

Даний винахід стосується чоловічої і/або жіночої сексуальної дисфункції. Конкретно, даний винахід стосується застосування по потребі 3-альфа-андростандіолу, переважно в поєднанні з агоністом 5-HT1A. Вказаний 3-альфа-андростандіол і вказаний агоніст 5-HT1a, в переважному варіанті, далі можуть бути об'єднані з інгібітором фосфодіестерази типу 5 (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 precox) і аноргазмію. ЕД успішно піддається лікуванню з використанням інгібіторів ФДЕ5, таких як силденафіл, варденафіл і тадалафіл. Успішне лікування ПЕ, що застосовується в даний 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. Тоді як для успішного лікування ISD в даний час відсутні відповідні препарати.

Жіноча сексуальна дисфункція (ЖСД) стосується різних відхилень або порушень в сексуальній функції, що призводять до втрати інтересу до сексуальної активності, повторюваної нездатності досягати або підтримувати сексуальне збудження, нездатності досягнути оргазм 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 використовувати як робочі визначення, і саме вони відповідають лексику, 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 призводить до розвитку інших, але в багатьох випадках це практично неможливо.

3-альфа-андростандіол описаний в US 6242436 B1, як альтернатива замісної терапії андрогенами і для розв'язання проблем, пов'язаних зі зниженням/виснаженням рівня андрогенів у людини. Метою такого заміщення є заповнення субфізіологічних сироваткових концентрацій дигідротестостерону (ДГТ) шляхом введення 3-альфа-андростандіолу. Крім того, механізм ефекту з послаблення проблем, пов'язаних зі зниженням/виснаженням рівня андрогенів, пов'язаний із заповненням ДГТ, згідно з патентом US 6242436 B1. Виснаження за андрогенами може знижувати сексуальну мотивацію. Однак, знижена сексуальна мотивація часто не викликається аномальними концентраціями андрогену.

Для лікування чоловічого і/або жіночого сексуального розладу (або дисфункції) була запропонована і використовувалася множина різних підходів, які мали більший або менший успіх. У WO 2005/107810 описується застосування тестостерону і інгібітора фосфодіестерази типу 5 (ФДЕ5) таким чином, що вказані компоненти повинні вивільнюватися в визначеному порядку і в визначеному часовому режимі застосовно до сексуальної активності. Хоча такий підхід до лікування дає результати, що подають надію, передбачувані терміни введення розглядаються як небажано довгі в контексті очікуваної сексуальної активності. Крім того, лікування, описане в WO 2005/107810, являє собою в деякій мірі ускладнений підхід, що визначається композицією активних інгредієнтів, де вказані активні інгредієнти повинні вводитися в визначеному порядку і/або з визначеними часовими інтервалами. У випадку людей, які не дуже пунктуальні і не можуть точно дотримуватися порядку прийому активних інгредієнтів в потрібний час, поставлена мета лікування сексуальної дисфункції може бути або не досягнута, або досягнута лише частково.

Даний винахід стосується введення 3-альфа-андростандіолу, який індукує підвищену сексуальну мотивацію і підвищену увагу до сексуальних подразників у чоловіків з ЧСД і у жінок з ЖСД. Вказане, залежне від введення 3-альфа-андростандіолу, посилення мотивації і уваги, є, в свою чергу, незалежним від попередніх концентрацій андрогену; так, введення 3-альфа-андростандіолу буде підвищувати сексуальну мотивацію і увагу до сексуальних подразників у чоловіків і жінок з нормальними (тобто фізіологічними) або субфізіологічними рівнями андрогену. Згідно з даним винаходом, часовий проміжок між прийомом активних інгредієнтів і сексуальною активністю може бути знижений при використанні 3-альфа-андростандіолу (в порівнянні з сублінгвальним прийомом тестостерону). Крім того, в одному з варіантів здійснення даного винаходу, вказані активні інгредієнти можуть вводитися в один час і це мінімізує ризик того, що суб'єкт забуде прийняти один з активних інгредієнтів зовсім не прийме його або не прийме його в потрібний час. Результати, що досягаються, порівнянні з результатами, що одержуються при використанні сполук, описаних в WO 2005/107810. Це є в деякій мірі дивним, оскільки 3-альфа-андростандіол являє собою значно більш слабкий андроген, ніж тестостерон, і також в зв'язку з тим, що, як вважають, 3-альфа-андростандіол надає ефект на інший рецептор, рецептор ГАМК [2] (також, в контексті його порівняння з тестостероном). Іншою перевагою 3-альфа-андростандіолу відносно тестостерону є знижений рівень побічних ефектів з маскулінізації і знижений ризик розвитку раку, оскільки тестостерон не вводиться і, в цьому випадку, не може бути відновлений до естрадіолу.

У першому варіанті, даний винахід стосується застосування 3-альфа-андростандіолу при

виготовленні лікарського засобу для лікування сексуальної дисфункції. У контексті даного опису, термін "сексуальна дисфункція" стосується чоловічої і/або жіночої сексуальної дисфункції.

3-альфа-андростандіол також відомий, як 5α -андростан- 3α , 17β -діол і являє собою один з метаболітів тестостерону. Тестостерон може бути перетворений на 5α -дигідротестостерон (ДГТ) під дією 5α -редуктаз. Далі, ДГТ перетворюється на 3-альфа-андростандіол під дією дегідрогенази 3α -гідроксистероїду (також відомої як 3-оксидоредуктаза і 3α -гідроксистероїд-оксидоредуктаза, 3α -HSD-редуктаза). Вказане перетворення з тестостерону в ДГТ є однонаправленим, перетворення ДГТ в 3-альфа-андростандіол являє собою двонаправлене перетворення: 3α -HSD-оксидази можуть також виконувати перетворення 3-альфа-андростандіолу на ДГТ. Рівновага реакції 3α -HSD-редуктази/оксидази, очевидно, зазнає автоматичної регуляції за рахунок циркулюючих в крові стероїдних гормонів, таких як тестостерон, ДГТ і 3-альфа-андростандіол, а також під дією естрогену, гормону росту і пов'язаних зі стресом глюкокортикоїдів [3]. У людини виявлені як існуючі три вказані ізоформи 3α -HSD-редуктази, дві з яких виявлені в головному мозку ($h3a$ -HSD2 і 3, також відомі як AKR 1C2 і AKR 1C3).

Згідно з даним винаходом, рівень вільного 3-альфа-андростандіолу переважно повинен досягати пікових значень, що перевищують щонайменше в 10-100 разів і переважно в 5-100 разів нормальні сироваткові рівні [4] (тобто становити 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 в типовому випадку відбувається у часовому інтервалі від 1 до 60 хвилин після прийому 3-альфа-андростандіолу.

3-альфа-андростандіол переважно вводять в складі композиції, яка призводить до різкого і швидкого підвищення рівня 3-альфа-андростандіолу в кровотоці у того суб'єкта, якому проводиться таке введення. У зв'язку з цим, даний винахід стосується застосування, де вказаний 3-альфа-андростандіол вводиться у вигляді сублінгвальної композиції, наприклад, сублінгвальної композиції, що включає циклодекстрин як носій. Іншим прикладом придатного способу введення є букально-слизове або інтраназальне введення, яке також може проводитися при використанні циклодекстринової композиції або інших застосовуваних для композиції ексципієнтів, розріджувачів і т.п. Типовим прикладом такої композиції може бути композиція в гідроксипропіл-бета-циклодекстрині, хоча для фахівців в даній галузі відомі також інші бета-циклодекстрини і інші ексципієнти, що зазвичай застосовуються, розріджувачі і т.п., які можуть використовуватися для виготовлення композиції, що включає 3-альфа-андростандіол і які вивільняють по суті весь 3-альфа-андростандіол 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 призводить до підвищення плазмових рівнів 3-альфа-андростандіолу приблизно через 1-60 хвилин і такі рівні тривають щонайменше протягом 180 хвилин після моменту прийому.

3-альфа-андростандіол в кровотоці зв'язується з SHBG (глобулін, що зв'язує стероїдний гормон) і з альбуміном. Важливо вказати, що пік плазмового рівня 3-альфа-андростандіолу, згідно з даним винаходом, присутній і розраховується у вигляді вільного 3-альфа-андростандіолу, як фракція, що не зв'язується з альбуміном і SHBG. Таким чином, доза, що вводиться 3-альфа-андростандіолу повинна бути достатньо високою, з тим, щоб насичувати альбумін і SHBG (тобто концентрація 3-альфа-андростандіолу повинна бути досить високою для того, щоб запобігти повному зв'язуванню 3-альфа-андростандіолу з SHBG або альбуміном) або може бути передбачений інший шлях, що дозволяє уникнути зв'язування з альбуміном або SHBG, такого як застосування конкурентної речовини для сайту зв'язування 3-альфа-андростандіолу на SHBG.

На відміну від інших підходів до лікування сексуальних дисфункцій, заснованих на використанні 3-альфа-андростандіолу, застосування згідно з даним описом (включаючи відповідний спосіб) направлене на тимчасове підвищення рівня 3-альфа-андростандіолу у суб'єкта, що підлягає лікуванню. Інші способи направлені на відновлення/заміщення/компенсація рівня 3-альфа-андростандіолу (або його метаболітів, таких як ДГТ) до нормальних (тобто фізіологічних) значень, характерних для нормального суб'єкта. У переважному варіанті, 3-альфа-андростандіол вводять таким чином, що досягається нетривалий (декілька годин) суперфізіологічний пік 3-альфа-андростандіолу в кровотоці суб'єкта, якому він вводиться.

Згідно з другим варіантом, даний винахід стосується ефективного поєднання 3-альфа-андростандіолу з іншою сполукою, наприклад, даний винахід стосується застосування 3-альфа-андростандіолу і агоніста 5-HT_{1A} при виготовленні лікарського засобу для лікування сексуальної дисфункції у чоловіків і/або жінок. У переважному варіанті, вказаний 3-альфа-андростандіол і вказаний агоніст 5-HT_{1A} вивільняються по суті в один і той самий час.

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.

Як було вказано вище, однією з проблем, асоційованих з лікуванням, що проводиться в даний час, є великий часовий проміжок між прийомом активних інгредієнтів і проявом сексуальної активності. Згідно з варіантами здійснення даного винаходу після прийому 3-альфа-андростандіолу, вказана часова затримка скорочується від приблизно 4 годин до приблизно 1 години. Це призводить до зниження вказаного часового проміжку приблизно на 3 години.

Фахівцям в даній галузі очевидно, що активні інгредієнти переважно вводяться/вивільняються таким чином, що ефекти їх пікових значень (тобто ефекти що визначаються їх активністю), щонайменше частково, перекриваються/співпадають і переважно повністю перекриваються. У тому, що стосується тестостерону і 3-альфа-андростандіолу, ефект піку означає максимальне підвищення уваги до еротичних стимулів і сексуальної мотивації. У тому, що стосується 5-HT1A агоніста, це означає максимальне зняття пригнічених поведінкових реакцій. Ця мета може бути досягнута в межах різних стратегій. У даному винаході описується один необмежувальний приклад.

У переважному варіанті, вказаний 3-альфа-андростандіол і вказаний агоніст 5-HT1A по суті вивільняються в один і той самий час. Термін "по суті в один і той самий час" потрібно розуміти як такий, що означає, що переважно 3-альфа-андростандіол і агоніст 5-HT1A досягають своїх пікових значень в сироватці у суб'єкта, що приймає їх, протягом 30 хвилин відносно один одного, протягом 25-30 хвилин, більш переважно, 20-25 хвилин, ще більш переважно, 15-20 або 10-15 хвилин, і найбільш переважно, обидві сполуки вивільняються у суб'єкта протягом 0-10 хвилин одна відносно одної.

Як вказувалося вище, для досягнення оптимального ефекту 3-альфа-андростандіолу і агоніста 5-HT1A, бажано, щоб співпадали ефекти піків обох сполук. Однак, навіть якщо пікові ефекти лише частково перекриваються, це також призведе до бажаного результату (наприклад, у випадку лікування ЖСД). Є часовий проміжок до початку дії 3-альфа-андростандіолу, що становить приблизно 1-60 хвилин (при пероральному прийомі 3-альфа-андростандіолу цей проміжок може бути ще більшим), і ефект 3-альфа-андростандіолу триває приблизно 3 години. Різні агоністи 5-HT1A досягають своїх пікових концентрацій в плазмі в різні часові точки, але для фахівця в даній галузі повинно бути очевидно, що якщо введення 3-альфа-андростандіолу і агоніста рецептора 5-HT1A проводиться таким чином, що пікові концентрації обох речовин будуть співпадати, то час введення може розрізнятися між відповідними значеннями для 3-альфа-андростандіолу і для іншого агоніста рецептора 5-HT1A. Внаслідок вивільнення 3-альфа-андростандіолу і агоніста рецептора 5-HT1A по суті в один і той самий час, їх ефекти будуть, щонайменше частково, співпадати. Для фахівця в даній галузі очевидно, що 3-альфа-андростандіол і агоніст 5-HT1A 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 можуть прийматися за 2-3 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.

У межах ще одного варіанта, даний винахід стосується застосування 3-альфа-андростандіолу, агоніста 5-HT1A і інгібітора фосфодієстерази типу 5 (ФДЕ5) при виготовленні лікарського засобу для лікування сексуальної дисфункції.

Доступна множина інгібіторів ФДЕ5. Одним з прикладів ФДЕ5 є варденафіл-НСІ, який хімічно відомий як піперазин, моногідроклорид 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-НСІ, 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-1Нпіразоло[4,3-d]піримідин-5-іл)-4-етоксибеніл]сульфоніл]-4-метилпіперазину. Крім активного інгредієнта, цитрату силденафілу, кожна таблетка містить наступні інгредієнти: мікрокристалічну целюлозу, безводний двоосновний фосфат кальцію, натрій-кроскармелозу, стеарат магнію, гідроксипропілметилцелюлозу, діоксид титану, лактозу, триацетин і синій барвник FD & C 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, гіпромелозу, оксид заліза, моногідрат лактози, стеарат магнію, мікрокристалічну целюлозу, лаурилсульфат натрію, тальк, діоксид титану і триацетин.

При цьому, кількість 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,

перекривається/співпадає і переважно повністю перекривається. У тому, що стосується тестостерону і 3-альфа-андростандіолу, ефект піка означає максимальне підвищення уваги до еротичних символів і до сексуальної мотивації. Застосовно до інгібітора ФДЕ5, ефект піка полягає в максимальному підвищенні активності NANC шляху (неадренергічний нехолінергічний шлях) в автономній нервовій системі, а застосовно до агоністу 5-HT1A, це означає максимальне зняття пригнічених поведінкових реакцій. Дана мета може бути досягнута в межах різних стратегій. Нижче наводиться один необмежувальний приклад такої стратегії.

У переважному варіанті, даний винахід стосується застосування 3-альфа-андростандіолу, агоніста 5-HT1A і інгібітора ФДЕ5 при виготовленні лікарського засобу для лікування сексуальної дисфункції, де вказаний 3-альфа-андростандіол, вказаний агоніст 5-HT1A і вказаний інгібітор ФДЕ5 вивільняються по суті в один і той самий час.

І знову, очевидно, що ефекти (тобто активність) різних компонентів, щонайменше частково, перекриваються або переважно повністю перекриваються. Це досягається за рахунок вивільнення активних інгредієнтів по суті в один і той самий час. Такий характер вивільнення досягається при використанні різних стратегій. Переважно, активний інгредієнт 3-альфа-андростандіол, агоніст 5-HT1A, а також інгібітор ФДЕ5, виготовляються з утворенням композиції таким чином, що активні інгредієнти вивільняються безпосередньо в момент введення. У такому випадку, все активні інгредієнти можуть вводитися/прийматися в один час. У межах ще одного прикладу, 3-альфа-андростандіол, агоніст 5-HT1A, а також інгібітор ФДЕ5 виготовляються таким чином, що активні інгредієнти вивільняються приблизно через 1 годину. У цьому випадку, активні інгредієнти вводяться приблизно за 1-2 години до сексуальної активності. Однак, для фахівців в даній галузі очевидно, що можливі різні варіації в механізмі введення, залежно від композиції, що використовується, активних інгредієнтів.

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 оргазмовий розлад (FOD).

Варіанти даного винаходу, що стосуються агоністу 5-HT1A, переважно використовуються для лікування жіночої сексуальної дисфункції, тобто для підвищення сексуального збудження у суб'єктів (у випадку жіночого розладу сексуального збудження) і є особливо ефективним у жінок, що страждають від розладу жіночого сексуального збудження, за рахунок зняття в головному мозку інгібування сексуальної поведінки.

В іншому варіанті здійснення даного винаходу, вибрані способи введення, включаючи такі способи, які є найменш інвазивними (наприклад, пероральний, букально-слизовий або інтраназальний прийом). На мотивацію в сексуальній поведінці не повинні впливати негативний чином інвазивні способи введення.

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

- (i) 3-альфа-андростандіол і агоніст 5-HT1A, що використовуються в межах способу лікування сексуальної дисфункції; або
- (ii) 3-альфа-андростандіол, агоніст 5-HT1A і інгібітор ФДЕ5, що використовуються в способі лікування сексуальної дисфункції.

У переважному варіанті, даний винахід стосується застосування 3-альфа-андростандіолу і агоніста 5-HT1A (і необов'язково також інгібітора ФДЕ5) при виготовленні лікарського засобу для лікування жіночої сексуальної дисфункції. У ще одному переважному варіанті, даний винахід стосується 3-альфа-андростандіолу і агоністу 5-HT1A (і необов'язково також інгібітора ФДЕ5) при одержанні лікарського засобу для лікування чоловічої сексуальної дисфункції.

Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, що включає 3-альфа-андростандіол.

3-альфа-андростандіол переважно представлений в формі сублінгвальної композиції, наприклад, сублінгвальної композиції, що включає циклодекстрини як носій. Іншим прикладом відповідного способу введення є букально-слизове або інтраназальне введення, яке може бути здійснене за допомогою циклодекстринової композиції або композиції з іншими звичайними ексципієнтами, розріджувачами і т.п. В переважному варіанті здійснення даного винаходу, вказаний лікарський засіб призначений для сублінгвального введення, наприклад, вказана композиція включає циклодекстрин, такий як циклопропіл-бета-циклодекстрин. Типовий необмежувальний приклад зразка виготовленого препарату 3-альфа-андростандіолу (з розрахунку на 0,1-0,5 мг 3-альфа-андростандіолу) включає зразок, що складається з 0,1-0,5 мг 3-альфа-андростандіолу, 5 мг гідроксипропіл-бета-циклодекстринів (носій), 5 мг етанолу і 5 мг води, хоча кількості кожного з компонентів можуть бути вище або нижче вказаних.

У ще одному варіанті, даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що включає 3-альфа-андростандіол і агоніст 5-HT1A. Вказана фармацевтична композиція, що включає агоніст 5-HT1A,

може варіювати відносно доз, що вводяться, залежно від типу агоніста, що використовується 5-HT1A. Крім того, вона може варіювати за дозами, залежно від ваги пацієнта, і такі дози переважно визначаються лікуючим лікарем.

У переважному варіанті, даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що включає 3-альфа-андростандіол і агоніст 5-HT1a, де вказана композиція призначена для вивільнення вказаного 3-альфа-андростандіолу і вказаного агоніста 5-HT1A по суті в один і той самий час. Вказана фармацевтична композиція може бути розроблена таким чином, що 3-альфа-андростандіол і агоніст 5-HT1A вивільняються (безпосередньо) при введенні, або таким чином, що 3-альфа-андростандіол і агоніст 5-HT1A вивільняються після деякого часового інтервалу (наприклад, після 2 годин). Цей інтервал залежить від композиції, що використовується, двох інгредієнтів.

У ще одному варіанті, даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що включає 3-альфа-андростандіол, агоніст 5-HT1A і інгібітор ФДЕ5. Вказана фармацевтична композиція, що включає інгібітор ФДЕ5, переважно включає щонайменше 25 мг силденафілу (або 5 мг варденафілу або 5 мг тадалафілу) і максимум 100 мг силденафілу (або 20 мг варденафілу або 20 мг тадалафілу) або порівнянне дозування інших інгібіторів ФДЕ5. Перевагою використання щонайменше трьох різних активних інгредієнтів полягає в тому, що індивідуальні кількості, що використовуються, можуть бути знижені, якщо порівнювати з варіантом лікування, заснованим тільки на двох активних інгредієнтах.

У переважному варіанті, даний винахід стосується фармацевтичної композиції, що включає 3-альфа-андростандіол, агоніст 5-HT1A і інгібітор ФДЕ5, де вказана композиція призначена для вивільнення вказаного 3-альфа-андростандіолу, вказаного агоніста 5-HT1A і вказаного інгібітора ФДЕ5 по суті в один і той самий час. Інгредієнти можуть бути виготовлені з утворенням композиції (наприклад, з метою прямого/швидкого або затриманого вивільнення) таким чином, що активні інгредієнти можуть прийматися в один час, і в зв'язку з цим, така стратегія знижує імовірність того, що активний інгредієнт взагалі не буде вжитий або буде вжитий в невідповідний час.

Вказані активні інгредієнти (наприклад, 3-альфа-андростандіол і/або агоніст 5-HT1A і/або інгібітор ФДЕ5) можуть бути присутніми в будь-якій придатній 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'язувальні 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 затримане вивільнення.

Оскільки ефекти різних активних інгредієнтів повинні, щонайменше частково, співпадати і переважно, повністю співпадати, даний винахід переважно стосується також інструкцій з введення препаратів. У зв'язку з цим, даний винахід також стосується набору з відповідних частин, які включають щонайменше одну фармацевтичну композицію, що включає 3-альфа-андростандіол і щонайменше одну композицію, що 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, що включає 3-альфа-андростандіол щонайменше одну композицію, що включає агоніст 5-HT1A і щонайменше одну композицію, що включає інгібітор ФДЕ5, де вказаний набір також включає інструкції з введення такого роду композицій.

Даний винахід також стосується набору, що складається з частин, які включають фармацевтичну композицію згідно з даним описом, тобто фармацевтичну композицію, що включає 3-альфа-андростандіол і агоніст 5-HT1A і необов'язково інгібітор ФДЕ5.

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 присутня 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 поступала підсвідомо, тобто за порогом свідомості.

Нижче описуються поєднання активних інгредієнтів, які можуть включати також інші придатні 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 3-альфа-андростандіолу і агоніста 5-HT1A (і необов'язково інгібітора ФДЕ5).

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

Експериментальна частина

Експеримент 1. Введення 3-альфа-андростандіолу і флезиноксану при ЖСД

Ефективність впливу об'єднаного введення 3-альфа-андростандіолу і агоніста рецептора 5-HT1A-флезиноксану на АВП (VPA) у відповідь на перегляд фрагмента еротичного фільму у жінок з ЖСД.

У рандомізоване контрольоване дослідження з подвійною сліпою міткою, що включає плацебо, в

перехресному форматі проведення, включили групу з 16 жінок з жіночою сексуальною дисфункцією (ЖСД), які одержували наступні препарати:

1. 3-альфа-андростандіол (0,1 мг) і флезіноксан (1 мг)
2. один 3-альфа-андростандіол (0,1 мг)
3. один флезіноксан (1 мг)
4. плацебо

в 4 окремих експериментальних дня.

Визначають амплітуду вагінального пульсу у відповідь на перегляд фрагментів нейтрального і еротичного фільмів, безпосередньо після введення препарату і через 1 годину після введення препарату. Чотири дні експерименту розділялися (щонайменше) триденним періодом. При введенні всіх препаратів, суб'єкти одержували одну капсулу, що складається або з флезіноксану, або з плацебо, і одну рідку композицію, що включає або 3-альфа-андростандіол, або плацебо. І капсула, і рідка композиція приймалися в один і той самий час за одну годину до тестування. Ефект сублінгвального прийому 3-альфа-андростандіолу і флезіноксану перекривається в зв'язку з аналогічним часовим періодом затримки в їх дії (0-1 година).

Експеримент 2. Введення 3-альфа-андростандіолу, флезіноксану і силденафілу при ЖСД

Ефективність впливу об'єднаного введення 3-альфа-андростандіолу, агоніста рецептора 5-HT_{1A}-флезіноксану і інгібітора ФДЕ5-силденафілу на АВП (VPA), у відповідь на перегляд фрагмента еротичного фільму у жінок з ЖСД.

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

1. 3-альфа-андростандіол (0,1 мг), флезіноксан (1 мг) і силденафіл (10 мг)
2. 3-альфа-андростандіол (0,1 мг) і флезіноксан (1 мг)
3. флезіноксан (1 мг) і силденафіл (10 мг)
4. один 3-альфа-андростандіол (0,1 мг)
5. один флезіноксан (1 мг)
6. плацебо

в 6 окремих експериментальних днів.

Визначають амплітуду вагінального пульсу у відповідь на перегляд фрагментів нейтрального і еротичного фільмів, безпосередньо після введення препарату і через 1 годину після введення препарату. Шість днів експерименту розділялися (щонайменше) триденним періодом. При введенні всіх препаратів, суб'єкти одержували одну капсулу, що складається або з флезіноксану, або з силденафілу або з силденафілу і флезіноксану або з плацебо, і одну рідку композицію, що включає або 3-альфа-андростандіол, або плацебо. І капсула, і рідка композиція приймалися в один і той самий час за одну годину до тестування. Ефект сублінгвального прийому 3-альфа-андростандіолу і флезіноксану перекривається в зв'язку з аналогічним часовим періодом затримки в їх дії (0-1 година) і перекриваються з високими сироватковими концентраціями силденафілу (T_{max} силденафілу 30-120 хв; $T_{1/2}$ =3,5 годин).

У ході експериментальних сеансів, в межах експериментів 1-2, суб'єктам вводять вагінальний зонд у вигляді тампону (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 один з чотирьох лікарських поєднань, що досліджуються, 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 скринінгу. У ході даного візиту пацієнтів інтерв'ює і оглядає фахівець відділу гінекології лікарні Фльово (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 ділянці піхви і/або вульви, не виявлених виражених гінекологічних захворювань або неяснених скарг гінекологічного характеру. Вимірюють вагу, зріст, кров'яний тиск (в положенні на спині і стоячи). Оцінюють також стан серцево-судинної системи і проводять ЕКГ для виявлення виражених аномалій.

Експеримент 3. Введення 3-альфа-андростандіолу і флезіноксану при ЧСД

Ефективність об'єднаного введення 3-альфа-андростандіолу і агоніста рецептора 5-HT_{1A}-флезіноксану на чоловічу сексуальну функцію у відповідь на перегляд еротичного фільму у чоловіків

з ЧСД.

У межах 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. 3-альфа-андростандіол (0,5 мг) і флезиноксан (1 мг)
2. один 3-альфа-андростандіол (0,5 мг)
3. один флезиноксан (1 мг)
4. плацебо

в 4 окремих експериментальних днях.

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 або з флезиноксану, або з плацебо, і одну рідку композицію, що містить або 3-альфа-андростандіол, або плацебо. І капсулу, і рідку композицію приймають в один і той самий час, за одну годину до тестування. Ефект сублінгвального введення 3-альфа-андростандіолу і флезиноксану перекриваються в зв'язку з аналогічною тривалістю лаг-періоду (0-1 година).

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 ввечері за день до експерименту і в день експерименту. Під час менструацій суб'єкти не тестуються.

Експеримент 4. Введення 3-альфа-андростандіолу, флезиноксану і силденафілу при ЧСД

Ефективність об'єднаного введення 3-альфа-андростандіолу, агоніста рецептора 5-HT_{1A}-флезиноксану і інгібітора ФДЕ5 силденафілу на чоловічу сексуальну функцію у відповідь на перегляд еротичного фільму у чоловіків з ЧСД.

У межах 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. 3-альфа-андростандіол (0,5 мг), флезиноксан (1 мг) і силденафіл (10 мг)
2. 3-альфа-андростандіол (0,5 мг) і флезиноксан (1 мг)
3. флезиноксан (1 мг) і силденафіл (10 мг)
4. один 3-альфа-андростандіол (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 або з флезиноксану, або з силденафілу або силденафілу і флезиноксану або плацебо, і одну рідку композицію, що містить або 3-альфа-андростандіол, або плацебо. І капсулу, і рідку композицію приймають в один і той самий час, за одну годину до тестування. Ефект сублінгвального введення 3-альфа-андростандіолу і флезиноксану перекривається в зв'язку з аналогічною тривалістю лаг-періоду (0-1 година) і перекривається з високими концентраціями силденафілу в сироватці (T_{max} для силденафілу 30-1220 хвилин; T_{1/2}=3,5 години).

Перед проведенням експериментів 3-4 проводять скринінг-візит. У межах даного скринінг-візиту, суб'єктів інтерв'ює і оглядає фахівець з відділу гінекології лікарні Фльово (Flevo Hospital, Almere) для діагностики ЧСД і для визначення можливості включення суб'єкта у випробування. Суб'єктів просять заповнити анкету; і визначають за анкетою міжнародний індекс еректильної функції (IIEF). Визначають вагу, зріст, 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 ввечері за день до експерименту і в день експерименту.

Експериментальна модель тварин з ЖСД

Ефективність введення 3-альфа-андростандіолу, інгібітора ФДЕ5 і/або агоніста рецептора 5-HT_{1A} на жіночу сексуальну функцію.

У межах даного експерименту досліджують ефект введення 3-альфа-андростандіолу, силденафілу і флезиноксану, по окремоті або в поєднанні, на статеву поведінку самиць щурів. Конкретно,

оцінюють за бальною системою рецептивну поведінку самиці протягом трьох годин після ін'єкції і поміщення з самотнім сексуально активним самцем щура прорецептивну поведінку (залицяння, час соціальної взаємодії, обнюхування), а також рецептивну поведінку (лордоз) самиць щурів.

Даний експеримент проводиться в форматі сліпого рандомізованого контрольованого дослідження з плацебо і в перехресному форматі в групі із 32 здорових, сексуально активних дорослих самиць щурів. І самиць, і самців щурів поміщують по окремої в клітки за два тижні до (першого) дня тестування. Всі препарати і плацебо вводять шляхом однократної внутрішньочеревинної ін'єкції. Дози препаратів, що вводяться, встановлюють на основі наявних літературних даних. Для кожного окремого щура проводять не більше двох введень препарату, розділених одним тижнем.

Експеримент 6. Модель тварин з ЧСД

Ефективність введення 3-альфа-андростандіолу, інгібітора ФДЕ5 і/або агоніста рецептора 5-HT_{1A} на чоловічу сексуальну функцію.

У межах даного експерименту досліджують ефект введення 3-альфа-андростандіолу, силденафілу і флезиноксану, по окремої або в поєднанні, на сексуальну поведінку самців щурів. Конкретно, оцінюють за бальною системою латентність садки (при зляганні), частоту садки, латентність інтромісії, частоту інтромісії, латентність еякуляції і пост-еякуляційний інтервал у самців щурів протягом трьох годин після ін'єкції препарату і поміщення з однією сексуально активною самицею щура.

Даний експеримент проводиться в форматі сліпого рандомізованого контрольованого дослідження з плацебо і в перехресному форматі в групі із 32 здорових, сексуально активних дорослих самців щурів. І самиць, і самців щурів поміщують по окремої в клітки за два тижні до (першого) дня тестування. Всі препарати і плацебо вводять шляхом однократної внутрішньочеревинної ін'єкції. Дози препаратів, що вводяться, встановлюють на основі наявних літературних даних. Для кожного окремого щура проводять не більше двох введень препарату, розділених одним тижнем.

ДЖЕРЕЛА ІНФОРМАЦІЇ, ЩО ВИКОРИСТОВУЄТЬСЯ

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.