

(19) C2 (11) 103592 (13) UA

- (98) Юридична фірма "ГОРОДИССЬКИЙ ТА ПАРТНЕРИ" вул. В. Чорновола, 25, офіс 3, м. Київ, 01133
- (85) 2009-06-03
- (74) Мошинська Ніна Миколаївна, (UA)
- (45) [2013-11-11]
- (43) [2009-09-10]
- (24) 2013-11-11
- (22) 2007-11-02
- (12) Патент України (на 20 р.)
- (21) а200905653
- (46) 2022-01-19

(86) 2007-11-02 PCT/NL2007/050533

(30) 06076976.7 2006-11-03 EP

(54) ЗАСТОСУВАННЯ ТЕСТОСТЕРОНУ І АГОНІСТА 5-НТ1А ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕКСУАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИМЕНЕНИЕ ТЕСТОСТЕРОНА И АГОНИСТА 5-НТ1А ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕКСУАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ USE OF TESTOSTERONE AND A 5-HT1A AGONIST IN THE TREATMENT OF SEXUAL DYSFUNCTION

(56) WO 2005007166 A, 27.01.2005 2 WO 2005/102342 A, 03.11.2005 2

(71) NL ЕМОУШНЛ БРЕЙН Б.В. NL ЭМОУШНЛ БРЕЙН Б.В. NL EMOTIONAL BRAIN B.V.

(72) NL Тейтен Ян Йохан Адриан NL Тейтен Ян Йохан Адриан NL Tuiten, Jan Johan Adrian NL Блумерс Йоханнес Мартинус Мария NL Блумерс Йоханнес Мартинус Мария NL Bloemers, Johannes Martinus Maria NL де Ланге Робертус Петрус Йоханнес NL де Ланге Робертус Петрус Йоханнес NL de Lange, Robertus Petrus Johannes

(73) NL ЕйБі АйПі Лібрідос Б.В.

Изобретение относится к медицине, касается применения тестостерона и агониста 5-HT_{1A} для лечения сексуальной дисфункции.

Винахід належить до медицини, стосується застосування тестостерону і агоніста 5-HT_{1A} для лікування сексуальної дисфункції.

The invention, relates to the field of male and/or female sexual dysfunction. The invention specifically relates to the use of testosterone and a 5-HT_{1A} agonist.

1. Застосування тестостерону і агоніста 5-HT1A для виготовлення лікарського засобу для лікування сексуальної дисфункції, де вказаний лікарський засіб застосовують за необхідності, де вказаний тестостерон вивільняється за 3,5-5,5 годин до сексуальної активності і вказаний агоніст 5-HT1A вводять таким чином, що ефекти пікових кількостей агоніста 5-HT1A і тестостерону частково перекриваються.
2. Застосування тестостерону, інгібітора ФДЕ5 і агоніста 5-HT1A для виготовлення лікарського засобу для лікування сексуальної дисфункції, де вказаний лікарський засіб застосовують за необхідності, де вказаний тестостерон вивільняється за 3,5-5,5 годин до сексуальної активності і вказаний 5-HT1A агоніст і вказаний інгібітор ФДЕ5 вводять таким чином, що пікові ефекти агоніста 5-HT1A, інгібітора ФДЕ5 і тестостерону частково перекриваються.
3. Застосування за п. 1 або 2, де вказана сексуальна дисфункція являє собою жіночу сексуальну дисфункцію.
4. Застосування за п. 1 або 2, де вказана сексуальна дисфункція являє собою чоловічу сексуальну дисфункцію.
5. Застосування за будь-яким з пунктів 1-4, де вказаний агоніст 5-HT1A вивільняється по суті за одну годину до сексуальної активності.
6. Застосування за будь-яким з пп. 2-5, де вказаний інгібітор ФДЕ5 вивільняється по суті за 1-2 години до сексуальної активності.
7. Фармацевтична композиція, що включає тестостерон і агоніст 5-HT1A, де вказана композиція призначена для вивільнення вказаного тестостерону за 3,5-5,5 годин до сексуальної активності і вивільнення вказаного агоніста 5-HT1A таким чином, що пікові ефекти агоніста 5-HT1A і тестостерону частково перекриваються.
8. Фармацевтична композиція, що включає тестостерон, інгібітор ФДЕ5 і агоніст 5-HT1A, де вказана композиція призначена для вивільнення вказаного тестостерону за 3,5-5,5 годин до сексуальної активності і вказаний агоніст 5-HT1A і вказаний інгібітор ФДЕ5 вивільняються таким чином, що пікові ефекти агоніста 5-HT1A, інгібітора ФДЕ5 і тестостерону частково перекриваються.

9. Фармацевтична композиція за п. 7 або 8, де вказаний агоніст 5-HT_{1A} вивільняється по суті за одну годину до сексуальної активності.
10. Фармацевтична композиція за п. 8 або 9, де вказаний інгібітор ФДЕ5 вивільняється за 1-2 години до сексуальної активності.
11. Набір, що включає щонайменше одну фармацевтичну композицію, яка включає тестостерон і щонайменше одну композицію, яка включає агоніст 5-HT_{1A}, де вказаний набір додатково включає інструкції по введенню вказаних композицій за необхідності таким чином, що пікові ефекти агоніста 5-HT_{1A} і тестостерону щонайменше частково перекриваються.
12. Набір, що включає щонайменше одну фармацевтичну композицію, яка включає тестостерон, щонайменше одну композицію, яка включає інгібітор ФДЕ5, і щонайменше одну композицію, яка включає агоніст 5-HT_{1A}, де вказаний набір також включає інструкції відносно введення вказаних композицій за необхідності таким чином, що пікові ефекти агоніста 5-HT_{1A}, інгібітора ФДЕ5 і тестостерону частково перекриваються.

Даний винахід стосується чоловічої і/або жіночої сексуальної дисфункції. Конкретно, даний винахід стосується застосування тестостерону і агоністу 5-HT_{1A}, 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 precox*) 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 застосовано до сексуальної активності. Незважаючи на те, що такий підхід до лікування дає подаючи надію результати, є потреба в альтернативних способах лікування.

Даний винахід, в одному з своїх варіантів, стосується застосування тестостерону і агоністу 5-HT_{1A} для виготовлення лікарського засобу для лікування сексуальної дисфункції, де вказаний 5-HT_{1A} 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-Р-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, агоністу 5-HT_{1A} (і необов'язково також інгібітору ФДЕ5) потрібно переглянути. Якщо, наприклад, використовують дигідротестостерон, час введення агоністу 5-HT_{1A} 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.

Тестостерон переважно вводять в складі композиції, яка приводить до нетривалого високого піка тестостерону в кровотоці у того суб'єкта, якому проводиться таке введення. У зв'язку з цим, даний винахід стосується застосування, де вказаний тестостерон або його аналог 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 тестостерон або його аналог і які вивільняють по суті весь тестостерон 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.

Тестостерон в кровотоці зв'язується SHBG (глобулін, зв'язуючий стероїдний гормон) і з альбуміном. Важливо зазначити, що пік плазменого рівня тестостерону, згідно з даним винаходом, присутній і розраховується у вигляді вільного тестостерону, як фракції, що не зв'язується з альбуміном і SHBG. Таким чином, дозатестостерону, що вводиться, повинна бути досить високою, з тим, щоб насичувати альбумін і SHBG (тобто концентрація тестостерону повинна бути досить високою для того, щоб запобігти повному зв'язуванню 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 тестостерону на SHBG.

На відміну від інших підходів до лікуванню сексуальних дисфункцій, основаних на використанні тестостерону, застосування згідно з даним описом (включаючи відповідний спосіб) направлене на тимчасове підвищення рівня тестостерону у суб'єкта, що підлягає лікуванню. Більшість інших способів направлена на відновлення/заміщення/заповнення рівня тестостерону до нормальних (тобто фізіологічних) значень, характерних для нормального суб'єкта. У переважному варіанті, тестостерон вводять таким чином, що досягається нетривалий (декілька годин) високий пік тестостерону в кровотоці суб'єкта, якому він вводиться. Термін «нетривалий» стосується введення тестостерону, так що рівні 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 агоністу 5-HT_{1A} включають 8-OH-DPAT, альнеспірон, AP-521, буспар, буспірон, диппропіл-5-CT, DU-125530, E6265, ебалзотан, ептапірон, флезиноксан, флібансерин, гепірон, іпсапірон, лесопітон, LY293284, LY301317, MKC242, R(+)-UH-301, репінотан, SR57746A, сунепітон, 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 тестостерону (бурхливе вивільнення, викид).

Застосування тестостерону, так само як і агоністу 5-HT_{1A}, відбувається в гострому режимі, тобто за потребою, і не є постійним. Іншими словами, введення тестостерону і/або агоністу 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 оргазмений розлад (FOD).

Автори даного винаходу запропонували, без яких-небудь обмежень, наступне пояснення стратегії лікування сексуальної дисфункції за рахунок введення суб'єкту, при наявності необхідності, тестостерону і агоністу 5-HT_{1A}. Тестостерон 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, які уявляються невідповідними, лобова область кори головного мозку може придушувати автоматичні/рефлективні реакції, що приводить також до придушення фізичного сексуального збудження. Автори вважають, що жінки з ЖСД, зокрема, жінки з FSAD, страждають від посиленого інгібуючого впливу лобової частки головного мозку, який ослабляється (при інгібуванні інгібування) шляхом використання агоністу 5-HT_{1A}.

Варіанти даного винаходу, що стосуються агоністу 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 тестостерону і агоністу 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 тестостерон вивільняється за 3,5-5,5 годин

до сексуальної активності. У ще одному переважному варіанті, даний винахід стосується застосування тестостерону, інгібітору ФДЕ5 і агоністу 5-HT1A при виготовленні лікарського засобу для лікування жіночої сексуальної дисфункції, де вказаний 5-HT1A по суті вивільняється за одну годину до, вказаний інгібітор ФДЕ5 за 1-2 години і вказаний тестостерон 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) агоністу 5-HT1a, а також ефект (пікових кількостей) тестостерону співпадають (повністю). При цьому, потрібно зазначити, що, якщо ефекти пікових кількостей тестостерону і агоністу 5-HT1a перекриваються лише частково, це проте також приводить до бажаного результату. У тому випадку, коли тестостерон представлений в такій формі, що по суті весь тестостерон вивільняється в організмі суб'єкта (наприклад, жінки) в ході одного короткого викиду, агоніст 5-HT1a 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 агоністу 5-HT1a виявляється через 3,5-5,5 годин після прийому тестостерону. Очевидно, що точний час введення агоністу 5-HT1a залежить від типу композиції, що використовується. Якщо агоніст 5-HT1a вивільняється з композиції швидко після введення композиції, не варто її використовувати в той же час, що і тестостерон, оскільки навряд чи буде досягнутий ефект перекриття. Якщо це займе деякий час до того моменту, коли агоніст 5-HT1a 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 тестостерон.

Автори даного винаходу, не зв'язуючи себе рамками, якої-небудь певної теорії, приводять в описі експериментальну частину дослідження, яка відповідає їх гіпотезі відносно ефекту агоністу 5-HT1a при лікуванні сексуальної дисфункції.

У ще одному варіанті, даний винахід стосується застосування тестостерону, інгібітору ФДЕ5 і агоністу 5-HT1A при виготовленні лікарського засобу для лікування сексуальної дисфункції, де вказаний 5-HT1A по суті вивільняється за одну годину, вказаний інгібітор ФДЕ5 за 1-2 години і вказаний тестостерон за 3,5-5,5 годин до сексуальної активності. У переважному варіанті, вказаний тестостерон являє собою сублінгвальний тестостерон.

Доступна множина інгібіторів ФДЕ5. Одним з прикладів ФДЕ5 є варденафіл-НСІ, 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-етоксифеніл] сульфоніл]-4-етилу. У доповнення до активного інфедієнту, 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-етоксифеніл] сульфоніл]-4-метилпіперазину. Крім активного інгредієнту, цитрату силденафілу, кожна таблетка містить наступні інгредієнти: мікрокристалічну целюлозу, безводний двофосфат кальцію, натрію-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]піrido[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 інгредієнту, 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 тестостерону, ефект піка означає максимальне підвищення уваги до еротичних стимулів і до сексуальної мотивації. Застосовно до інгібітору ФДЕ5, ефект піка полягає в максимальному підвищенні активності NANC шляху (неадренергічний нехолінергічний шлях) в автономній нервовій системі, а застосовано до агоністу 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 тестостерону, агоністу 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 агоністу 5-HT1a, що становить приблизно 1

год, і ефект агоністу 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 агоністу 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) тестостерон і агоніст 5-HT1A, що використовуються в рамках способу лікування сексуальної дисфункції; або

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

Даний винахід також стосується фармацевтичної композиції, що включає тестостерон 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 тестостерону в фармацевтичній композиції, що включає тестостерон, складає щонайменше 0,3 мг тестостерону і максимум 2,5 мг тестостерону. При цьому, можуть закладатися більш високі або більш низькі дози, в залежності від рівнів альбуміну і SHBG і ваги суб'єкта, що підлягає лікуванню. Відповідна кількість агоністу 5-HT1a визначається характером агоністу 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 тестостерон, 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 тестостерону за 3,5-5,5 годин до сексуальної активності. Одним репрезентативним варіантом відповідної для використання кількості агоністу 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, тестостерон, інгібітор ФДН5 або агоніст 5-HT1A) можуть бути присутніми в будь-якій відповідній формі, такої 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 затримане 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 тестостерон 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 тестостерон, 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, в залежності 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 тестостерону і агоністу 5-HT_{1A} (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 експеримента

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-HT_{1A}, для зниження вказаного придушення.

План експерименти

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 клиторі (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 *verum*.

Автори сподіваються ще більше поліпшити ці результати при використанні повних, а не часткових агоністів рецептору 5-HT_{1A} (флезиноксану замість буспірону), при варіюванні дози агоністу 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 агоністу 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 окремих експериментальних дні.

Чотири дні експеримента 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'єданого введення тестостерону, агоністу 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 експеримента 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 експеримента.

Експериментальним сеансам передусє 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 агоністу 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 експеримента 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 година 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, агоністу 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 година 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.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ 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. 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.