



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

**(21) PI 0717963-4 A2**



\* B R P I 0 7 1 7 9 6 3 A 2 \*

(22) Data de Depósito: 02/11/2007

(43) Data da Publicação: 05/11/2013

(RPI 2235)

**(51) Int.Cl.:**

A61K 31/519

A61K 31/496

A61P 15/00

A61K 31/568

**(54) Título:** USO DE 3-ALFA-ANDROSTANODIOL,  
COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, KIT DE PARTES.

**(57) Resumo:**

**(30) Prioridade Unionista:** 03/11/2006 EP 06076976.7

**(73) Titular(es):** Emotional Brain B.V.

**(72) Inventor(es):** Jan Johan Adriaan Tuiten, Johannes Martinus  
Maria Bloemers, Robertus Petrus Johannes de Lange

**(74) Procurador(es):** Dannemann, Siemsen, Bigler &  
Ipanema Moreira

**(86) Pedido Internacional:** PCT NL2007050535 de  
02/11/2007

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/054215de  
08/05/2008

“USO DE 3-ALFA-ANDROSTANODIOL, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, KIT DE PARTES”

DESCRIÇÃO

A invenção refere-se ao campo de disfunção sexual masculina e/ou feminina. A invenção especificamente refere-se ao uso de contra-apresentação de 3-alfa-androstanodiol, preferivelmente em combinação com um agonista 5-HT1A. Dito 3-alfa-androstanodiol e dito agonista 5HT1a são adicionalmente preferivelmente combinados com um inibidor de fosfodiesterase tipo 5 (PDE5).

Disfunção Sexual Masculina (MSD) refere-se aos vários distúrbios ou enfraquecimentos de função sexual masculina, incluindo desejo sexual inibido (ISD), disfunção erétil (ED) ou impotência e ejaculação prematura (PE, também conhecida como ejaculação rápida, ejaculação precoce, ou *ejaculatio praecox*) e anorgasmia. ED é tratada usando inibidores de PDE5 tais como sildenafil, vardenafil e tadalafil. Tratamento bem sucedido corrente para PE inclui cremes anestésicos (como lidocaína, prilocaína e combinações) que reduzem a sensação sobre o pênis e antidepressivos SSRI tais como paroxetina, fluoxetina e sertralina. Correntemente não há medicação bem sucedida conhecida para ISD.

Disfunção Sexual Feminina (FSD) refere-se aos vários distúrbios ou enfraquecimentos de função sexual, incluindo uma falta de interesse em atividade sexual, falha repetida para alcançar ou manter excitação sexual, incapacidade de alcançar um orgasmo após excitação suficiente. Um estudo recente estimou que 43% das mulheres sofrem de disfunção sexual nos USA[1]. Desejo sexual baixo (prevalência de 22%) e problemas de excitação sexual (prevalência de 14%) pertencem às categorias mais comuns de disfunção sexual em mulheres. Estas categorias são convenientes na obtenção de definições de trabalho e de um léxico aceito para pesquisadores e terapeutas. Contudo, pode ser incorreto assumir que estes

distúrbios são totalmente independentes uns dos outros. Ambos estudos de casos e estudos epidemiológicos demonstram que estes distúrbios podem se sobrepor e podem ser interdependentes. Em alguns casos, pode ser possível identificar o distúrbio primário que leva a outros, mas em muitos casos, isto  
5 pode ser impossível.

3-alfa-androstanodiol é descrito em US 6.242.436 B1 como uma alternativa à terapia de reposição de androgênio e para problemas relacionados com depleção / diminuição de androgênio em humanos. O propósito descrito desta substituição baseia-se no reabastecimento de  
10 concentrações séricas subfisiológicas de diidro-testosterona (DHT) via administração de 3-alfa-androstanodiol. Também, o mecanismo de efeito de diminuição de problemas relacionados com depleção / diminuição de androgênio baseia-se no reabastecimento de (DHT), de acordo com US 6.242.436 B1. Depleção de androgênio pode diminuir a motivação sexual.  
15 Contudo, motivação sexual diminuída muitas vezes não é causada pelas concentrações anormais de androgênio.

Para o tratamento de distúrbio sexual feminino e/ou masculino numerosos tratamentos diferentes, com graus de sucesso maiores ou menores têm sido sugeridos e aplicados. Por exemplo, WO 2005/107810 descreve o  
20 uso de testosterona e um inibidor de fosfo-diesterase tipo 5 (PDE5) cujos componentes precisam ser liberados dentro de uma certa ordem e período de tempo com respeito à atividade sexual. Embora este tratamento proporcione resultados promissores, os períodos de tempo usados são considerados indesejavelmente longos dentro do contexto de antecipação de atividade  
25 sexual. Além disso, o tratamento descrito em WO 2005/107810 é um pouco complicado porque, dependendo da formulação dos ingredientes ativos, os ingredientes ativos têm que ser administrados dentro de uma certa ordem e/ou período de tempo. Em pessoas que não são muito acuradas em tomar os ingredientes ativos corretos, o objetivo de tratamento de disfunção sexual

pode não ser ou apenas ser parcialmente alcançado.

5 A presente invenção mostra que 3-alfa-androstanodiol administração induzirá motivação sexual aumentada e sugestões sexuais aumentadas em homens com MSD e mulheres com FSD. Estes aumentos dependentes de administração de 3-alfa-androstanodiol em motivação e  
atenção são independentes de concentrações de androgênio fisiológicas anteriores; administração de 3-alfa-androstanodiol aumentará motivação sexual e atenção por sugestões sexuais em homens e mulheres com níveis de androgênio normais (i.e. fisiológicos) ou com níveis de androgênio  
10 subfisiológicos igualmente.

A presente invenção mostra que o período de tempo entre a ingestão dos ingredientes ativos e atividade sexual pode ser diminuído pelo uso de 3-alfa-androstanodiol (comparado com testosterona sublingual). Além disso, em uma das modalidades os ingredientes ativos podem ser  
15 administrados no mesmo instante de tempo, conseqüentemente minimizando o risco de esquecer de tomar um dos ingredientes ou em tempo. Os resultados obtidos são comparáveis com aqueles obtidos com os compostos descritos em WO 2005/107810. Isto é considerado surpreendente, porque 3-alfa-androstanodiol é um androgênio muito mais fraco quando comparado com  
20 testosterona e também porque é sugerido que 3-alfa-androstanodiol tem um efeito sobre um receptor diferente, o receptor GABA<sub>A</sub> [2] (de novo quando comparado com testosterona). Outra vantagem de 3-alfa-androstanodiol sobre testosterona é o de efeitos colaterais menores sobre masculinização e risco menor de câncer porque testosterona não é dada e assim não pode ser  
25 reduzida a estradiol.

Em uma primeira modalidade, a invenção proporciona o uso de 3-alfa-androstanodiol na preparação de um medicamento para o tratamento de disfunção sexual. O termo disfunção sexual refere-se à disfunção sexual masculina e/ou feminina.

3-alfa-androstanodiol é também conhecido como 5 $\alpha$ -androstandiol 3 $\alpha$ , 17(3-diol e é um dos metabólitos de testosterona. Testosterona, pode ser convertida em 5 $\alpha$ -diidro-testosterona (DHT) por 5 $\alpha$ -reductases. DHT é então adicionalmente convertida em 3-alfa-androstanodiol por 3 $\alpha$ -hidróxi-  
5 esteróide-desidrogenase (também conhecida como 3-oxidorreductase e 3 $\alpha$ -hidróxi-esteróide-oxidorreductase, 3 $\alpha$ -HSD reductase daqui em diante). A conversão de testosterona em DHT é unidirecional, a conversão de DHT em 3-alfa-androstanodiol é bidirecional: 3 $\alpha$ -HSD oxidases também podem converter 3-alfa-androstanodiol em DHT. O equilíbrio de 3 $\alpha$ -HSD  
10 reductase/oxidase parece ser auto-regulado pelos hormônios esteroidais em circulação tais como testosterona, DHT e 3-alfa-androstanodiol, mas também estrogênio, hormônio de crescimento e os glicocorticóides relacionados com estresse [3]. Três isoformas humanas de 3 $\alpha$ -HSD reductase existem, duas das quais também são encontradas no cérebro (h3 $\alpha$ -HSD2 e 3, também  
15 conhecidas como AKR 1C2 e AKR 1C3).

De acordo com a invenção o nível de 3-alfa-androstanodiol livre deve ser preferivelmente um nível plásmico de pico de pelo menos de 10-100 vezes e preferivelmente 5-100 vezes os níveis séricos normais [4] (i.e. 0,6-6 e preferivelmente 0,3-6 ng/L para mulheres e 2,2-22 e preferivelmente  
20 1,1-22 ng/L para homens), que tipicamente ocorrerá entre 1 e 60 minutos após administração do 3-alfa-androstanodiol.

3-alfa-androstanodiol é preferivelmente dado em uma formulação na qual há um aumento pronunciado e rápido de 3-alfa-androstanodiol na circulação sanguínea do sujeito ao qual ele é administrado.  
25 A invenção portanto proporciona um uso, no qual o 3-alfa-androstanodiol é fornecido na forma de uma formulação sublingual, por exemplo uma formulação sublingual compreendendo ciclodextrinas como veículo. Outro exemplo de uma rota de administração adequada é buco-mucosalmente ou intranasalmente, que também pode ser realizada com o uso de uma

formulação de ciclodextrina ou outros excipientes, diluentes e assim por diante. Um exemplo típico de uma formulação é dado em hidróxi-propil-beta-ciclodextrina, mas outras beta-ciclodextrinas e outros excipientes, diluentes normais e assim por diante estão dentro da capacidade da arte para preparar uma formulação compreendendo 3-alfa-androstanodiol, que libera essencialmente todo o 3-alfa-androstanodiol dentro de uma rajada curta. Dita rajada tipicamente estará dentro de um intervalo de tempo curto (por exemplo dentro de 60-120 segundos, mais preferivelmente dentro de 60 segundos) sob administração, levando aos níveis de pico no sangue de 3-alfa-androstanodiol cerca de 1-60 minutos mais tarde, durando por pelo menos 180 minutos a partir do tempo de aplicação.

3-alfa-androstanodiol na circulação é ligado por SHBG (globulina ligante de hormônio esteroideal) e por albumina. É importante que o nível plásmico de pico de 3-alfa-androstanodiol como definido na presente invenção esteja presente e seja calculado como 3-alfa-androstanodiol livre, assim uma fração não ligada por albumina e SHBG. Assim a dose de 3-alfa-androstanodiol dada deve ser suficientemente alta para saturar a albumina e SHBG (i.e. a concentração de 3-alfa-androstanodiol precisa ser suficientemente alta para suplantar a ligação completa de 3-alfa-androstanodiol por SHBG ou albumina), ou outro modo de evitação de ligação em albumina ou SHBG precisa ser planejado, tal como o uso de um competidor pelo sítio de ligação de 3-alfa-androstanodiol sobre SHBG.

Em contraste com outros tratamentos de disfunção sexual baseados em 3-alfa-androstanodiol, o uso (e método) aqui descrito almeja um aumento temporário do nível de 3-alfa-androstanodiol no sujeito tratado. Outros métodos almejam restaurar / repor / reabastecer os níveis de 3-alfa-androstanodiol (ou aquele de seus metabólitos tal como DHT) para níveis normais (i.e. fisiológicos) como verificados em um sujeito normal. Em uma modalidade preferida, 3-alfa-androstanodiol é aplicado de tal modo que seja

obtido um pico supra-fisiológico de curta duração (várias horas) de 3-alfa-androstanodiol na circulação sanguínea do sujeito ao qual ele é administrado.

Em uma segunda modalidade, a invenção proporciona uma combinação efetiva de 3-alfa-androstanodiol com outro composto, i.e. a invenção proporciona o uso de 3-alfa-androstanodiol e um agonista 5-HT1A na preparação de um medicamento para o tratamento de disfunção sexual em homens e/ou mulheres. Em uma modalidade preferida, dito 3-alfa-androstanodiol e dito agonista 5-HT1a são liberados essencialmente ao mesmo tempo.

Preferivelmente, o agonista 5-HT1A é seletivo para o receptor 5-HT1A sobre os outros receptores 5-HT e o  $\alpha$ -adreno-receptor e receptor de dopamina. Exemplos não-limitantes de um agonista 5-HT1A are 8-OH-DPAT, Alnespirona, AP-521, Buspar, Buspirona, Dippropyl-5-CT, DU-125530, E6265, Ebalzotan, Eptapirona, Flesinoxan, Flibanserin, Gepirona, Ipsapirona, Lesopitron, LY293284, LY301317, MKC242, R(+)-UH-301, Repinotan, SR57746A, Sunepitron, SUN-N4057, Tandosporina, U-92016A, Urapidil, VML-670, Zalospirona ou Zaprasidona.

Como descrito acima um dos problemas associados com tratamento corrente é o atraso de tempo grande entre a ingestão de ingredientes ativos e atividade sexual. Com as modalidades de 3-alfa-androstanodiol da presente invenção o atraso de tempo é encurtado de aproximadamente 4 horas para aproximadamente 1 hora. Isto resulta em um decréscimo de aproximadamente 3 horas.

Está claro para a pessoa experiente na arte que os ingredientes ativos são preferivelmente administrados / liberados de tal modo que seus efeitos de pico (i.e. suas atividades) pelo menos parcialmente se sobrepõem / coincidem e preferivelmente completamente se sobrepõem. Com respeito à testosterona e 3-alfa-androstanodiol o efeito de pico significa o aumento máximo em atenção aos estímulos eróticos e em motivação sexual. Com

respeito a um agonista 5-HT1A isto significa uma desinibição comportamental máxima. Este objetivo pode ser alcançado pelo uso de estratégias diferentes. Um exemplo não-limitante é fornecido.

Em uma modalidade preferida, dito 3-alfa-androstanodiol e dito agonista 5-HT1a são essencialmente liberados ao mesmo tempo. O termo "essencialmente ao mesmo tempo" deve ser entendido para significar que preferivelmente 3-alfa-androstanodiol e um agonista 5-HT1A alcançam seus níveis séricos de pico dentro do sujeito a ser tratado dentro de 30 minutos de um em relação ao outro, preferivelmente 25-30 minutos, mais preferivelmente 20-25 minutos, ainda mais preferivelmente 15-20 ou 10-15 minutos e muito mais preferivelmente os dois compostos são liberados no sujeito dentro de 0 a 10 minutos de um em relação ao outro.

Como esboçado acima, para um efeito ótimo de 3-alfa-androstanodiol e um agonista 5-HT1A, é desejado que coincidam os efeitos de pico de ambos os compostos. Contudo, até mesmo se os efeitos de pico se sobrepõem apenas parcialmente, isto ainda resulta no efeito desejado (por exemplo, tratamento de FSD). Há um atraso de tempo para o efeito de 3-alfa-androstanodiol de cerca de 1-60 minutos (e administração oral de 3-alfa-androstanodiol poderia demorar ainda mais) e o efeito de 3-alfa-androstanodiol dura por aproximadamente 3 horas. Agonistas 5-HT1a diferentes alcançam sua concentração plásmica de picos em tempos diferentes, mas deve ficar claro para a pessoa experiente na arte que administração de 3-alfa-androstanodiol e de um agonista de receptor 5HT1a é feita de modo que concentrações de pico de ambas as substâncias devem coincidir, que os tempos de administração podem diferir entre 3-alfa-androstanodiol e agonista de receptor 5HT1a receptor diferente. Pela liberação de 3-alfa-androstanodiol e um agonista 5-HT1A essencialmente ao mesmo tempo, seus efeitos coincidem pelo menos parcialmente. Está claro para a pessoa experiente na arte 3-alfa-androstanodiol e um agonista 5-HT1A podem



ser formulados de tal modo que sua liberação seja retardada. Por exemplo, os ingredientes ativos são fornecidos com ou circundados por um revestimento, que é dissolvido após 2 horas. Em um tal caso, os ingredientes ativos precisam ser tomados 2-3 horas antes da atividade sexual. Outras variações  
 5 são facilmente realizadas pela pessoa experiente e estão dentro do escopo da presente invenção.

Em ainda outra modalidade a invenção proporciona o uso de 3-alfa-androstanodiol, um agonista 5-HT1A e um inibidor de fosfo-diesterase tipo 5 (PDE5) na preparação de um medicamento para o tratamento de  
 10 disfunção sexual.

Múltiplos inibidores de PDE5 estão disponíveis. Um exemplo de um inibidor de PDE5 é vardenafil HCl que é quimicamente chamado como piperazina, 1-[[3-(1,4-diidro-5-metil-4-oxo-7-propil-imidazo[5,1-  
 15 f][1,2,4]triazin-2-il)-4-etóxi-fenil]-sulfonil]-4-etil-, monoclórato. Em adição ao ingrediente ativo, vardenafil HCl, cada tablete contém celulose microcristalina, crospovidona, dióxido de silício coloidal, estearato de magnésio, hipromelose, poli(etileno-glicol), dióxido de titânio, óxido férrico amarelo, e óxido férrico vermelho. Um outro exemplo é dado em citrato de sildenafil que é quimicamente chamado de citrato de 1-[[3-(6,7-diidro-1-  
 20 metil-7-oxo-3-propil-*H*pirazolo[4,3-*d*]pirimidin-5-il)-4-etóxi-fenil]-sulfonil]-4-metil-piperazina. Em adição ao ingrediente ativo, citrato de sildenafil, cada tablete contém os seguintes ingredientes: celulose microcristalina, fosfato de cálcio dibásico anidro, croscarmelose sódica, estearato de magnésio, hidróxi-propil-metil-celulose, dióxido de titânio, lactose, triacetina, e laca de alumínio  
 25 FD & C Azul #2. Um outro exemplo é dado em tadalafil que é quimicamente chamado de pirazino[1',2':1,6]pirido[3,4-*b*]indol-1,4-diona, 6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexa-hidro-2-metil-, (6R,12aR)-. Em adição ao ingrediente ativo, tadalafil, cada tablete contém os seguintes ingredientes: croscarmelose sódica, hidróxi-propil-celulose, hipromelose, óxido de ferro,

lactose mono-hidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina, lauril-sulfato de sódio, talco, dióxido de titânio, e triacetina.

O número de inibidores de PDE5 ainda está se expandindo e outros exemplos não limitantes são: E-4021, E-8010, E-4010, AWD-12-217 (zaprinast), 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 ou KS-505a ou os compostos mostrados em WO 96/26940.

Está claro para a pessoa experiente na arte que os ingredientes ativos são preferivelmente administrados / liberados de tal modo que seus efeitos de pico (i.e. suas atividades) pelo menos parcialmente se sobrepõem / coincidem e preferivelmente completamente se sobrepõem. Com respeito à testosterona e 3-alfa-androstanodiol o efeito de pico significa o aumento máximo em atenção aos estímulos eróticos e em motivação sexual. Para um inibidor de PDE5 o efeito de pico é o aumento máximo em atividade da rota NABC (não adrenérgica não-colinérgica) do sistema nervoso autônomo e com respeito a um agonista 5-HT1A isto significa uma desinibição comportamental máxima. Este objetivo pode ser alcançado pelo uso de estratégias diferentes. Um exemplo não-limitante é fornecido.

Em uma modalidade preferida a invenção proporciona o uso de 3-alfa-androstanodiol, um agonista 5-HT1A e um inibidor de PDE5 na preparação de um medicamento para o tratamento de disfunção sexual, sendo que dito 3-alfa-androstanodiol, dito agonista 5-HT1a e dito inibidor de PDE5 são liberados essencialmente ao mesmo tempo.

De novo, está claro que efeitos (i.e. as atividades) dos componentes diferentes pelo menos parcialmente se sobrepõem e preferivelmente completamente se sobrepõem. Isto é obtido pela liberação dos ingredientes ativos essencialmente ao mesmo tempo. Um tal padrão de liberação pode ser obtido pelo uso de estratégias diferentes. Preferivelmente,

os ingredientes ativos, 3-alfa-androstanodiol, um agonista 5-HT1A bem como um inibidor de PDE5, são formulados como tais se liberam seus ingredientes ativos diretamente sob administração. Em um tal caso todos os ingredientes ativos podem ser administrados / tomados ao mesmo tempo. Em ainda outro exemplo, 3-alfa-androstanodiol, um agonista 5-HT1A bem como um inibidor de PDE5 são formulados de tal modo que os ingredientes ativos são liberados após aproximadamente 1 hora. Em um tal caso os ingredientes ativos são tomados aproximadamente 1-2 horas antes da atividade sexual. Está claro para a pessoa experiente na arte múltiplas variações da administração são possíveis dependendo da formulação usada dos ingredientes ativos.

Referência aqui à disfunção sexual inclui disfunção masculina e/ou feminina. Referência à disfunção sexual masculina inclui desejo sexual inibido (ISD), disfunção erétil (ED) e ejaculação prematura (PE). Referência à disfunção sexual feminina inclui Distúrbio de Desejo Sexual Hipoativo (HSDD), Distúrbio de Excitação Sexual Feminina (FSAD) e Distúrbio Orgásmico Feminino (FOD).

As modalidades referindo a um agonista 5-HT1A são preferivelmente usadas para tratar distúrbio sexual feminino, i.e. para melhorar excitação sexual subjetiva (Distúrbio de Excitação Sexual Feminina) e é especialmente efetivo em mulheres sofrendo de Distúrbio de Excitação Sexual Feminina, pela desinibição da inibição cerebral de comportamento sexual.

Para a presente invenção as rotas de administração escolhidas são aquelas que são menos invasivas (por exemplo oral, buco-mucosal ou intranasal). Motivação para comportamento sexual não deve ser negativamente influenciada por rotas de administração invasivas.

O uso como aqui descrito pode ser alternativamente formulado como:

(i) 3-alfa-androstanodiol e um agonista 5-HT1A para uso em

um método para tratar disfunção sexual; ou

(ii) 3-alfa-androstanodiol, um agonista 5-HT1A e um inibidor-PDE5 para uso em um método para tratar disfunção sexual.

Em uma modalidade preferida, a invenção proporciona o uso  
5 de 3-alfa-androstanodiol e um agonista 5-HT1A (e opcionalmente também um inibidor de PDE5) na preparação de um medicamento para o tratamento de distúrbio sexual feminino. Em ainda outra modalidade preferida, a invenção proporciona o uso de 3-alfa-androstanodiol e um agonista 5-HT1A (e opcionalmente também um inibidor de PDE5) na preparação de um  
10 medicamento para o tratamento de disfunção sexual masculina.

A invenção também proporciona uma composição farmacêutica compreendendo 3-alfa-androstanodiol.

3-alfa-androstanodiol é preferivelmente fornecido na forma de uma formulação sublingual, por exemplo uma formulação sublingual  
15 compreendendo ciclodextrinas como veículo. Outro exemplo de uma rota de administração adequada é buco-mucosalmente ou intranasalmente, que também pode ser realizada com o uso de uma formulação de ciclodextrina ou outros excipientes, diluentes e assim por diante. Em uma modalidade preferida, o fármaco é planejado para administração sublingual, por exemplo  
20 dita composição compreende ciclodextrina tal como hidróxi-propil-beta-ciclodextrina. Um exemplo não-limitante típico de uma amostra preparada de 3-alfa-androstanodiol (para 0,1-0,5 mg de 3-alfa-androstanodiol) consiste de 0,1-0,5 mg de 3-alfa-androstanodiol, 5 mg de hidróxi-propil-beta-ciclodextrina (veículo), 5 mg de etanol, e 5 ml de água, mas cada uma das  
25 quantidades destas substâncias pode ser maior ou menor.

Em ainda outra modalidade, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo 3-alfa-androstanodiol e um agonista 5-HT1A. A composição farmacêutica compreendendo um agonista 5-HT1A pode variar em doses dependendo do agonista de tipo 5-HT1a usado.

Também, pode variar em doses com o peso do paciente e são preferivelmente determinadas por um médico.

Em uma modalidade preferida, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo 3-alfa-androstanodiol e um agonista 5-HT1A, sendo que dita composição é planejada para liberar dito 3-alfa-androstanodiol e dito agonista 5-HT1a essencialmente ao mesmo tempo. A composição farmacêutica pode ser planejada de tal modo que 3-alfa-androstanodiol e um agonista 5-HT1A são liberados (diretamente) sob administração ou de tal modo que 3-alfa-androstanodiol e um agonista 5-HT1A sejam liberados após ter passado uma certa quantidade de tempo (por exemplo 2 horas). Isto depende da formulação usada dos dois ingredientes.

Em ainda outra modalidade, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo 3-alfa-androstanodiol, um agonista 5-HT1A e um inibidor de PDE5. A composição farmacêutica compreendendo um inibidor-PDE5 preferivelmente compreende pelo menos 25 mg de sildenafil (ou 5 mg de vardenafil, ou 5 mg de tadalafil) e no máximo 100 mg de sildenafil (ou 20 mg de vardenafil, ou 20 mg de tadalafil), ou dosagens comparáveis de outros inibidores de PDE5. Uma vantagem do uso de pelo menos três ingredientes ativos diferentes é que as quantidades individuais usadas podem ser diminuídas se comparado com o tratamento baseado em dois ingredientes ativos.

Em uma modalidade preferida, a invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo 3-alfa-androstanodiol, um agonista 5-HT1A e um inibidor de PDE5, sendo que dita composição é planejada para liberar dito 3-alfa-androstanodiol, dito agonista 5-HT1a e dito inibidor de PDE5 essencialmente ao mesmo tempo. Ingredientes podem ser formulados (por exemplo direto/imediato ou atrasado) de tal modo que os ingredientes ativos possam ser tomados ao mesmo tempo e conseqüentemente uma tal estratégia diminui a chance de esquecer ou de tomar em tempo um ingrediente

ativo.

Os ingredientes ativos (por exemplo 3-alfa-androstanodiol e/ou um agonista 5-HT1A e/ou um inibidor de PDE5) podem estar presentes em qualquer forma adequada, tal como na forma de tabletes, cápsulas, multi-  
5 particulados, geles, filmes, soluções ou suspensões e podem compreender diluentes e/ou excipientes e/ou cargas e/ou desintegrantes e/ou lubrificantes e/ou agentes colorantes. Também tipos diferentes de padrões de liberação podem ser aplicados, tais como liberação direta ou liberação retardada.

Devido ao fato de que os efeitos dos ingredientes ativos  
10 diferentes precisam pelo menos parcialmente coincidir e preferivelmente completamente coincidir, a invenção preferivelmente também proporciona instruções sobre a administração. Portanto, a invenção também proporciona um kit de partes compreendendo pelo menos uma composição farmacêutica compreendendo 3-alfa-androstanodiol e pelo menos uma composição  
15 compreendendo um agonista 5-HT1A, sendo que dito kit adicionalmente compreende instruções com respeito à administração de ditas composições. Em ainda outra modalidade, a invenção também proporciona um kit de partes compreendendo pelo menos uma composição farmacêutica compreendendo 3-  
20 alfa-androstanodiol, pelo menos uma composição compreendendo um agonista 5-HT1A e pelo menos uma composição compreendendo um inibidor de PDE5, sendo que dito kit adicionalmente compreende instruções com respeito à administração de ditas composições.

A invenção também proporciona um kit de partes compreendendo uma composição farmacêutica como aqui descrito, i.e. uma  
25 composição farmacêutica compreendendo 3-alfa-androstanodiol e um agonista 5-HT1A e opcionalmente um inibidor de PDE5.

Com o objetivo de adicionalmente intensificar os efeitos do kit de partes da invenção dito kit pode adicionalmente compreender meio para estimulação e intervenções cognitivas. Tal informação pode estar presente

sobre qualquer veículo de dados (papel, CD, DVD), passivo ou interativo, ou pode ser uma ligação para um *website* pelo menos parcialmente planejado para o propósito de dita estimulação significativa. Algumas vezes é preferido apresentar dita informação estimulante cognitiva subconscientemente e.g. subliminarmente.

Os combinações aqui desejadas de ingredientes ativos podem adicionalmente serem acompanhadas por outros ingredientes ativos adequados.

A invenção adicionalmente proporciona um método para tratar um sofrimento masculino ou feminino de disfunção sexual pela alimentação do dito macho ou dita fêmea com uma combinação de uma quantidade efetiva de 3-alfa-androstanodiol e um agonista 5-HT1A (e opcionalmente um inibidor de PDE5).

A invenção será explicada com mais detalhe nos seguintes exemplos não limitantes.

#### Parte experimental

##### Experimento 1 3-alfa-androstanodiol e flesinoxan em FSD

Eficácia de administração combinada de 3-alfa-androstanodiol e um agonista de receptor 5-HT1a - flesinoxan - sobre VPA em resposta a excertos de filme erótico em mulheres com FSD

Em um planejamento cruzado controlado por placebo aleatoriamente designado, duplo-cego, um grupo de 16 mulheres com distúrbio sexual feminino (FSD) receberá

1. 3-alfa-androstanodiol (0,1 mg) e flesinoxan (1 mg)
2. 3-alfa-androstanodiol (0,1 mg) apenas
3. flesinoxan (1 mg) apenas
4. placebo

em 4 dias experimentais separados.

A Amplitude de Pulso Vaginal será medida em resposta aos

excertos de filmes neutro e erótico, diretamente após administração de droga, e 1 hora diretamente após administração de droga. Os quatro dias experimentais serão separados por (pelo menos) um período de três dias. Durante todas administrações de droga, sujeitos receberão uma cápsula  
 5 consistindo de quer flesinoxan quer placebo, e uma formulação líquida quer com 3-alfa-androstanodiol quer com placebo. Ambas cápsula e formulação líquida serão tomadas ao mesmo tempo, uma hora antes do teste. Os efeitos de 3-alfa-androstanodiol e flesinoxan sublinguais se sobreporão devido aos seus atrasos de tempo similares (0-1 hora).

#### 10 Experimento 2 3-alfa-androstanodiol, flesinoxan e sildenafil em FSD

Eficácia de administração combinada de 3-alfa-androstanodiol, um agonista de receptor 5-HT<sub>1a</sub> - flesinoxan - e um inibidor de PDE5 - sildenafil - sobre VPA em resposta a excertos de filme erótico em mulheres com FSD

15 Em um planejamento cruzado controlado por placebo aleatoriamente designado, duplo-cego, um grupo de 16 mulheres com distúrbio sexual feminino (FSD) receberá

1. 3-alfa-androstanodiol (0,1 mg) e flesinoxan (1 mg) e sildenafil (10 mg)

20 2. 3-alfa-androstanodiol (0,1 mg) e flesinoxan (1 mg)

3. flesinoxan (1 mg) e sildenafil (10 mg)

4. 3-alfa-androstanodiol (0,1 mg) apenas

5. flesinoxan (1 mg) apenas

6. placebo

25 durante 6 dias experimentais separados.

A Amplitude de Pulso Vaginal será medida em resposta aos excertos de filmes neutro e erótico, diretamente após administração de droga, e 1 hora diretamente após administração de droga. Os seis dias experimentais serão separados por (pelo menos) um período de três dias. Durante todas



administrações de droga, sujeitos receberão uma cápsula consistindo de quer flesinoxan, quer sildenafil, ou sildenafil e flesinoxan ou um placebo, e uma formulação líquida quer com 3-alfa-androstanodiol quer com placebo. Ambas cápsula e formulação líquida serão tomadas ao mesmo tempo, uma hora antes  
5 do teste. Os efeitos de 3-alfa-androstanodiol e flesinoxan sublinguais se sobreporão devido aos seus atrasos de tempo similares (0-1 hora) e se sobreporão com concentrações séricas altas de sildenafil ( $T_{max}$  de sildenafil 30-120 min;  $T_{1/2} = 3,5$  horas).

Durante as sessões experimentais de experimentos 1-2, o  
10 sujeito precisa inserir uma sonda vaginal no formato de tampão (um fotopletismógrafo) com o objetivo de medir o VPA. Então os sujeitos assistirão um fragmento de filme neutro de 10 minutos, seguido por um fragmento de filme erótico de 5 minutos. Após estas medições de linha base, os sujeitos receberão uma das quatro combinações de medicamento como  
15 descrito acima. Após a medicação outra sessão de fragmentos de filme neutro (5 minutos) e de filme erótico (5 minutos) é mostrada. A sonda vaginal será então removida. Após 4 horas outra medição de VPA será feita em resposta aos fragmentos de filme neutro (5 minutos) e de filme erótico (5 minutos). Pressão sanguínea (supino e ereto), batimento cardíaco, velocidade  
20 respiratória, e temperatura corporal serão monitorados durante todos os dias experimentais.

A sessão experimental será precedida por uma visita de triagem. Nesta visita de triagem sujeitos são entrevistados e examinados por um médico residente do departamento de ginecologia de Flevo Hospital,  
25 Almere para diagnosticar para FSD e para determinar elegibilidade para participação no estudo. Sujeitos serão solicitados para preencherem um questionário; o Índice de Função Sexual Feminina (FSFI). Sujeitos serão selecionados para excluir gravidez ou lactação, infecções vaginais, operações maiores na vagina e/ou vulva, doenças ginecológicas maiores não detectadas

ou queixas ginecológicas não explicadas. Peso, altura, pressão sanguínea (supino, ereto) serão medidos. Condição cardiovascular será testada e ECG checado para anormalidades significativas.

### Experimento 3 3-alfa-androstanodiol e flesinoxan em MSD

5 Eficácia de administração combinada de 3-alfa-androstanodiol e um agonista de receptor 5-HT<sub>1a</sub> - flesinoxan - sobre função sexual masculina em resposta a excertos de filme erótico em homens com MSD

Em um planejamento cruzado controlado por placebo aleatoriamente designado, duplo-cego, um grupo de 16 homens com  
10 disfunção sexual masculina (MSD) receberá

1. 3-alfa-androstanodiol (0,5 mg) e flesinoxan (1 mg)
2. 3-alfa-androstanodiol (0,5 mg) apenas
3. flesinoxan (1 mg) apenas
4. placebo

15 em 4 dias experimentais separados.

A intumescência e a rigidez penianas serão medidas em resposta à estimulação audiovisual por filmes neutro e erótico (VSTR), diretamente após administração de droga, e 1 hora diretamente após administração de droga, diretamente seguido por medição de tempo de  
20 latência ejaculatória de estimulação vibrotátil (VTS-ELT) e de tempo refratário erétil pós-ejaculatório. Os quatro dias experimentais serão separados por (pelo menos) um período de três dias. Durante todas administrações de droga, sujeitos receberão uma cápsula consistindo de quer flesinoxan quer placebo, e uma formulação líquida quer com 3-alfa-  
25 androstanodiol quer com placebo. Ambas cápsula e formulação líquida serão tomadas ao mesmo tempo, uma hora antes do teste. Os efeitos de 3-alfa-androstanodiol e flesinoxan sublinguais se sobreporão devido aos seus atrasos de tempo similares (0-1 hora).

Sujeitos com uma história de tratamento e/ou doença

endocrinológica, neurológica ou psiquiátrica. Testes hematológicos e químicos do sangue serão realizados. É exigido que participantes não usem álcool ou drogas psicoativas na noite anterior e no dia dos experimentos. Durante período de menstruação, sujeitos não serão testados.

#### 5 Experimento 4 3-alfa-androstanodiol, flesinoxan e sildenafil em MSD

Eficácia de administração combinada de 3-alfa-androstanodiol, um agonista de receptor 5-HT1a - flesinoxan - e um inibidor de PDE5 - sildenafil - sobre função sexual masculina em resposta a excertos de filme erótico em homens com MSD

10 Em um planejamento cruzado controlado por placebo aleatoriamente designado, duplo-cego, um grupo de 16 homens com disfunção sexual masculina (MSD) receberá

1. 3-alfa-androstanodiol (0,5 mg) e flesinoxan (1 mg) e sildenafil (10 mg)

15 2. 3-alfa-androstanodiol (0,5 mg) e flesinoxan (1 mg)

3. flesinoxan (1mg) e sildenafil (10 mg)

4. 3-alfa-androstanodiol (0,5 mg) apenas

5. flesinoxan (1 mg) apenas

6. placebo

20 durante 6 dias experimentais separados.

A intumescência e a rigidez penianas serão medidas em resposta à estimulação audiovisual por filmes neutro e erótico (VSTR), diretamente após administração de droga, e 1 hora diretamente após administração de droga, diretamente seguido por medição de tempo de latência ejacutória de estimulação vibrotátil (VTS-ELT) e de tempo refratário erétil pós-ejacutório. Os seis dias experimentais serão separados por (pelo menos) um período de três dias. Durante todas administrações de droga, sujeitos receberão uma cápsula consistindo de quer flesinoxan, quer sildenafil, ou sildenafil e flesinoxan ou a placebo, e uma formulação líquida

quer com 3-alfa-androstanodiol quer com placebo. Ambas cápsula e formulação líquida serão tomadas ao mesmo tempo, uma hora antes do teste. Os efeitos de 3-alfa-androstanodiol e flesinoxan sublinguais se sobreporão devido aos seus atrasos de tempo similares (0-1 hora) e se sobreporão com concentrações séricas altas de sildenafil ( $T_{\max}$  de sildenafil 30-120 min;  $T_{1/2}$  = 3,5 horas).

Experimentos 3-4 serão precedidos por uma visita de triagem. Nesta visita de triagem sujeitos são entrevistados e examinados por um médico residente do departamento de ginecologia de Flevo Hospital, Almere para diagnosticar MSD e para determinar elegibilidade para participação no estudo. Sujeitos serão solicitados para preencherem um questionário; o índice internacional de questionário de função erétil (IIEF). Peso, altura, pressão sanguínea (supino, ereto) serão medidos. Condição cardiovascular será testada e ECG checado para anormalidades significativas. É exigido que participantes não usem álcool ou drogas psicoativas na noite anterior e no dia dos experimentos.

#### Experimento 5 FSD em modelo animal

Eficácia de administração combinada de 3-alfa-androstanodiol, um inibidor de PDE5 e/ou um agonista de receptor 5-HT1a sobre função sexual feminina.

O efeito de administração de 3-alfa-androstanodiol, sildenafil e flesinoxan, sozinhos ou em combinações, sobre comportamento sexual feminino em ratos, será investigado. Especificamente, comportamento proceptivo (solicitação, tempo de interação social, fungada) e comportamento receptivo (lordose) de ratos fêmeas deve ser classificado por um período de três horas após injeção e posicionamento com um único rato macho sexualmente ativo.

O experimento deve ser conduzido em um planejamento cruzado controlado por placebo aleatoriamente designado, cego, sobre um

grupo de 32 ratos fêmeas adultos, sexualmente ativos. Ambos os ratos machos e fêmeas devem ser individualmente alojados por duas semanas antes de seu (primeiro) dia de teste. Todas as drogas e placebo devem ser administrados por uma única injeção intraperitoneal. Doses de droga são estabelecidas baseadas em literatura. Ratos individuais devem ser submetidos a não mais do que dois tratamentos, separados por uma semana.

#### Experimento 6      MSD em modelo animal

Eficácia de administração combinada de 3-alfa-androstanodiol, um inibidor de PDE5 e/ou um agonista de receptor 5-HT1a sobre função sexual masculina

O efeito de administração de 3-alfa-androstanodiol, sildenafil e flesinoxan, sozinhos ou em combinações, sobre comportamento sexual masculino em ratos, será investigado. Especificamente, latência de montar, frequência de montar, latência de intromissão, frequência de intromissão, latência de ejaculação e intervalo pós-ejaculatório de ratos machos devem ser classificados por um período de três horas após injeção e posicionamento com um único rato fêmea sexualmente ativo.

O experimento deve ser conduzido em um planejamento cruzado controlado por placebo aleatoriamente designado, cego, sobre um grupo de 32 ratos machos adultos, sexualmente ativos. Ambos os ratos machos e fêmeas devem ser individualmente alojados por duas semanas antes de seu (primeiro) dia de teste. Todas as drogas e placebo devem ser administrados por uma única injeção intraperitoneal. Doses de droga são estabelecidas baseadas em literatura. Ratos individuais devem ser submetidos a não mais do que dois tratamentos, separados por uma semana.

#### Referências

1. Laumann, E.O., A. Paik, e 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. e T.M. Penning, *Steroid 5alpha-reductases and 3alpha-hydroxysteroid dehydrogenases: key enzymes in androgen metabolism. Best*  
5 *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 2, Unconjugated steroids. Steroids, 1992. 57(7): p. 319-24.*

## REIVINDICAÇÕES

1. Uso de 3-alfa-androstanodiol, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento de disfunção sexual.

2. Uso de 3-alfa-androstanodiol e um agonista 5-HT1A, caracterizado pelo fato de ser na preparação de um medicamento para o tratamento de disfunção sexual.

3. Uso de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que dito 3-alfa-androstanodiol e dito agonista 5-HT1A são liberados essencialmente ao mesmo tempo.

4. Uso de acordo com a reivindicação 2 ou 3, caracterizado pelo fato de adicionalmente compreender um inibidor de fosfo-diesterase tipo 5 (PDE5).

5. Uso de acordo com a reivindicação 4, caracterizado pelo fato de que dito 3-alfa-androstanodiol, dito inibidor de PDE5 e dito agonista 5-HT1A são liberados essencialmente ao mesmo tempo.

6. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender 3-alfa-androstanodiol.

7. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender 3-alfa-androstanodiol e um agonista 5-HT1A.

8. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que dita composição é planejada para liberar dito 3-alfa-androstanodiol e dito agonista 5-HT1A essencialmente ao mesmo tempo.

9. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 7 ou 8, caracterizada pelo fato de adicionalmente compreender um inibidor de PDE5.

10. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que dita composição é planejada para liberar dito 3-alfa-androstanodiol, dito inibidor de PDE5 e dito agonista 5-HT1A essencialmente ao mesmo tempo.

11. Kit de partes, caracterizado pelo fato de compreender pelo menos uma composição farmacêutica compreendendo 3-alfa-androstanodiol e pelo menos uma composição compreendendo um agonista 5-HT1A, sendo que dito kit adicionalmente compreende instruções com respeito à administração de ditas composições.

12. Kit de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de adicionalmente compreender uma composição farmacêutica compreendendo um inibidor de PDE5.

13. Kit de partes, caracterizado pelo fato de compreender uma composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 7 a 10.

14. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que dita disfunção sexual é disfunção sexual masculina.

15. Uso de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 5, caracterizado pelo fato de que dita disfunção sexual é disfunção sexual feminino.



RESUMO

“USO DE 3-ALFA-ANDROSTANODIOL, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, KIT DE PARTES”

5 A invenção refere-se ao campo de disfunção sexual masculina e/ou feminina. A invenção especialmente se refere ao uso de 3-alfa-androstanodiol, preferivelmente em combinação com um agonista 5-HT1A. Opcionalmente, dito 3-alfa-androstanodiol e dito agonista 5HT1a são adicionalmente combinados com um inibidor de fosfo-diesterase tipo 5 (PDE5).