



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **101948** (13) **C2**
(51) МПК (2013.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/568 (2006.01)

A61P 15/00

ДЕРЖАВНА СЛУЖБА
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ
УКРАЇНИ

(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(21) Номер заявки: а 2009 05654	(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	
(24) Дата, з якої є чинними права на винахід: 27.05.2013	
(31) Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 06076976.7	(73) Власник(и): ЕМОУШНЛ БРЕЙН Б.В., Louis Armstrongweg 78, NL-1311 RL Almere, Netherlands (NL)
(32) Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції: 03.11.2006	(74) Представник: Мошинська Ніна Миколаївна, реєстр. №115
(33) Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку: EP	(56) Перелік документів, взятих до уваги експертизою: WO 96/36339 A, 21.11.1996 US 6242436 B1, 05.06.2001
(41) Публікація відомостей про заявку: 26.10.2009, Бюл.№ 20	
(46) Публікація відомостей про видачу патенту: 27.05.2013, Бюл.№ 10	
(86) Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ: РСТ/NL2007/050534, 02.11.2007	

(54) ЗАСТОСУВАННЯ 3-АЛЬФА-АНДРОСТЕНДІОЛУ В ПОЄДНАННІ З ІНГІБІТОРОМ ФОСФОДІЕСТЕРАЗИ 5, ДЛЯ ВИГОТОВЛЕННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СТАТЕВОЇ ДИСФУНКЦІЇ

(57) Реферат:

Винахід належить до медицини, стосується застосування 3-альфа-андростендіолу в комбінації з інгібітором фосфодіестерази 5 типу (PDE5) для лікування статевої дисфункції.

UA 101948 C2

Винахід належить до галузі чоловічої і/або жіночої статевої дисфункції. Конкретніше винахід стосується застосування на вимогу 3-альфа-андростендіолу, переважно, в поєднанні з інгібітором фосфодіестерази 5 типу (PDE5).

Статева дисфункція у чоловіків (MSD) стосується різних порушень або недостатності статевої функції у чоловіків, включаючи загальмоване сексуальне бажання (ISD), еректильну дисфункцію (ED) або імпотенцію і передчасну еякуляцію (PE, також відому як швидка еякуляція, рання еякуляція або прискорена еякуляція) і аноргазмію. ED успішно лікується з використанням інгібіторів PDE5, таких як силденафіл, варденафіл і тадалафіл. Сучасні успішні препарати для лікування PE включають анестезуючі креми (такі як лідокаїн, прилокаїн і комбінації), які знижують чутливість пеніса, і антидепресанти з групи SSRI (селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну), таких як пароксетин, флуоксетин і сертралін. На даний момент невідомі результативні засоби для лікування ISD.

Статева дисфункція у жінок (FSD) стосується різних порушень або недостатності статевої функції, включаючи втрату інтересу до статевої активності, повторювану нездатність до досягнення або підтримки статевого збудження, нездатність до досягнення оргазму після достатнього збудження. Недавніми дослідженнями встановлено, що в США 43 % жінок страждають від статевої дисфункції [1]. Низький статевий потяг (поширеність 22 %) і проблеми з статевим збудженням (поширеність 14 %) належать до найбільш поширених категорій статевої дисфункції у жінок. Ці категорії зручні в формуванні робочих визначень і прийнятого лексикона для дослідників і практикуючих лікарів. Однак може бути помилковим розгляд цих розладів як абсолютно незалежних один від одного. Тематичні дослідження, так само як і епідеміологічні дослідження, демонструють, що ці розлади можуть перекриватися і можуть бути взаємозалежні. У деяких випадках можливо встановити первинне захворювання, яке привело до інших, але в багатьох випадках це неможливо.

3-Альфа-андростендіол описаний в патенті США 6242436 B1 як альтернатива терапії насичення андрогеном і засіб лікування проблем, пов'язаних із зменшенням/виснаженням андрогену у людини. Описана мета цієї заміни полягає в поповненні субфізіологічних сироваткових концентрацій дигідротестостерону (DHT) шляхом призначення 3-альфа-андростендіолу. Також, згідно з патентом США 6242436 B1, механізм ефекту зниження проблем, пов'язаних із зменшенням/виснаженням андрогену, полягає в поповненні (DHT). Виснаження андрогену може знизити сексуальну мотивацію. Однак зниження сексуальної мотивації часто не викликане аномальними концентраціями андрогену.

Для лікування статевих розладів у чоловіків і/або жінок був запропонований і застосовувався цілий ряд різних видів терапії, більш або менш успішних. Наприклад, в WO 2005/107810 описане застосування тестостерону і інгібітору фосфодіестерази 5 типу (PDE5), причому ці компоненти повинні вивільнятися в певному порядку і у встановлені часові рамки з урахуванням статевої активності. Хоча ця терапія дала багатообіцяючі результати, використані часові рамки розглядаються як небажано довгі в контексті передчасної статевої активності. Більше того, терапія, описана в WO 2005/107810, є досить складною, оскільки, в залежності від композиції активних інгредієнтів, активні інгредієнти повинні вводитися в певному порядку і/або у встановлені часові рамки. Для індивідів, не дуже акуратних при прийомі належних активних інгредієнтів в потрібні часові точки, мета лікування статевої дисфункції може бути не досягнута або досягнута лише частково.

У даному винаході розкривається, що прийом 3-альфа-андростендіолу спричиняє підвищення сексуальної мотивації і підвищення уваги до сексуальних сигналів у чоловіків з MSD і жінок з FSD. Це підвищення мотивації, що залежить від прийому 3-альфа-андростендіолу і уваги незалежні від попередніх фізіологічних концентрацій андрогену; призначення 3-альфа-андростендіолу буде підвищувати сексуальну мотивацію і увагу до сексуальних сигналів у чоловіків і жінок як з нормальним (тобто, фізіологічним), так і субфізіологічним рівнями андрогену в рівній мірі.

Далі в даному винаході розкривається, що часові рамки між поглинанням активних інгредієнтів і сексуальною активністю можуть бути зменшені при використанні 3-альфа-андростендіолу (в порівнянні з тестостероном при під'язичному прийомі) і інгібітором PDE5. Більше того, в одному з варіантів здійснення винаходу активні інгредієнти можна приймати в один і той же час, таким чином, знижуючи ризик забути прийняти один з інгредієнтів вчасно або не прийняти зовсім. Отримані результати порівнянні з результатами, отриманими при використанні сполук, описаних в WO 2005/107810. Можна вважати це дивним, оскільки 3-альфа-андростендіол являє собою набагато більш слабкий андроген в порівнянні з тестостероном, а також тому, що 3-альфа-андростендіол приблизно надає вплив на інший рецептор, GABAA рецептор [2] (знову в порівнянні з тестостероном). Іншою перевагою 3-альфа-андростендіолу

перед тестостероном є більш слабкі побічні ефекти на маскулінізацію і знижений ризик розвитку раку, оскільки тестостерон не приймається і, отже, не може бути відновлений до естрадіолу.

У першому варіанті здійснення винахід передбачає застосування 3-альфа-андростендіолу для отримання лікарських засобів для лікування статевої дисфункції. Термін статев

5 дисфункція стосується статевої дисфункції у чоловіків і/або жінок.

3-Альфа-андростендіол також відомий як 5 α -андростан-3 α ,17 β -діол і являє собою один з метаболітів тестостерону. Тестостерон може бути перетворений в 5 α -дигідротестостерон (DHT) ферментами 5 α -редуктазами. Потім DHT далі перетворюється в 3-альфа-андростендіол за допомогою ферменту 3 α -гідроксистероїддегідрогенази (також відомого як 3-оксидоредуктаза і 3 α -гідроксистероїдоксидоредуктаза, тут і далі в даному описі 3 α -HSD редуктаза). Перетворення тестостерону в DHT є однонаправленим; перетворення DHT в 3-альфа-андростендіол є двонаправленим: 3 α -HSD оксидази також можуть перетворювати 3-альфа-андростендіол в DHT. Рівновага 3 α -HSD редуктаза/оксидаза, як виявилось, є саморегульованою за рахунок циркулюючих стероїдних гормонів, таких як тестостерон, DHT і 3-альфа-андростендіол, а також естрогену, гормону росту і зумовлених стресом глюкокортикоїдів [3]. У людини існують три ізоформи 3 α -HSD редуктази, дві з яких також знайдені в мозку (h3 α -HSD2 і 3, також відомі як AKR 1C2 і AKR 1C3).

Згідно з даним винаходом рівень вільного 3-альфа-андростендіолу на піку рівня в плазмі, переважно, повинен скласти не менш ніж в 10-100 разів і, переважно, в 5-100 разів більше нормальних сироваткових рівнів [4] (тобто 0,6-6 і, переважно, 0,3-6 нг/л для жінок і 2,2-22 і, переважно, 1,1-22 нг/л, для чоловіків), що звичайно відбувається через 1-60 хвилин після прийому 3-альфа-андростендіолу.

3-Альфа-андростендіол, переважно, наданий у вигляді такої композиції, за допомогою якої досягається різке і швидке збільшення 3-альфа-андростендіолу в кровотоці пацієнта, якому він був введений. Отже, винахід передбачає таке застосування, коли 3-альфа-андростендіол представлений в формі композиції, що вводиться під'язично, такої як під'язична композиція, що містить як носій циклодекстрини. Іншими прикладами відповідних шляхів введення є булакальний (защичний) або інтраназальний, які також можна здійснювати при використанні композиції на основі циклодекстринів або інших звичайних ексципієнтів, розчинників і тому подібне. Типовий приклад композиції дається для гідроксипропіл-бета циклодекстрину, але фахівцям в даній галузі відомі інші бета циклодекстрини і інші звичайні ексципієнти, розчинники і тому подібне для складання лікарської форми, що містить 3-альфа-андростендіол, з якої 3-альфа-андростендіол по суті весь вивільняється за один короткочасний сплеск вивільнення. Вказаний сплеск звичайно буде проходити в короткий період часу (наприклад, за 60-120 секунд, більш переважно, в межах 60 секунд) після введення, викликаючи піковий рівень 3-альфа-андростендіолу в крові приблизно через 1-60 хвилин і продовжуючись щонайменше 180 хвилин з часу прийому.

3-Альфа-андростендіол в кровотоку зв'язується SHBG (глобуліном, зв'язуючим стероїдні гормони) і альбуміном. Важливо, як встановлено в даному винаході, що на піковому рівні в плазмі 3-альфа-андростендіол присутній і циркулює у вигляді вільного 3-альфа-андростендіолу, тобто фракції, не пов'язаної з альбуміном і SHBG. Отже, доза 3-альфа-андростендіолу, що надається, повинна бути досить високою, щоб сталося насичення альбуміну і SHBG (тобто концентрація 3-альфа-андростендіолу повинна бути досить високою, щоб перекрити повне зв'язування 3-альфа-андростендіолу SHBG або альбуміном), або повинен бути розроблений інший шлях, щоб уникнути зв'язування з альбуміном або SHBG, такий як використання речовини, конкуруючої з 3-альфа-андростендіолом за сайт зв'язування на SHBG.

У протилежність іншим способам лікування статевої дисфункції на основі 3-альфа-андростендіолу, застосування (і способ), описане в даному тексті, має на меті тимчасове підвищення рівня 3-альфа-андростендіолу у пацієнта. Інші способи направлені на відновлення/повернення/компенсацію рівня 3-альфа-андростендіолу (або його метаболітів, таких як DHT) до нормального (тобто фізіологічного) рівня, що виявляється у нормального суб'єкта. У переважному варіанті здійснення 3-альфа-андростендіол використовують таким чином, що досягається короткочасний (декілька годин) надфізіологічний пік рівня 3-альфа-андростендіолу в кровотоці пацієнта, якому він введений. Після цього рівень повертається до базового (тобто рівня до введення).

В іншому варіанті здійснення винахід передбачає застосування 3-альфа-андростендіолу і інгібітора фосфодіестерази 5 типу (PDE5) для отримання лікарського засобу для лікування статевої дисфункції. Термін статев

дисфункція стосується статевої дисфункції у чоловіків і/або жінок.

Як описано вище, однією з проблем, пов'язаних з сучасними методами лікування, залишається довготривала затримка між прийомом активних інгредієнтів і статевою активністю. У варіантах здійснення даного винаходу з використанням 3-альфа-андростендіолу часова затримка скорочена приблизно від 4 годин до приблизно 1 години. Це приводить до зменшення

5 приблизно на 3 години. Доступна множина інгібіторів PDE5. Прикладом інгібітора PDE5 є варденафіл HCl, який розроблений хімічно як піперазин, 1-[[3-(1,4-дигідро-5-метил-4-оксо-7-пропілімідазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-іл)-4-етоксифеніл]сульфоніл]-4-етил-, моногідрохлорид. У доповнення до активного інгредієнту, варденафілу HCl, кожна таблетка містить мікрокристалічну целюлозу, кросповідон, колоїдний діоксид кремнію, стеарат магнію,

10 гіпромелозу, поліетиленгліколь, діоксид титану, жовтий оксид заліза і червоний оксид заліза. Як інший приклад приведений силденафілу цитрат, який розроблений хімічно як цитрат 1-[[3-(6,7-дигідро-1-метил-7-оксо-3-пропіл-1H-піразоло[4,3-d] піримідин-5-іл)-4-етоксифеніл] метилпіперазину. У доповнення до активного інгредієнту, силденафілу цитрату, кожна таблетка містить наступні інгредієнти: мікрокристалічну целюлозу, безводний дикальційортофосфат,

15 кроскармелозу натрію, стеарат магнію, гідроксипропілметилцелюлозу, діоксид титану, лактозу, триацетин і алюмінієвий лак FD & 3 Blue №2. Як інший приклад приведений тадалафіл, який розроблений хімічно 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,-). У доповнення до активного інгредієнту, тадалафілу, кожна таблетка містить наступні інгредієнти: кроскармелозу натрію,

20 гідроксипропілцелюлозу, гіпромелозу, оксид заліза, моногідрат лактози, стеарат магнію, мікрокристалічну целюлозу, лаурилсульфат натрію, тальк, діоксид титану і триацетин.

Число інгібіторів PDE5 все ще розширюється, і іншими необмежувальними прикладами є: E-4021, E-8010, E-4010, AWD-12-217 (запрінаст), 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 їх піки впливів (тобто їх активність) хоча б частково перекриваються/співпадають і, переважно, повністю перекриваються. У відношенні тестостерону і 3-альфа-андростендіолу пік впливу означає максимальне підвищення уваги до

30 еротичних стимулів і сексуальної мотивації. Для інгібітора PDE5 піковим впливом є максимальне підвищення активності NANC (неадренергічного, нехолінергічного) шляху автономної нервової системи. Ця мета може бути досягнута декількома шляхами. Приведений один необмежувальний приклад.

У переважному варіанті здійснення вказаний 3-альфа-андростендіол і вказаний інгібітор

35 PDE5 вивільняються по суті одночасно. Термін "по суті одночасно" потрібно розуміти як вказуючий на те, що переважно 3-альфа-андростендіол і інгібітор PDE5 досягають своїх пікових рівнів в сироватці пацієнта в межах 30 хвилин один за одним, переважно, 25-30 хвилин, більш переважно, 20-25 хвилин, ще більш переважно, 15-20 або 10-15 хвилин і, найбільш переважно, дві сполуки вивільняються у пацієнта в межах від 0 до 10 хвилин одна за одною.

Як вказано вище, для оптимального ефекту 3-альфа-андростендіолу і інгібітора PDE5 потрібний збіг пікових впливів обох сполук. Однак навіть якщо пікові впливи перекриваються лише частково, це, проте, приводить до необхідного результату (наприклад, при лікуванні FSD). Для ефекту 3-альфа-андростендіолу існує запізнення приблизно на 1-60 хвилин (а пероральне введення 3-альфа-андростендіолу може навіть збільшити цей час), і ефект від 3-альфа-

45 андростендіолу триває приблизно протягом 3 годин. Інгібітори PDE5, такі як варденафіл і силденафіл, звичайно досягають пікової концентрації в плазмі (яка повинна складати не менше 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 вплив також має місце. При вивільненні 3-альфа-андростендіолу і інгібітора PDE5 по суті одночасно їх впливи хоча б частково співпадають. Для

50 фахівця в даній галузі очевидно, що 3-альфа-андростендіол і інгібітор PDE5 можуть бути складені в лікарську форму так, щоб їх вивільнення було уповільненим. Наприклад, активні інгредієнти забезпечені або оточені оболонкою, яка розчиняється через 2 години. У такому випадку, активні інгредієнти треба приймати за 2-3 години до статевої активності. Інші варіанти легко здійсненні фахівцем в даній галузі і входять в об'єм даного винаходу.

У даному описі посилення на статеву дисфункцію включає статеву дисфункцію у чоловіків і/або жінок. Посилення на статеву дисфункцію у чоловіків включає загальмоване сексуальне бажання (ISD), еректильну дисфункцію (ED) і передчасну еякуляцію (PE). Посилення на статеву дисфункцію у жінок включає гіпоактивний розлад статевого потяга (HSDD), розлад жіночого статевого збудження (FSAD) і жіночий оргазмічний розлад (FOD).

Для даного винаходу шляхи введення вибираються такими, які є найменш інвазивними (наприклад, пероральний, букальний або інтраназальний). На мотивацію до сексуальної поведінки не повинні негативно впливати інвазивні способи введення.

Застосування, як описано в даному документі, може бути сформульоване альтернативно як:
 5 3-альфа-андростендіол і інгібітор PDE5 для застосування в способі лікування статевої дисфункції.

У переважному варіанті здійснення винахід передбачає застосування 3-альфа-андростендіолу і інгібітора фосфодіестерази 5 типу (PDE5) для отримання лікарського засобу для лікування статевої дисфункції у жінок. В іншому переважному варіанті здійснення вказана
 10 статевая дисфункція у жінок являє собою розлад жіночого статевих збудження (FSAD) і/або гіпоактивний розлад статевих потяга (HSDD) і/або жіночий оргазмічний розлад (FOD).

В іншому переважному варіанті здійснення вказана статевая дисфункція є статевою дисфункцією у чоловіків.

Винахід також передбачає фармацевтичну композицію, що містить 3-альфа-андростендіол.
 15 3-Альфа-андростендіол переважно представлений в формі композиції для під'язичного прийому, наприклад, композиції для під'язичного прийому, що містить як носій циклодекстрини. Іншими прикладами відповідних шляхів введення є букальний (защичний) або інтраназальний, які також можна здійснювати при використанні композиції на основі циклодекстринів або інших звичайних ексципієнтів, розчинників і тому подібне. У переважному варіанті здійснення
 20 фармацевтичний препарат розроблений для під'язичного введення і, ще більш переважно, вказана композиція містить такі циклодекстрини, як гідроксипропіл-бетациклодекстрин. Типовий необмежувальний приклад отриманого препарату 3-альфа-андростендіолу (для 0,1-0,5 мг 3-альфа-андростендіолу) складається з 0,1-0,5 мг 3-альфа-андростендіолу, 5 мг гідроксипропіл-бетациклодекстринів (носій), 5 мг етанолу і 5 мл води, але кожна з кількостей цих речовин може
 25 бути більшою або меншою. В іншому варіанті здійснення винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить 3-альфа-андростендіол і інгібітор PDE5. Фармацевтична композиція, що містить інгібітор PDE5, переважно містить, щонайменше, 25 мг силденафілу (або 5 мг варденафілу, або 5 мг тадалафілу) і не більш ніж 100 мг силденафілу (або 20 мг варденафілу, або 20 мг тадалафілу) або порівнянні дози інших інгібіторів PDE5. Ці дози можуть змінюватися в
 30 залежності від ваги пацієнта і, переважно, визначаються лікуючим лікарем.

У переважному варіанті здійснення винахід передбачає фармацевтичну композицію, що містить 3-альфа-андростендіол і інгібітор PDE5, де вказана композиція призначена для вивільнення вказаного 3-альфа-андростендіолу і вказаного інгібітора PDE5 по суті одночасно. Фармацевтична композиція може бути розроблена таким чином, що 3-альфа-андростендіол і
 35 інгібітор PDE5 вивільняються (безпосередньо) після введення, або таким чином, що 3-альфа-андростендіол і інгібітор PDE5 вивільняються після певного часу (наприклад, 2 години). Це залежить від використовуваної лікарської форми двох інгредієнтів.

Активні інгредієнти (наприклад, 3-альфа-андростендіол і інгібітор aPDE5) можуть бути представлені в будь-якій відповідній формі, такий як таблетки, капсули, аерозолі, гелі, таблетки, покриті оболонкою, розчини або суспензії, і можуть містити розчинники і/або ексципієнти і/або зв'язуючі речовини і/або розпушувачі і/або лубриканти і/або забарвлюючі речовини. Також
 40 можна застосовувати різні види вивільнення, такі як безпосереднє вивільнення або уповільнене вивільнення.

Оскільки ефекти різних активних інгредієнтів повинні хоча б частково співпадати і, переважно, співпадати повністю, винахід також, переважно, передбачає інструкції по введенню. У зв'язку з цим, винахід також передбачає набір компонентів, що включає, щонайменше, одну
 45 фармацевтичну композицію, що містить 3-альфа-андростендіол, і, щонайменше, одну фармацевтичну композицію, що містить інгібітор PDE5, де вказаний набір додатково містить інструкції відносно введення вказаних композицій.

Винахід також передбачає набір компонентів, що містить фармацевтичну композицію, як описано в даному документі, тобто фармацевтичну композицію, що містить 3-альфа-андростендіол і інгібітор PDE5.

З метою додаткового підвищення ефективності набору компонентів згідно з винаходом, вказаний набір може, крім того, містити засоби когнітивного впливу і стимуляції. Подібна
 55 інформація може бути присутньою на будь-якому носії даних (папір, CD, DVD), пасивному або інтерактивному, або може являти собою посилення на веб-сайт, який, щонайменше частково, розроблений з метою вказаної когнітивної стимуляції. Іноді переважно надавати вказану пізнавальну стимулюючу інформацію підсвідомо, наприклад, сублімінально.

Описані в даному документі комбінації активних інгредієнтів, крім того, можуть бути доповнені іншими відповідними інгредієнтами.
 60

Винахід, крім того, передбачає спосіб лікування чоловіків і жінок, страждаючих від статевої дисфункції, шляхом забезпечення вказаних чоловіків або жінок ефективною кількістю комбінації 3-альфа-андростендіолу і інгібітора PDE5.

Винахід буде пояснений більш детально наступними необмежувальними прикладами.

5 Експериментальна частина

Експеримент 1: 3-альфа-андростендіол і силденафіл при FSD

Ефективність спільного введення 3-альфа-андростендіолу і інгібітора PDE5 - силденафілу - на VPA (пульсова амплітуда піхви) у відповідь на еротичні епізоди фільму у жінок з FSD.

10 У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні з контролем по плацебо і перехресним дизайном група з 16 жінок з жіночою статевою дисфункцією (FSD) отримує

1. 3-альфа-андростендіол (0,1 мг) і силденафіл (10 мг)

2. тільки 3-альфа-андростендіол (0,1 мг)

3. плацебо

в 3 окремих дня експерименту.

15 Пульсова амплітуда піхви вимірюється у відповідь на нейтральні і еротичні епізоди фільму, відразу після введення лікарського засобу і через 1 годину після введення лікарського засобу. Три експериментальних дні розділені (щонайменше) триденним проміжком. При всіх введеннях лікарського засобу пацієнти отримують одну капсулу, що містить або силденафіл, або плацебо, і одну рідку композицію з 3-альфа-андростендіолом або плацебо. І капсулу, і рідку композицію

20 приймають в один і той же час, за годину перед експериментом. Ефект під'язичного прийому 3-альфа-андростендіолу буде перекриватися високими сироватковими концентраціями силденафілу (Tmax силденафілу 30-120 хв.; T1/2=3,5 години) завдяки схожості їх затримок у часі (0-1 година).

25 Під час експериментального сеансу пацієнти повинні вводити вагінальний зонд в формі тампона (фотоплетизмограф) з метою вимірювання VPA. Потім пацієнти переглянуть 10-хвилинний фрагмент нейтрального змісту, з подальшим 5-хвилинним еротичним фрагментом фільму. Після цих вимірювань початкового рівня пацієнти отримують одну з чотирьох комбінацій лікарського засобу, як описано вище. Після прийому лікарського засобу показується інший ряд з нейтрального (5 хвилин) і еротичного (5 хвилин) фрагментів фільму. Потім вагінальний зонд

30 витягують. Через 4 години будуть проводитися наступні вимірювання VPA у відповідь на нейтральний (5 хвилин) і еротичний (5 хвилин) фрагменти фільму. Протягом всіх експериментальних днів відстежуються кров'яний тиск (в положенні лежачи на спині і стоячи), частота пульсу, частота дихальних рухів і температура тіла.

35 Експерименту передуює відбір під час відвідувань. У цьому відборі проводять співбесіду з пацієнтами і обстеження представником департаменту гінекології Flevo Hospital, Almere, з метою діагностики FSD і визначення придатності для участі в дослідженні. Пацієнтів просять заповнити анкету для визначення сексуального функціонального індексу жінки (FSFI). Пацієнтів піддають відбору з метою виключення випадків вагітності або грудного годування, вагінальних інфекцій, серйозних операцій на піхві і/або зовнішніх статевих органах, прихованих серйозних

40 гінекологічних захворювань або нез'ясованих гінекологічних скарг. Вимірюють вагу, ріст, кров'яний тиск (в положенні лежачи на спині і стоячи). На предмет наявності значних відхилень аналізують стан серцево-судинної системи і перевіряють ЕКГ. Пацієнти з історією ендокринологічних, неврологічних або психіатричних захворювань і/або лікування таких. Проводять стандартний гематологічний аналіз і хімічний аналіз крові. Учасники не повинні

45 приймати алкоголь або психотропні лікарські засоби увечері напередодні і в день експерименту. У період менструації пацієнтів не тестують.

Експеримент 2: 3-альфа-андростендіол і силденафіл при MSD

Ефективність спільного введення 3-альфа-андростендіолу і інгібітора PDE5 – силденафілу - на статеву функцію чоловіків у відповідь на еротичні епізоди фільму у чоловіків з MSD.

50 У рандомізованому подвійному сліпому дослідженні з контролем по плацебо і перехресним дизайном група з 16 чоловіків з чоловічою статевою дисфункцією (MSD) отримують

1. 3-альфа-андростендіол (0,5 мг) і силденафіл (10 мг)

2. тільки 3-альфа-андростендіол (0,5 мг)

3. плацебо

55 в 3 окремих дня експерименту.

Вимірюють набухання і жорсткість статевого члена у відповідь на аудіовізуальну стимуляцію шляхом показу нейтрального і еротичного фільмів (VSTR), відразу після введення лікарського засобу і через 1 годину після введення лікарського засобу, за чим безпосередньо йде вимірювання часу затримки еякуляції при вібротактильній стимуляції (VTS-ELT) і

60 постеякуляторного еректильного рефрактерного періоду. Три експериментальних дні розділені

(щонайменше) триденним проміжком. При всіх введеннях лікарського засобу пацієнти отримують одну капсулу, що містить або силденафіл, або плацебо, і одну рідку композицію з 3-альфа-андростендіолом або плацебо. І капсулу, і рідку композицію приймають в один і той же час, за годину перед експериментом. Ефект під'язичного прийому 3-альфа-андростендіолу буде

перекриватися високими сироватковими концентраціями силденафілу (T_{max} силденафілу 30-120 хв.; $T_{1/2}=3,5$ години) завдяки схожості їх затримок у часі (0-1 година).

Експерименту передують відбір під час відвідувань. У цьому відборі проводять співбесіду з пацієнтами і обстеження представником департаменту гінекології Flevo Hospital, Almere, з метою діагностики MSD і визначення придатності для участі в дослідженні. Пацієнтів просять заповнити анкету для визначення міжнародного індексу еректильної функції (IIEF). Вимірюють вагу, ріст, кров'яний тиск (в положенні лежачи на спині і стоячи). На предмет наявності значних відхилень аналізують стан серцево-судинної системи і перевіряють ЕКГ. Учасники не повинні приймати алкоголь або психотропні лікарські засоби увечері напередодні і в день експерименту.

Експеримент 3: Тваринна модель FSD

Вплив спільного введення 3-альфа-андростендіолу і інгібітора PDE5 на жіночу статеву функцію.

Буде досліджена дія введення 3-альфа-андростендіолу і силденафілу на жіночу статеву поведінку у щурів. Більш конкретно, протягом періоду трьох годин після ін'єкції і підсаджування сексуально активного самця щура у самиць щурів оцінюють процептивну поведінку ("залицання", час соціальної взаємодії, обнюхування) і рецетивну поведінку (лордоз).

Експеримент проводять як рандомізоване сліпе дослідження з контролем по плацебо і перехресним дизайном на групі із 32 здорових, дорослих сексуально активних самиць щурів. Самиці і самці щурів повинні утримуватися роздільно протягом двох тижнів до (першого) дня експерименту. Всі лікарські засоби і плацебо потрібно вводити шляхом єдиної внутрішньочеревинної ін'єкції. Дози лікарського засобу визначають згідно з літературними даними. Окремих щурів піддають не більш ніж двом процедурам, розділеним у часі на один тиждень.

Експеримент 4. Тваринна модель MSD

Вплив спільного введення 3-альфа-андростендіолу і інгібітора PDE5 на чоловічу статеву функцію.

Буде досліджена дія введення 3-альфа-андростендіолу і силденафілу на чоловічу статеву поведінку у щурів. Більш конкретно, протягом періоду трьох годин після ін'єкції і підсаджування сексуально активної самиці щура у самців щурів оцінюють латентність садки, частоту садки, латентність інтромісії, частоту інтромісії, латентність еякуляції і постеякуляторний інтервал самців щурів.

Експеримент проводять як рандомізоване сліпе дослідження з контролем по плацебо і перехресним дизайном на групі із 32 здорових, дорослих сексуально активних самців щурів. Самиці і самці щурів повинні утримуватися роздільно протягом двох тижнів до (першого) дня експерименту. Всі лікарські засоби і плацебо потрібно вводити шляхом єдиної внутрішньочеревинної ін'єкції. Дози лікарського засобу визначають згідно з літературними даними. Окремих щурів піддають не більш ніж двом процедурам, рознесеним у часі на один тиждень.

Список цитованої літератури

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. Reddy, D.S., et al., A high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry assay of the androgenic neurosteroid 3alpha-androstanediol (5alpha-androstane-3alpha, 17beta-diol) in plasma. *Steroids*, 2005. 70(13): p. 879-85.

3. Jin, Y. and T.M. Penning, Steroid 5alpha-reductases and 3alpha-hydroxysteroid dehydrogenases: key enzymes in androgen metabolism. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2001. 15(1): p. 79-94.

4. 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 3-альфа-андростандіолу і інгібітора фосфодіестерази 5 типу (PDE5) для виготовлення лікарського засобу для лікування статевої дисфункції за необхідності, де вказаний 3-альфа-андростандіол і вказаний інгібітор PDE5 вивільняються по суті одночасно, таким

- чином, що піки впливів 3-альфа-андростандіолу та інгібітора фосфодіестерази 5 типу (PDE5) щонайменше частково співпадають.
2. Застосування за п. 1, де 3-альфа-андростандіол і інгібітор PDE5 вивільняються приблизно за 1 годину до статевої активності.
- 5 3. Застосування за п. 1 або 2, де вказана статевая дисфункція являє собою статеву дисфункцію у чоловіків.
4. Застосування за п. 1 або 2, де вказана статевая дисфункція являє собою статеву дисфункцію у жінок.
- 10 5. Фармацевтична композиція для лікування статевої дисфункції за необхідності, що містить 3-альфа-андростандіол та інгібітор PDE5, де вказана композиція розроблена таким чином, що вивільнення вказаного 3-альфа-андростандіолу і вказаного інгібітора PDE5 відбувається по-суті одночасно, таким чином, що піки впливів 3-альфа-андростандіолу та інгібітора фосфодіестерази 5 типу (PDE5) щонайменше частково співпадають.
- 15 6. Набір компонентів для лікування статевої дисфункції за необхідності, який включає щонайменше одну фармацевтичну композицію, що містить 3-альфа-андростандіол, і щонайменше одну композицію, що містить інгібітор PDE5, де вказаний набір додатково містить інструкції відносно прийому вказаних композицій по суті одночасно, таким чином, що піки впливів 3-альфа-андростандіолу та інгібітора PDE5 щонайменше частково співпадають.

Комп'ютерна верстка М. Ломалова

Державна служба інтелектуальної власності України, вул. Урицького, 45, м. Київ, МСП, 03680, Україна

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