом однократної дози (Т), в поєднанні з прийомом однократної дози буспірону (В). Відомо, що Т робить мозок більш чутливим до сексуальних стимулів, В дають як засіб, що сприяє досягненню агонізму для рецептору 5-HT1A, для зниження вказаного придушення.

План експерименту

Всі жінки одержували плацебо або Т/В препарат у випадковому режимі і в окремі дні. Т (0,5 мг, суспензія, сублінгвально) дають за 4 години і В (5 мг, таблетки, перорально) дають за 1,5 години до вимірювань. Міру фізичного збудження визначають при вимірюванні об'єму крові в кліторі (CBV); міру суб'єктивного сексуального збудження визначають при вимірюванні реакції у відповідь сексуального збудження, за даними анкетної самооцінки (SARSAQ). Додатково, визначають амплітуду вагінального пульсу (ABП) (VPA) як міру фізичного вияву сексуальної активності. Показники CBV і VPA вимірюють при перегляді нейтральних відеокліпів і потім після перегляду еротичних відеокліпів. Після кожного з сеансів перегляду нейтральних і еротичних відеокліпів проводять опит по методу SARSAQ. Еротичні відеокліпи при подальшому перегляді (усього чотири сеанси) стають все більш відвертими. Наведені нижче результати розглядаються як загальне відносне підвищення міри фізичного збудження (CBV і VPA, в процентних показниках) і суб'єктивного сексуального збудження (SARSAQ, в показниках по шкалі Лікерта (Likert)) при перегляді еротичних відеокліпів в умовах прийому плацебо і Т/В.

Випадок А

Дана жінка була діагностована як така, що має і гіпосексуальний розлад бажання (HSDD, критерії включення згідно з DSM-IV TR), і жіночий сексуальний розлад збудження (FSAD, критерії включення згідно з DSM-IV TR). Вона відчуває пригніченість сексуальних реакцій, які вивільняються лише в тому випадку, коли вона багато вип'є. Вона сприймає компліменти з приводу її зовнішнього вигляду як запрошення до сексуального контакту і тут же відчуває ознаки пригніченості.

Середнє підвищення показників SARSAQ становило 0,44 пункти, яке досягає 0,9 пунктів при третьому сеансі перегляду нейтральних/еротичних відеокліпів. Середнє підвищення показника VPA становило 1, 3 пункти, досягши піка в 3, 9 пунктів на другому сеансі. Середнє підвищення показника CBV становило 10, 2 пункти і досягло піка в 12, 6 пунктів при третьому сеансі перегляду.

Випадок В

Дана жінка була діагностована як така, що має і HSDD і FSAD. Вона говорить, що втрачає бажання до сексуального контакту, яке вона звичайно мала, і вважає, що це дуже важко знімається і дуже легко пригнічує, приводячи до того, що вона не досягає фізичного збудження. Середнє підвищення показників SARSAQ становило 2,03 пункти, досягши піка 6,23 в ході другого сеансу перегляду нейтральних/еротичних відеокліпів. Середнє підвищення показників VPA становило -0,4 пункти, досягши піка -0,0 в ході першого сеансу. Середнє підвищення показників CBV становило 4,0 пунктів, досягши піка 5,8 на першому сеансі.

Випадок С

Жінка у випадку С має HSDD, але не має FSAD. Вона прикладає багато зусиль для того, щоб зберегти бажання сексуального контакту, але цьому часто заважає її партнер, яка вона називає дуже нав'язливим.

Середнє підвищення показників SARSAQ становило -0,44 пункти, досягши піка 0,01 в ході першого сеансу перегляду нейтральних/еротичних відеокліпів. Вона сказала лікареві, що відчуває більше сексуальне збудження у час *vegum*. Середнє підвищення показників VPA становило 0,3 пунктів, досягши піка 0,3 в ході першого сеансу. Середнє підвищення показників CBV становило 17,5, досягши піка 19,3 в ході першого сеансу.

Загальні висновки

Об'єднаний підхід при лікуванні із застосуванням Т/В підвищує фізичне сексуальне збудження (CBV) в порівнянні з плацебо, у всіх трьох досліджених випадках. Фізичний вияв сексуальної активності (VPA) підвищився в двох з трьох випадків. У сукупності, результати цих вимірювань вказують на помітне поліпшення фізичного сексуального збудження. Показник CBV підвищується у обох випадках пацієнтів з FSAD, VPA - в одному з двох випадків.

Суб'єктивне сексуальне збудження, що оцінюється за результатами анкетування SARSAQ, підвищується в двох з трьох випадків, і в обох випадках це були пацієнтки з поєднанням HSDD і FSAD. Незважаючи на те, що показники згідно з SARSAQ у випадку С не продемонстрували підвищення, пацієнтка зазначила, що вона відчуває більше сексуальне збудження у час *vegum*.

Автори сподіваються ще більше поліпшити ці результати при використанні повних, а не часткових агоністів рецептору 5-HT_{1A} (флезиноксану замість буспірону), при варіюванні дози агоніста рецептора 5-HT_{1A} і при об'єднанні лікування Т/В з інгібіторами ФДЕ5.

Експеримент 1. Введення тестостерону і флезиноксану при ЖСД

Ефективність впливу об'єданого введення тестостерону і агоніста рецептору 5-HT_{1A}-флезиноксану на АВП (VPA) у відповідь на перегляд фрагмента еротичного фільму у жінок з ЖСД.

У рандомізоване, контрольоване дослідження з подвійною сліпою міткою, включаюче плацебо, в перехресному форматі проведення, включили групу з 16 жінок з жіночою сексуальною дисфункцією (ЖСД), які одержували наступні препарати:

1. тестостерон (0,5 мг) і флезиноксан (1 мг)

2. один тестостерон (0,5 мг)

3. один флезиноксан (1 мг)

4. плацебо,

в 4 окремі експериментальні дні.

Чотири дні експерименту розділялися (щонайменше) триденним періодом. При введенні всіх препаратів, суб'єкти одержували одну капсулу, що складається або з флезиноксану, або з плацебо, і одну рідку композицію, що включає або тестостерон, або плацебо. Визначали амплітуду вагінального пульсу у відповідь на перегляд фрагментів нейтрального і еротичного фільмів, безпосередньо після введення рідкої композиції і через 4 години після введення рідкої композиції. Так, рідка композиція приймалася за чотири години до тестування, а капсула приймалася за одну годину до тестування. Ефект сублінгвального прийому тестостерону і

флезиноксану перекривається в зв'язку з різним часовим періодом затримки в їх дії (3,5-4,5 годин і 0-1 година, відповідно).

Експеримент 2. Введення тестостерону, флезиноксану і силденафілу при ЖСД

Ефективність впливу об'єднаного введення тестостерону, агоніста рецептора 5-HT_{1A}-флезиноксану і інгібітору ФДЕ5-силденафілу на АВП (VPA), у відповідь на перегляд фрагмента еротичного фільму у жінок з ЖСД.

В рандомізоване, контрольоване дослідження з подвійною сліпою міткою, включаюче плацебо, в перехресному форматі проведення, включили групу з 16 жінок з жіночою сексуальною дисфункцією (ЖСД), які одержували наступні препарати:

1. тестостерон (0,5 мг), флезиноксан (1 мг) і силденафіл (10 мг)
2. тестостерон (0,5 мг) і флезиноксан (1 мг)
3. флезиноксан (1 мг) і силденафіл (10 мг)
4. один тестостерон (0,5 мг)
5. один флезиноксан (1 мг)

6. плацебо,

в 6 окремих експериментальних днів.

Шість днів експерименту розділялися (щонайменше) триденним періодом. При введенні всіх препаратів, суб'єкти одержували одну капсулу, що складається з флезиноксану і/або силденафілу або плацебо, і одну рідку композицію, що включає або тестостерон, або плацебо.

Визначали амплітуду вагінального пульсу у відповідь на перегляд фрагментів нейтрального і еротичного фільмів, безпосередньо після введення рідкої композиції і через 4 години після введення рідкої композиції. Так, рідка композиція приймалася за чотири години до тестування, а капсула приймалася за одну годину до тестування. Ефект сублінгвального прийому тестостерону, флезиноксану і силденафілу перекривається в зв'язку з різним часовим періодом затримки в їх дії (3,5-4,5 годин і 0-1 година і 0-1 година, відповідно).

У ході експериментальних сеансів, в рамках експериментів 1-2, суб'єктам вводять вагінальний зонд у вигляді тампона (фотоплетизмограф) для вимірювання рівня АВП (VPA). Потім суб'єкти переглядають 10-хвилинний фрагмент нейтрального фільму, і після цього 5-хвилинний фрагмент еротичного фільму. Після проведення таких базових вимірювань, суб'єктам дають одне з чотирьох досліджуваних лікарських поєднань, описаних вище. Після введення препарату, проводять показ вказаного набору фрагментів нейтрального (5 хвилин) і еротичного (5 хвилин) фільмів. Потім видаляють вагінальний зонд. Через 4 години проводять інші вимірювання АВП (VPA) у відповідь на перегляд нейтрального (6 хвилин) і еротичного (5 хвилин) фрагментів фільмів. Відстежують також кров'яний тиск (в положенні лежачи і стоячи), частоту серцевих скорочень, частоту дихання і температуру тіла протягом всіх днів експерименту.

Експериментальним сеансам передуює візит до лікаря з метою скринінга. У ході даного візиту, пацієнтів інтерв'ює і оглядає фахівець відділу гінекології лікарні Флево (Flevo Hospital, Almere) для діагностики ЖСД і для визначення можливості їх включення в дане дослідження. Далі суб'єктів просять заповнити анкету; для визначення індексу жіночої сексуальної функції (FSFI). Після цього суб'єктів піддають скринінгу для виключення вагітності або годування грудьми, вагінальних інфекцій, наявності великих операцій в області піхви і/або вульви, не виявлених виражених гінекологічних захворювань або нез'ясованих скарг гінекологічного характеру. Вимірюють вагу, ріст, кров'яний тиск (в положенні на спині і стоячи). Оцінюють також стан серцево-судинної системи і проводять ЕКГ для виявлення виражених аномалій.

У випадку суб'єктів, які мають в анамнезі ендокринологічне, неврологічне або психіатричне захворювання і/або проходять таке лікування, проводиться стандартний хімічний аналіз крові і стандартні гематологічні тести. Учасників просять не приймати алкоголь або психоактивні препарати увечері за день до експерименту і в день експерименту. Під час менструацій суб'єкти не тестуються.

Експеримент 3. Введення тестостерону і флезиноксану при ЧСД

Ефективність об'єднаного введення тестостерону і агоніста рецептора 5-HT_{1A}-флезиноксану на чоловічу сексуальну функцію у відповідь на перегляд еротичного фільму у чоловіків з ЧСД.

У рамках рандомізованого, контрольованого дослідження з плацебо з подвійною сліпою міткою в перехресному форматі, досліджують групу з 16 чоловіків з чоловічою сексуальною дисфункцією (ЧСД), які одержують наступні препарати:

1. тестостерон (0,5 мг) і флезиноксан (1 мг)
2. один тестостерон (0,5 мг)
3. один флезиноксан (1 мг)

4. плацебо,
в 4 окремих експериментальних дні.

Вимірюють розпухання і ригідність статевого члена після аудіовізуальної стимуляції при перегляді нейтрального і еротичного фільмів (VSTR), безпосередньо після введення препарату і через 1 годину після введення препарату, з подальшим безпосереднім вимірюванням часу латентності еякуляції при вібротактильній стимуляції (VTS-ELT) і при вимірюванні рефракторного періоду ерекції після еякуляції. Чотири дні експерименту розділяються (щонайменше) триденним періодом. При введенні всіх лікарських препаратів, суб'єкти одержують одну капсулу, що складається з флезиноксану або плацебо, і одну рідку композицію, що містить або тестостерон, або плацебо. Вимірюють VSTR у відповідь на перегляд фрагментів нейтральних і еротичних фільмів, безпосередньо після введення рідкої композиції і через 4 години після введення рідкої композиції, коли вимірюється також VTS-ELT. Таким чином, рідка композиція приймається за чотири години до тестування, а капсула - за одну годину до тестування. Ефект сублінгвального введення тестостерону і флезиноксану перекриваються в зв'язку з різною тривалістю лаг-періоду (3,5-4,5 години і 0-1 година).

Експеримент 4. Введення тестостерону, флезиноксану і силденафілу при ЧСД

Ефективність об'єднаного введення тестостерону, агоніста рецептора 5-HT_{1A}-флезиноксану і інгібітору ФДЕ5- силденафілу на чоловічу сексуальну функцію у відповідь на перегляд еротичного фільму у чоловіків з ЧСД.

У рамках рандомізованого, контрольованого дослідження з плацебо з подвійною сліпою міткою в перехресному форматі, досліджують групу з 16 чоловіків з чоловічою сексуальною дисфункцією (ЧСД), які одержують наступні препарати:

1. тестостерон (0,5 мг), флезиноксан (1 мг) і силденафіл (10 мг)
2. тестостерон (0,5 мг) і флезиноксан (1 мг)
3. флезиноксан (1 мг) і силденафіл (10 мг)
4. один тестостерон (0,5 мг)
5. один флезиноксан (1 мг)
6. плацебо,

в 6 окремих експериментальних днів.

Визначають розпухання і ригідність статевого члена у відповідь на аудіовізуальну стимуляцію при перегляді нейтрального і еротичного фільмів (VSTR), безпосередньо після введення препарату і через 1 годину після введення препарату, з подальшим безпосереднім вимірюванням періоду латентності для еякуляції при вібротактильній стимуляції (VTS-ELT) і при вимірюванні рефракторного періоду ерекції після еякуляції. Вказані шість днів експерименту розділяються (щонайменше) триденним періодом. При введенні всіх лікарських препаратів, суб'єкти одержують одну капсулу, що складається з флезиноксану або плацебо, і одну рідку композицію, що містить або тестостерон, або плацебо. Вимірюють VSTR у відповідь на перегляд фрагментів нейтральних і еротичних фільмів, безпосередньо після введення рідкої композиції і через 4 години після введення рідкої композиції, коли вимірюється також VTS-ELT. Таким чином, рідка композиція приймається за чотири години до тестування, а капсула - за одну годину до тестування. Ефект сублінгвального введення тестостерону, флезиноксану і силденафілу перекриваються в зв'язку з різною тривалістю лаг-періоду (3,5-4,5 години, 0-1 година і 0-1 година).

Перед проведенням експериментів 3-4 проводять скринінг-візит. У рамках даного скринінг-візиту суб'єктів інтерв'ює і оглядає фахівець з відділу гінекології лікарні Флево (Flevo Hospital, Almere) для діагностики ЧСД і для визначення можливості включення суб'єкта у випробування. Суб'єктів просять заповнити анкету; і визначають по анкеті міжнародний індекс еректильної функції (IIEF). Визначають вагу, ріст, кров'яний тиск (в положенні на спині і стоячи). Оцінюють також стан серцево-судинної системи і проводять, з подальшим аналізом, ЕКГ для виявлення виражених аномалій. Учасників просять не приймати алкогольні напої або психоактивні засоби увечері за день до експерименту і в день експерименту.

Джерела інформації:

1. Laumann, E.O., A. Paik, and R.C. Rosen, Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *Jama*, 1999. 281(6): p. 537-44,
2. Wudy, S.A., et al., Androgen metabolism assessment by routine gas chromatography /mass spectrometry profiling of plasma steroids: Part 1, Unconjugated steroids. *Steroids*, 1992. 57(7): p. 319-24.

ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

1. Застосування аналога тестостерону і агоніста 5-HT1A для виготовлення лікарського засобу для лікування сексуальної дисфункції, де вказаний аналог тестостерону є дигідротестостероном, де вказаний лікарський засіб використовують за потреби, і де вказаний аналог тестостерону приймають за 4 години до сексуальної активності, і де вказаний агоніст 5-HT1A приймають за одну годину до сексуальної активності, при цьому пікові ефекти кількостей агоніста 5-HT1A і вказаного аналога тестостерону щонайменше частково перекриваються.
2. Застосування за п. 1, де вказаний агоніст 5-HT1A вибраний з 8-OH-DPAT, альнеспірону, AP-521, буспару, буспірону, дипропіл-5-СТ, DU-125530, E6265, ебалзотану, ептапірону, флезиноксану, флібансерину, гепірону, іпсапірону, лесопітрону, LY293284, LY301317, MKC242, R(+)-UH-301, репінотану, SR57746A, сунепітрону, SUN-N4057, тандоспорину, U-92016A, урапідилу, VML-670 і залоспірону.
3. Застосування за п. 2, де вказаним агоністом 5-HT1A є буспірон або флезиноксан.
4. Застосування за будь-яким з пунктів 1-3, де вказана сексуальна дисфункція являє собою жіночу сексуальну дисфункцію.
5. Застосування за будь-яким з пунктів 1-3, де вказана сексуальна дисфункція являє собою чоловічу сексуальну дисфункцію.
6. Застосування за будь-яким з пунктів 1-5, де вказаний аналог тестостерону складений в лікарську форму з циклодекстрином.
7. Застосування за будь-яким з пунктів 1-6, де вказаний аналог тестостерону і вказаний агоніст 5-HT1A надані у вигляді набору, що включає щонайменше одну фармацевтичну композицію, яка включає аналог тестостерону і щонайменше одну композицію, що включає агоніст 5-HT1A.
8. Застосування за будь-яким з пунктів 1-7, де вказаний аналог тестостерону складений для сублінгвального, букально-слизового або інтраназального введення.
9. Фармацевтична композиція, яка включає аналог тестостерону і агоніст 5-HT1A, де вказаний аналог тестостерону є дигідротестостероном, де аналог тестостерону складений для сублінгвального або букально-слизового введення у циклодекстрині, і вказаний агоніст 5-HT1A оточений покриттям для відтермінованого вивільнення таким чином, що пікові ефекти агоніста 5-HT1A і аналога тестостерону щонайменше частково перекриваються.
10. Фармацевтична композиція за п. 9, де вказаний агоніст 5-HT1A вибраний з 8-OH-DPAT, альнеспірону, AP-521, буспару, буспірону, дипропіл-5-СТ, DU-125530, E6265, ебалзотану, ептапірону, флезиноксану, флібансерину, гепірону, іпсапірону, лесопітрону, LY293284, LY301317, MKC242, R(+)-UH-301, репінотану, SR57746A, сунепітрону, SUN-N4057, тандоспорину, U-92016A, урапідилу, VML- 670 і залоспірону.
11. Фармацевтична композиція за п. 10, де вказаним агоністом 5-HT1A є буспірон або флезиноксан.

Комп'ютерна верстка О. Рябко

Міністерство економічного розвитку і торгівлі України, вул. М. Грушевського, 12/2, м. Київ, 01008, Україна

ДП "Український інститут інтелектуальної власності", вул. Глазунова, 1, м. Київ – 42, 01601