



(51) МПК
A61K 31/568 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 15/10 (2006.01)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: 2009120992/15, 02.11.2007

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
02.11.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
03.11.2006 EP 06076976.7

(43) Дата публикации заявки: 10.12.2010 Бюл. № 34

(45) Опубликовано: 27.08.2013 Бюл. № 24

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: Frye CA et al. Behavioral effects of 3 alpha-androstenediol. I: Modulation of sexual recaptivity and promotion of GABA-stimulated chloride flux. Behav Brain Res. 1996 Sep; 79(1-2): 109-18. Реферат [онлайн] [найдено 2011-04-28] Найдено из базы данных PubMed PMID: 8883822. Morali G. et al. Mechanisms regulating male sexual behavior in the rat: role of (см. прод.)

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: 03.06.2009

(86) Заявка РСТ:
NL 2007/050535 (02.11.2007)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2008/054215 (08.05.2008)

Адрес для переписки:

129090, Москва, ул. Б.Спасская, 25, стр.3,
ООО "Юридическая фирма Городиский и
Партнеры", пат.пов. Е.Е.Назиной, рег.№ 517

(72) Автор(ы):

**ТЕЙТЕН Ян Йохан Адриан (NL),
БЛУМЕРС Йоханнес Мартинус Мария (NL),
ДЕ ЛАНГЕ Робертус Петрус Йоханнес (NL)**

(73) Патентообладатель(и):

ЭМОУШНЛ БРЭЙН Б.В. (NL)**(54) ПРИМЕНЕНИЕ 3-АНДРОСТАНДИОЛА, НЕОБЯЗАТЕЛЬНО В СОЧЕТАНИИ С АГОНИСТОМ 5-НТ1А ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕКСУАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ**

(57) Реферат:

Предложены: применение 3-альфа-андростандиола и агониста 5-НТ1А для изготовления лекарственного средства для лечения сексуальной дисфункции по потребности, где указанные 3-альфа-андростандиол и агонист 5-НТ1А высвобождаются по существу в одно и то же

время приблизительно от одного до двух часов до сексуальной активности таким образом, что пиковые эффекты 3-альфа-андростандиола и агониста 5-НТ1А (в частности, флезиноксана) по меньшей мере частично совпадают; соответствующие фармацевтическая композиция и набор для лечения сексуальной дисфункции по потребности. Заявленные

средство, композиция и набор могут дополнительно включать ингибитор фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ5 - силденафил). Изобретение обеспечивает непродолжительный (в несколько часов) суперфизиологический пик в крови 3-альфа-

андростандиола, что предполагает максимальное повышение внимания к эротическим символам и сексуальной мотивации, и максимальное снятие подавленных поведенческих реакций. 3 н. и 8 з.п. ф-лы.

(56) (продолжение):

3 alpha- and 3 beta-androstanediols. Biol Reprod. 1994 Sep; 51(3):562-71. [онлайн] [найдено 2011-04-28] Найдено из базы данных PubMed PMID: 7803627. US 6242436 B1, 05.06.2001. РУКОВОДСТВО ПО МЕДИЦИНЕ «THE MERCK MANUAL». - М.: Мир, 1997, т.2, с.30-36. Haensel SM et al. Flesinoxan: a prosexual drug for male rats. Eur J Pharmacol. 1997 Jul 2; 330(1):1-9. Реферат [онлайн] [найдено 2011-05-03] Найдено из базы данных PubMed PMID: 9228408. WO 2005/007166 A1, 27.01.2005. WO 94/28902 A1, 22.12.1994 (& аналог RU 2130776 C1, 27.05.1999). Doggrell SA Comparison of clinical trials with sildenafil, vardenafil and tadalafil in erectile dysfunction. Expert Opin Pharmacother. 2005 Jan; 6 (1):75-84. Реферат [онлайн] [найдено 2011-05-03] Найдено из базы данных PubMed PMID: 15709885. ЭНЦИКЛОПЕДИЯ ЛЕКАРСТВ. - М.: РЛС, 2001, с.788-789. RU 2152787 C2, 20.07.2000. RU 2285519 C2, 27.08.2001. US 2004/0147564 A1, 29.07.2004. WO 02005/107810 A2, 17.11.2005. ГРЭХАМ-СМИТ Д.Г. и др. Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. - М.: Медицина, 2000, с.18-20. ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ЭНЦИКЛОПЕДИЯ статья «Железы и поведение» (glands and behavior) [онлайн] [найдено 2011-05-03] Найдено из базы данных YANDEX.

RU 2 4 9 1 0 7 3 C 2

RU 2 4 9 1 0 7 3 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

- (51) Int. Cl.
A61K 31/568 (2006.01)
A61K 45/00 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 15/00 (2006.01)
A61P 15/10 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2009120992/15, 02.11.2007**

(24) Effective date for property rights:
02.11.2007

Priority:

(30) Convention priority:
03.11.2006 EP 06076976.7

(43) Application published: **10.12.2010 Bull. 34**

(45) Date of publication: **27.08.2013 Bull. 24**

(85) Commencement of national phase: **03.06.2009**

(86) PCT application:
NL 2007/050535 (02.11.2007)

(87) PCT publication:
WO 2008/054215 (08.05.2008)

Mail address:

**129090, Moskva, ul. B.Spasskaja, 25, str.3, OOO
"Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery",
pat.pov. E.E.Nazinoj, reg.№ 517**

(72) Inventor(s):

**TEJTEN Jan Jokhan Adrian (NL),
BLUMERS Jokhannes Martinus Marija (NL),
DE LANGE Robertus Petrus Jokhannes (NL)**

(73) Proprietor(s):

EhMOUShNL BREhJN B.V. (NL)

(54) USING 3-ANDROSTANEDIOL OPTIONALLY IN COMBINATION WITH 5-HT1A ANTAGONIST FOR TREATING SEXUAL DYSFUNCTION

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: there are presented: using 3-alpha-androstanediol and 5-HT1A agonist for preparing a drug for sexual dysfunction on demand, wherein above 3-alpha-androstanediol and 5-HT1A agonist substantially release at the same time approximately from one to two hours before sexual activity, thereby peak effects of 3-alpha-androstanediol and 5-HT1A agonist (particularly, of flesinoxan) coincide in time at least partially; the respective

pharmaceutical composition and kit for treating sexual dysfunction on demand. The declared drug, composition and kit may additionally contain type 5 phosphodiesterase inhibitor (PDE5 - sildenafil).

EFFECT: invention provides a short (over a few hours) superphysiological peak of blood 3-alpha-androstanediol that provides calling the greatest possible attention to erotic symbols and sexual motivation, and relieving the depressed behavioral responses to the maximum.

11 cl

RU 2 4 9 1 0 7 3 C 2

RU 2 4 9 1 0 7 3 C 2

Настоящее изобретение относится к мужской и/или женской сексуальной дисфункции. Конкретно, настоящее изобретение относится к применению по потребности 3-альфа-андростандиола, предпочтительно в сочетании с агонистом 5-НТ1А. Указанный 3-альфа-андростандиол и указанный агонист 5-НТ1а, в предпочтительном варианте, далее могут быть объединены с ингибитором фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ5).

Мужская сексуальная дисфункция (МСД) относится к различным отклонениям или нарушениям в сексуальной функции мужчин, включая подавленное сексуальное желание (ISD), эректильную дисфункцию (ЭД) или импотенцию и преждевременную эякуляцию (ПЭ, также известную как ускоренная эякуляция, ранняя эякуляция или ejection precox) и аноргазмию. ЭД успешно поддается лечению с использованием ингибиторов ФДЭ5, таких как силденафил, варденафил и тадалафил. Применяемое в настоящее время успешное лечение ПЭ включает анестезирующие кремы (типа лидокаина, прилокаина и их сочетания), которые снижают неприятные ощущения в половом члене, и антидепрессанты SSRI, такие как пароксетин, флуоксетин и сертралин. Тогда как для успешного лечения ISD в настоящее время отсутствуют подходящие препараты.

Женская сексуальная дисфункция (ЖСД) относится к различным отклонениям или нарушениям в сексуальной функции, ведущим к потере интереса к сексуальной активности, повторяющейся неспособности достигать или поддерживать сексуальное возбуждение, к неспособности достичь оргазма после достаточного возбуждения. В одном из проведенных за последнее время исследований было подсчитано, что 43% женщин страдают от сексуальной дисфункции в США [1]. Проблемы, связанные с низким уровнем сексуального желания (22%) и сексуального возбуждения (14%), относятся к наиболее распространенным категориям сексуальной дисфункции у женщин. Эти категории можно использовать в качестве рабочих определений, и именно они соответствуют лексикону, принятому среди исследователей и врачей. Однако, будет некорректно полагать, что указанные расстройства полностью не зависят друг от друга. Как исследования отдельных случаев, так и эпидемиологические исследования показали, что указанные расстройства могут частично перекрываться и могут быть взаимозависимыми. В ряде случаев возможно идентифицировать первичное расстройство, которое ведет к развитию других, но во многих случаях это практически невозможно.

3-альфа-андростандиол описан в US 6242436 B1, в качестве альтернативы заместительной терапии андрогенами и для решения проблем, связанных со снижением/истощением уровня андрогенов у человека. Целью такого замещения является восполнение субфизиологических сывороточных концентраций дигидротестостерона (ДГТ) путем введения 3-альфа-андростандиола. Кроме того, механизм эффекта по ослаблению проблем, связанных со снижением/истощением уровня андрогенов, связан с восполнением ДГТ, согласно патенту US 6242436 B1. Истощение по андрогенам может снижать сексуальную мотивацию. Однако, сниженная сексуальная мотивация зачастую не вызывается аномальными концентрациями андрогена.

Для лечения мужского и/или женского сексуального расстройства (или дисфункции) было предложено и использовалось множество различных подходов, которые имели больший или меньший успех. В WO 2005/107810 описывается применение тестостерона и ингибитора фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ5) таким образом, что указанные компоненты должны высвобождаться в определенном порядке и в определенном

временном режиме применительно к сексуальной активности. Хотя такой подход к лечению дает обнадеживающие результаты, предполагаемые сроки введения рассматриваются как нежелательно длинные в контексте ожидаемой сексуальной активности. Кроме того, лечение, описанное в WO 2005/107810, представляет собой в некоторой мере усложненный подход, определяемый композицией активных ингредиентов, где указанные активные ингредиенты должны вводиться в определенном порядке и/или с определенными временными интервалами. В случае людей, которые не очень пунктуальны и не могут точно соблюдать порядок приема активных ингредиентов в нужное время, поставленная цель лечения сексуальной дисфункции может быть либо не достигнута, либо достигнута лишь частично.

Настоящее изобретение относится к введению 3-альфа-андростандиола, который индуцирует повышенную сексуальную мотивацию и повышенное внимание к сексуальным раздражителям у мужчин с МСД и у женщин с ЖСД. Указанное, зависимое от введения 3-альфа-андростандиола, усиление мотивации и внимания, является, в свою очередь, независимым от предшествующих концентраций андрогена; так, введение 3-альфа-андростандиола будет повышать сексуальную мотивацию и внимание к сексуальным раздражителям у мужчин и женщин с нормальными (т.е. физиологическими) или субфизиологическим уровнями андрогена. Согласно настоящему изобретению, временной промежуток между приемом активных ингредиентов и сексуальной активностью может быть снижен при использовании 3-альфа-андростандиола (в сравнении с сублингвальным приемом тестостерона). Кроме того, в одном из вариантов осуществления настоящего изобретения, указанные активные ингредиенты могут вводиться в одно время и это минимизирует риск того, что субъект забудет принять один из активных ингредиентов вовсе не примет его или не примет его в нужное время. Достигаемые результаты сравнимы с результатами, получаемыми при использовании соединений, описанных в WO 2005/107810. Это является в некоторой мере удивительным, поскольку 3-альфа-андростандиол представляет собой значительно более слабый андроген, чем тестостерон, и также в связи с тем, что, как полагают, 3-альфа-андростандиол оказывает эффект на другой рецептор, рецептор ГАМК [2] (также, в контексте его сравнения с тестостероном). Другим преимуществом 3-альфа-андростандиола относительно тестостерона является сниженный уровень побочных эффектов по маскулинизации и сниженный риск развития рака, поскольку тестостерон не вводится и, в этом случае, не может быть восстановлен до эстрадиола.

В первом варианте, настоящее изобретение относится к применению 3-альфа-андростандиола при изготовлении лекарственного средства для лечения сексуальной дисфункции. В контексте настоящего описания, термин «сексуальная дисфункция» относится к мужской и/или женской сексуальной дисфункции.

3-альфа-андростандиол также известен, как 5 α -андростан-3 α ,17 β -диол и представляет собой один из метаболитов тестостерона. Тестостерон может быть превращен в 5 α -дигидротестостерон (ДГТ) под действием 5 α -редуктаз. Далее, ДГТ превращается в 3-альфа-андростандиол под действием дегидрогеназы 3 α -гидроксистероида (также известной как 3-оксидоредуктаза и 3 α -гидроксистероид-оксидоредуктаза, 3 α -HSD-редуктаза). Указанное превращение из тестостерона в ДГТ является однонаправленным, превращение ДГТ в 3-альфа-андростандиол представляет собой двунаправленное превращение: 3 α -HSD-оксидазы могут также выполнять преобразование 3-альфа-андростандиола в ДГТ. Равновесие реакции 3 α -HSD-редуктазы/оксидазы, по всей видимости, подвергается автоматической

регуляции за счет циркулирующих в крови стероидных гормонов, таких как тестостерон, ДГТ и 3-альфа-андростандиол, а также под действием эстрогена, гормона роста и связанных со стрессом глюкокортикоидов [3]. У человека выявлены как существующие три указанных изоформы 3 α -HSD-редуктазы, две из которых
5 обнаружены в головном мозге (h3 α -HSD2 и 3, также известные как AKR 1C2 и AKR 1C3).

Согласно настоящему изобретению, уровень свободного 3-альфа-андростандиола предпочтительно должен достигать пиковых значений, превышающих, по меньшей
10 мере, в 10-100 раз и предпочтительно в 5-100 раз нормальные сывороточные уровни [4] (т.е. составлять 0,6-6 и предпочтительно 0,3-6 нг/л для женщин и 2,2-22 и предпочтительно 1,1-22 нг/л для мужчин), что в типичном случае происходит во временном интервале от 1 до 60 минут после приема 3-альфа-андростандиола.

3-альфа-андростандиол предпочтительно вводят в составе композиции, которая
15 приводит к резкому и быстрому повышению уровня 3-альфа-андростандиола в кровотоке у того субъекта, которому проводится такое введение. В этой связи, настоящее изобретение относится к применению, где указанный 3-альфа-андростандиол вводится в виде сублингвальной композиции, например,
20 сублингвальной композиции, включающей циклодекстрин в качестве носителя.

Другим примером подходящего способа введения является буккально-слизистое или интраназальное введение, которое также может проводиться при использовании
циклодекстриновой композиции или других применяемых для композиции
25 эксципиентов, разбавителей и т.п. Типичным примером такой композиции может быть композиция в гидроксипропил-бета-циклодекстрине, хотя для специалистов в данной области известны также другие бета-циклодекстрины и другие обычно применяемые эксципиенты, разбавители и т.п., которые могут использоваться для изготовления
30 композиции, включающей 3-альфа-андростандиол и которые высвобождают по существу весь 3-альфа-андростандиол в течение одного короткого периода выброса. Указанные выбросы типично происходят в течение короткого промежутка времени (например, в течение 60-120 секунд, более предпочтительно, в течение 60 секунд) после введения, что ведет к повышению плазменных уровней 3-альфа-андростандиола
35 примерно через 1-60 минут и такие уровни длятся, по меньшей мере, в течение 180 минут после момента приема.

3-альфа-андростандиол в кровотоке связывается с SHBG (глобулин, связывающий
стероидный гормон) и с альбумином. Важно отметить, что пик плазменного уровня 3-
40 альфа-андростандиола, согласно настоящему изобретению, присутствует и рассчитывается в виде свободного 3-альфа-андростандиола, как фракция, не связывающаяся с альбумином и SHBG. Таким образом, вводимая доза 3-альфа-андростандиола должна быть достаточно высокой, с тем, чтобы насыщать альбумин и SHBG (т.е. концентрация 3-альфа-андростандиола должна быть достаточно высокой
45 для того, чтобы предотвратить полное связывание 3-альфа-андростандиола с SHBG или альбумином) или может быть предусмотрен другой путь, позволяющий избежать связывания с альбумином или SHBG, такой как применение конкурентного вещества для сайта связывания 3-альфа-андростандиола на SHBG.

В отличие от других подходов к лечению сексуальных дисфункций, основанных на
50 использовании 3-альфа-андростандиола, применение согласно настоящему описанию (включая соответствующий способ) направлено на временное повышение уровня 3-альфа-андростандиола у субъекта, подлежащего лечению. Другие способы направлены на восстановление/замещение/восполнение уровня 3-альфа-

андростандиола (или его метаболитов, таких как ДГТ) до нормальных (т.е. физиологических) значений, характерных для нормального субъекта. В предпочтительном варианте, 3-альфа-андростандиол вводят таким образом, что достигается непродолжительный (несколько часов) суперфизиологический пик 3-альфа-андростандиола в кровотоке субъекта, которому он вводится.

Согласно второму варианту, настоящее изобретение относится к эффективному сочетанию 3-альфа-андростандиола с другим соединением, например, настоящее изобретение относится к применению 3-альфа-андростандиола и агониста 5-НТ1А при изготовлении лекарственного средства для лечения сексуальной дисфункции у мужчин и/или женщин. В предпочтительном варианте, указанный 3-альфа-андростандиол и указанный агонист 5-НТ1А высвобождаются по существу в одно и то же время.

Предпочтительно, используемый агонист 5-НТ1А является селективным для рецептора 5-НТ1А относительно других рецепторов 5-НТ и α -адренорецептора и рецептора допамина. Неограничивающие примеры агониста 5-НТ1А включают 8-ОН-ДРАТ, альнеспирон, AP-521, буспар, буспирон, диппропил-5-СТ, DU-125530, E6265, эбалзотан, эптапирон, флезиноксан, флибансерин, гепирон, ипсапирон, лесопитрон, LY293284, LY301317, MKC242, R(+)-UH-301, репинотан, SR57746A, сунепитрон, SUN-N4057, тандоспорин, U-92016A, урапидил, VML-670, залоспирон или запразидон.

Как было указано выше, одной из проблем, ассоциированных с проводимым в настоящее время лечением, является большой временной промежуток между приемом активных ингредиентов и проявлением сексуальной активности. Согласно вариантам осуществления настоящего изобретения по приему 3-альфа-андростандиола, указанная временная задержка сокращается от примерно 4 часов до примерно 1 часа. Это приводит к снижению указанного временного промежутка примерно на 3 часа.

Специалистам в данной области очевидно, что активные ингредиенты предпочтительно вводятся/высвобождаются таким образом, что эффекты их пиковых значений (т.е. эффекты определяемые их активностью), по меньшей мере частично, перекрываются/совпадают и предпочтительно полностью перекрываются. В том, что касается тестостерона и 3-альфа-андростандиола, эффект пика означает максимальное повышение внимания к эротическим стимулам и сексуальной мотивации. В том, что касается 5-НТ1А агониста, это означает максимальное снятие подавленных поведенческих реакций. Эта цель может быть достигнута в рамках различных стратегий. В настоящем изобретении описывается один неограничивающий пример.

В предпочтительном варианте, указанный 3-альфа-андростандиол и указанный агонист 5-НТ1А по существу высвобождаются в одно и то же время. Термин «по существу в одно и то же время» следует понимать как означающий, что предпочтительно 3-альфа-андростандиол и агонист 5-НТ1А достигают своих пиковых значений в сыворотке у субъекта, принимающего их, в течение 30 минут относительно друг друга, в течение 25-30 минут, более предпочтительно, 20-25 минут, еще более предпочтительно, 15-20 или 10-15 минут, и наиболее предпочтительно, оба соединения высвобождаются у субъекта в течение 0-10 минут друг относительно друга.

Как указывалось выше, для достижения оптимального эффекта 3-альфа-андростандиола и агониста 5-НТ1А, желательно, чтобы совпадали эффекты пиков обоих соединений. Однако, даже если пиковые эффекты лишь частично перекрываются, это также приведет к желательному результату (например, в случае лечения ЖСД). Имеется временной промежуток до начала действия 3-альфа-андростандиола, составляющий примерно 1-60 минут (при пероральном приеме 3-альфа-андростандиола этот промежуток может быть еще больше), и эффект 3-альфа-

андростандиола длится примерно 3 часа. Различные агонисты 5-HT_{1A} достигают своих пиковых концентраций в плазме в разные временные точки, но для специалиста в данной области должно быть очевидно, что если введение 3-альфа-андростандиола и агониста рецептора 5-HT_{1A} проводится таким образом, что пиковые концентрации
5
обоих веществ будут совпадать, то время введения может различаться между соответствующими значениями для 3-альфа-андростандиола и для другого агониста рецептора 5-HT_{1A}. В результате высвобождения 3-альфа-андростандиола и агониста рецептора 5-HT_{1A} по существу в одно и то же время, их эффекты будут, по меньшей
10
мере частично, совпадать. Для специалиста в данной области очевидно, что 3-альфа-андростандиол и агонист 5-HT_{1A} могут быть изготовлены с получением композиции таким образом, что их высвобождение будет задерживаться. Так, например, активные ингредиенты вводят в композицию в сочетании с покрытием или окружаются таким
15
покрытием, которое растворяется через 2 часа. В этом случае, активные ингредиенты могут приниматься за 2-3 часа до сексуальной активности. Другие вариации также очевидны и могут быть осуществлены специалистом в данной области, и все такие возможные вариации входят в область настоящего изобретения.

В рамках еще одного варианта, настоящее изобретение относится к применению 3-
20
альфа-андростандиола, агониста 5-HT_{1A} и ингибитора фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ5) при изготовлении лекарственного средства для лечения сексуальной дисфункции.

Доступно множество ингибиторов ФДЭ5. Одним из примеров ФДЭ5 является варденафил-НСI, который химически известен как пиперазин, моногидрохлорид 1-[[3-
25
(1,4-дигидро-5-метил-4-оксо-7-пропилимидазо[5,1-f][1,2,4]триазин-2-ил)-4-этоксифенил]сульфонил]-4-этила. В дополнение к активному ингредиенту, варденафилу-НСI, каждая таблетка содержит микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон, коллоидный диоксид кремния, стеарат магния, гипромеллозу, полиэтиленгликоль,
30
диоксид титана, оксид желтого железа и оксид красного железа. Другим соответствующим примером является цитрат силденафила, который химически обозначается как цитрат 1-[[3-(6,7-дигидро-1-метил-7-оксо-3-пропил-1Нпиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)-4-этоксифенил]сульфонил]-4-метилпиперазина. Кроме активного
35
ингредиента, цитрата силденафила, каждая таблетка содержит следующие ингредиенты: микрокристаллическую целлюлозу, безводный двухосновный фосфат кальция, натрий-кроскармеллозу, стеарат магния, гидроксипропилметилцеллюлозу, диоксид титана, лактозу, триацетин и синий краситель FD & C Blue #2, на алюминиевой подложке. Другим примером является тадалафил, который химически
40
обозначается как пиразино[1',2':1,6]пиридо[3,4-b]индол-1,4-дион, 6-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-2,3,6,7,12,12а-гексагидро-2-метил-, (6R,12aR)-. Кроме активного ингредиента, тадалафила, каждая таблетка содержит следующие ингредиенты: натрий-кроскармеллозу, гидроксипропилцеллюлозу, гипромеллозу, оксид железа, моногидрат лактозы, стеарат магния, микрокристаллическую целлюлозу, лаурилсульфат натрия,
45
тальк, диоксид титана и триацетин.

При этом, число ингибиторов ФДЭ5 все больше возрастает и другие неограничивающие примеры включают: E-4021, E-8010, E-4010, AWD-12-217 (запринаст), AWD 12-210, UK-343,664, UK-369003, UK-357903, BMS-341400, BMS-223131,
50
FR226807, FR-229934, EMR-6203, Sch-51866, IC485, TA-1790, DA-8159, NCX-911 или KS-505a или соединения, описанные в WO 96/26940.

Для специалиста в данной области очевидно, что активные ингредиенты предпочтительно вводятся/высвобождаются таким образом, что эффекты их пиков

(т.е. достигаемый эффект их активностей), по меньшей мере частично, перекрывается/совпадает и предпочтительно полностью перекрывается. В том, что касается тестостерона и 3-альфа-андростандиола, эффект пика означает максимальное повышение внимания к эротическим символам и к сексуальной мотивации.

5 Применительно к ингибитору ФДЭ5, эффект пика заключается в максимальном повышении активности NANC пути (неадренергический нехолинергический путь) в автономной нервной системе, а применительно к агонисту 5-НТ1А, это означает максимальное снятие подавленных поведенческих реакций. Данная цель может быть
10 достигнута в рамках разных стратегий. Ниже приводится один неограничивающий пример такой стратегии.

В предпочтительном варианте, настоящее изобретение относится к применению 3-альфа-андростандиола, агониста 5-НТ1А и ингибитора ФДЭ5 при изготовлении
15 лекарственного средства для лечения сексуальной дисфункции, где указанный 3-альфа-андростандиол, указанный агонист 5-НТ1А и указанный ингибитор ФДЭ5 высвобождаются по существу в одно и то же время.

И вновь, очевидно, что эффекты (т.е. активности) разных компонентов, по меньшей мере частично, перекрываются или предпочтительно полностью перекрываются. Это
20 достигается за счет высвобождения активных ингредиентов по существу в одно и то же время. Такой характер высвобождения достигается при использовании разных стратегий. Предпочтительно, активный ингредиент 3-альфа-андростандиол, агонист 5-НТ1А, а также ингибитор ФДЭ5, изготавливаются с образованием композиции таким образом, что активные ингредиенты высвобождаются непосредственно в момент
25 введения. В таком случае, все активные ингредиенты могут вводиться/приниматься в одно время. В рамках еще одного примера, 3-альфа-андростандиол, агонист 5-НТ1А, а также ингибитор ФДЭ5 изготавливаются таким образом, что активные ингредиенты высвобождаются примерно через 1 час. В этом случае, активные ингредиенты
30 вводятся примерно за 1-2 часа до сексуальной активности. Однако, для специалистов в данной области очевидно, что возможны различные вариации в механизме введения, в зависимости от используемой композиции активных ингредиентов.

Ссылка в контексте настоящего описания на сексуальную дисфункцию включает мужскую и/или женскую дисфункцию. Ссылка на мужскую сексуальную дисфункцию
35 включает подавленное сексуальное желание (ISD), эректильную дисфункцию (ЭД) и преждевременную эякуляцию (ПЭ). Ссылка на женскую сексуальную дисфункцию включает гипоактивное расстройство сексуального желания (HSDD), женское расстройство сексуального возбуждения (FSAD) и женское оргазменное
40 расстройство (FOD).

Варианты настоящего изобретения, относящиеся к агонисту 5-НТ1А, предпочтительно используются для лечения женской сексуальной дисфункции, т.е. для
повышения сексуального возбуждения у субъектов (в случае женского расстройства сексуального возбуждения) и является особенно эффективным у женщин, страдающих
45 от расстройства женского сексуального возбуждения, за счет снятия в головном мозге ингибирования сексуального поведения.

В другом варианте осуществления настоящего изобретения, выбраны способы введения, включая такие способы, которые являются наименее инвазивными
50 (например, пероральный, буккально-слизистый или интраназальный прием). На мотивацию в сексуальном поведении не должны оказывать отрицательное влияние инвазивные способы введения.

Применение согласно настоящему описанию может включать в альтернативном

варианте композицию, полученную следующим образом:

(i) 3-альфа-андростандиол и агонист 5-НТ1А, используемые в рамках способа лечения сексуальной дисфункции; или

5 (ii) 3-альфа-андростандиол, агонист 5-НТ1А и ингибитор ФДЭ5, используемые в способе лечения сексуальной дисфункции.

В предпочтительном варианте, настоящее изобретение относится к применению 3-альфа-андростандиола и агониста 5-НТ1А (и необязательно также ингибитора ФДЭ5) при изготовлении лекарственного средства для лечения женской сексуальной
10 дисфункции. В еще одном предпочтительном варианте, настоящее изобретение относится к 3-альфа-андростандиолу и агонисту 5-НТ1А (и необязательно также к ингибитору ФДЭ5) при получении лекарственного средства для лечения мужской сексуальной дисфункции.

15 Настоящее изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей 3-альфа-андростандиол.

3-альфа-андростандиол предпочтительно представлен в форме сублингвальной композиции, например, сублингвальной композиции, включающей циклодекстрины в качестве носителя. Другим примером подходящего способа введения является
20 буккально-слизистое или интраназальное введение, которое может быть осуществлено с помощью циклодекстриновой композиции или композиции с другими обычными эксципиентами, разбавителями и т.п. В предпочтительном варианте осуществления настоящего изобретения, указанное лекарственное средство предназначено для сублингвального введения, например, указанная композиция включает циклодекстрин,
25 такой как циклопропил-бета-циклодекстрин. Типичный неограничивающий пример образца изготовленного препарата 3-альфа-андростандиола (в расчете на 0,1-0,5 мг 3-альфа-андростандиола) включает образец, состоящий из 0,1-0,5 мг 3-альфа-андростандиола, 5 мг гидроксипропил-бета-циклодекстринов (носитель), 5 мг этанола
30 и 5 мг воды, хотя количества каждого из компонентов могут быть выше или ниже указанных.

В еще одном варианте, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей 3-альфа-андростандиол и агонист 5-НТ1А. Указанная
35 фармацевтическая композиция, включающая агонист 5-НТ1А, может варьировать относительно вводимых доз, в зависимости от типа используемого агониста 5-НТ1А. Кроме того, она может варьировать по дозам, в зависимости от веса пациента, и такие дозы предпочтительно определяются лечащим врачом.

В предпочтительном варианте, настоящее изобретение относится к
40 фармацевтической композиции, включающей 3-альфа-андростандиола и агонист 5-НТ1а, где указанная композиция предназначена для высвобождения указанного 3-альфа-андростандиола и указанного агониста 5-НТ1А по существу в одно и то же время. Указанная фармацевтическая композиция может быть разработана таким образом, что 3-альфа-андростандиол и агонист 5-НТ1А высвобождаются
45 (непосредственно) при введении, или таким образом, что 3-альфа-андростандиол и агонист 5-НТ1А высвобождаются после некоторого временного интервала (например, после 2 часов). Этот интервал зависит от используемой композиции двух ингредиентов.

В еще одном варианте, настоящее изобретение относится к фармацевтической
50 композиции, включающей 3-альфа-андростандиол, агонист 5-НТ1А и ингибитор ФДЭ5. Указанная фармацевтическая композиция, включающая ингибитор ФДЭ5, предпочтительно включает, по меньшей мере, 25 мг силденафила (или 5 мг варденафила или 5 мг тадалафила) и максимум 100 мг силденафила (или 20 мг

варденафила или 20 мг тадалафила) или сравнимые дозировки других ингибиторов ФДЭ5. Преимуществом использования, по меньшей мере, трех разных активных ингредиентов заключается в том, что индивидуальные используемые количества могут быть снижены, если сравнивать с вариантом лечения, основанном только на двух активных ингредиентах.

В предпочтительном варианте, настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции, включающей 3-альфа-андростандиол, агонист 5-НТ1А и ингибитор ФДЭ5, где указанная композиция предназначена для высвобождения указанного 3-альфа-андростандиола, указанного агониста 5-НТ1А и указанного ингибитора ФДЭ5 по существу в одно и то же время. Ингредиенты могут быть изготовлены с образованием композиции (например, с целью прямого/быстрого или задержанного высвобождения) таким образом, что активные ингредиенты могут приниматься в одно время, и в этой связи, такая стратегия снижает вероятность того, что активный ингредиент вообще не будет употреблен или будет употреблен в несоответствующее время.

Указанные активные ингредиенты (например, 3-альфа-андростандиол и/или агонист 5-НТ1А и/или ингибитор ФДЭ5) могут присутствовать в любой подходящей форме, такой как форма таблеток, капсул, препаратов на основе поличастиц, гелей, пленок, растворов или суспензий, и могут включать разбавители и/или эксципиенты, и/или связующие вещества, и/или средства, способствующие разложению, и/или замасливатели, и/или красители. Могут также применяться препараты с разным характером профилей высвобождения, таким как непосредственное высвобождение или задержанное высвобождение.

Поскольку эффекты различных активных ингредиентов должны, по меньшей мере частично, совпадать и предпочтительно, полностью совпадать, настоящее изобретение предпочтительно относится также к инструкциям по введению препаратов. В этой связи, настоящее изобретение также относится к набору из соответствующих частей, которые включают, по меньшей мере, одну фармацевтическую композицию, включающую 3-альфа-андростандиол и, по меньшей мере, одну композицию, включающую агонист 5-НТ1А, где указанный набор также включает инструкции относительно введения указанной композиции. В еще одном варианте, настоящее изобретение также относится к набору, состоящему из частей, которые включают, по меньшей мере, одну фармацевтическую композицию, включающую 3-альфа-андростандиол, по меньшей мере, одну композицию, включающую агонист 5-НТ1А и, по меньшей мере, одну композицию, включающую ингибитор ФДЭ5, где указанный набор также включает инструкции по введению такого рода композиций.

Настоящее изобретение также относится к набору, состоящему из частей, которые включают фармацевтическую композицию согласно настоящему описанию, т.е. фармацевтическую композицию, включающую 3-альфа-андростандиол и агонист 5-НТ1А и необязательно ингибитор ФДЭ5.

Для дальнейшего повышения эффектов набора из частей согласно настоящему изобретению, указанный набор может также включать способы проведения когнитивной интервенции и стимуляции. Информация такого рода может присутствовать на любом носителе данных (бумага, компакт-диски, диски DVD), пассивном или интерактивном, или может быть дана ссылка на вебсайт в Интернете, который, по меньшей мере частично, разработан таким образом, чтобы способствовать достижению цели указанной когнитивной стимуляции. Иногда

предпочтительно, чтобы указанная когнитивная стимулирующая информация поступала подсознательно, т.е. за порогом сознания.

Ниже описываются сочетания активных ингредиентов, которые могут включать также другие подходящие активные ингредиенты.

Настоящее изобретение также относится к способу лечения мужчин или женщин, страдающих от сексуальной дисфункции, путем введения указанным мужчине или женщине сочетания эффективных количеств 3-альфа-андростандиола и агониста 5-НТ1А (и необязательно ингибитора ФДЭ5).

Ниже настоящее изобретение более подробно описывается с помощью прилагаемых неограничивающих примеров.

Экспериментальная часть

Эксперимент 1. Введение 3-альфа-андростандиола и флезиноксана при ЖСД

Эффективность воздействия объединенного введения 3-альфа-андростандиола и агониста рецептора 5-НТ1А-флезиноксана на АВП (VPA) в ответ на просмотр фрагмента эротического фильма у женщин с ЖСД.

В рандомизированное, контролируемое исследование с двойной слепой меткой, включающее плацебо, в перекрестном формате проведения, включили группу из 16 женщин с женской сексуальной дисфункцией (ЖСД), которые получали следующие препараты:

1. 3-альфа-андростандиол (0,1 мг) и флезиноксан (1 мг)
2. один 3-альфа-андростандиол (0,1 мг)
3. один флезиноксан (1 мг)

4. плацебо

в 4 отдельных экспериментальных дня.

Определяют амплитуду вагинального пульса в ответ на просмотр фрагментов нейтрального и эротического фильмов, непосредственно после введения препарата и через 1 час после введения препарата. Четыре дня эксперимента разделялись (по меньшей мере) трехдневным периодом. При введении всех препаратов, субъекты получали одну капсулу, состоящую либо из флезиноксана, либо из плацебо, и одну жидкую композицию, включающую либо 3-альфа-андростандиол, либо плацебо. И капсула, и жидкая композиция принимались в одно и то же время за один час до тестирования. Эффект сублингвального приема 3-альфа-андростандиола и флезиноксана перекрывается в связи с аналогичным временным периодом задержки в их действии (0-1 час).

Эксперимент 2. Введение 3-альфа-андростандиола, флезиноксана и силденафила при ЖСД

Эффективность воздействия объединенного введения 3-альфа-андростандиола, агониста рецептора 5-НТ1А-флезиноксана и ингибитора ФДЭ5-силденафила на АВП (VPA), в ответ на просмотр фрагмента эротического фильма у женщин с ЖСД.

В рандомизированное, контролируемое исследование с двойной слепой меткой, включающее плацебо, в перекрестном формате проведения, включили группу из 16 женщин с женской сексуальной дисфункцией (ЖСД), которые получали следующие препараты:

1. 3-альфа-андростандиол (0,1 мг), флезиноксан (1 мг) и силденафил (10 мг)
2. 3-альфа-андростандиол (0,1 мг) и флезиноксан (1 мг)
3. флезиноксан (1 мг) и силденафил (10 мг)
4. один 3-альфа-андростандиол (0,1 мг)
5. один флезиноксан (1 мг)

б. плацебо

в 6 отдельных экспериментальных дней.

Определяют амплитуду вагинального пульса в ответ на просмотр фрагментов нейтрального и эротического фильмов, непосредственно после введения препарата и через 1 час после введения препарата. Шесть дней эксперимента разделялись (по меньшей мере) трехдневным периодом. При введении всех препаратов, субъекты получали одну капсулу, состоящую либо из флезиноксана, либо из силденафила или из силденафила и флезиноксана или из плацебо, и одну жидкую композицию, включающую либо 3-альфа-андростандиол, либо плацебо. И капсула, и жидкая композиция принимались в одно и то же время за один час до тестирования. Эффект сублингвального приема 3-альфа-андростандиола и флезиноксана перекрывается в связи с аналогичным временным периодом задержки в их действии (0-1 час) и перекрываются с высокими сывороточными концентрациями силденафила (T_{max} силденафила 30-120 мин; $T_{1/2}=3,5$ часов).

В ходе экспериментальных сеансов, в рамках экспериментов 1-2, субъектам вводят вагинальный зонд в виде тампона (фотоплетизмограф) для измерения уровня АВП (VPA). Затем субъекты просматривают 10-минутный фрагмент нейтрального фильма, и после этого 5-минутный фрагмент эротического фильма. После проведения таких базовых измерений, субъектам дают один из четырех исследуемых лекарственных сочетаний, описанных выше. После введения препарата, проводят показ указанного набора фрагментов нейтрального (5 минут) и эротического (5 минут) фильмов. Затем удаляют вагинальный зонд. Через 4 часа проводят другие измерения АВП (VPA) в ответ на просмотр нейтрального (6 минут) и эротического (5 минут) фрагментов фильмов. Отслеживают также кровяное давление (в положении лежа и стоя), частоту сердечных сокращений, частоту дыхания и температуру тела в течение всех дней эксперимента.

Экспериментальным сеансам предшествует визит к врачу с целью скрининга. В ходе данного визита пациентов интервьюирует и осматривает специалист отдела гинекологии больницы Флево (Flevo Hospital, Almere) для диагностики ЖСД и для определения возможности их включения в данное исследование. Далее субъектов просят заполнить анкету; для определения индекса женской сексуальной функции (FSFI). После этого субъектов подвергают скринингу для исключения беременности или кормления грудью, вагинальных инфекций, наличия крупных операций в области влагалища и/или вульвы, не выявленных выраженных гинекологических заболеваний или необъяснимых жалоб гинекологического характера. Измеряют вес, рост, кровяное давление (в положении на спине и стоя). Оценивают также состояние сердечно-сосудистой системы и проводят ЭКГ для выявления выраженных аномалий.

Эксперимент 3. Введение 3-альфа-андростандиола и флезиноксана при МСД

Эффективность объединенного введения 3-альфа-андростандиола и агониста рецептора 5-НТ1А- флезиноксана на мужскую сексуальную функцию в ответ на просмотры эротического фильма у мужчин с МСД.

В рамках рандомизированного контролируемого исследования с плацебо с двойной слепой меткой в перекрестном формате, исследуют группу из 16 мужчин с мужской сексуальной дисфункцией (МСД), которые получают следующие препараты:

1. 3-альфа-андростандиол (0,5 мг) и флезиноксан (1 мг)
2. один 3-альфа-андростандиол (0,5 мг)
3. один флезиноксан (1 мг)

4. плацебо

в 4 отдельных экспериментальных дня.

Измеряют распухание и ригидность полового члена после аудиовизуальной стимуляции при просмотре нейтрального и эротического фильмов (VSTR), непосредственно после введения препарата и через 1 час после введения препарата, с последующим непосредственным измерением времени латентности эякуляции при вибротактильной стимуляции (VTS-ELT) и при измерении рефракторного периода эрекции после эякуляции. Четыре дня эксперимента разделяются (по меньшей мере) трехдневным периодом. При введении всех лекарственных препаратов, субъекты получают одну капсулу, состоящую либо из флезиноксана, либо из плацебо, и одну жидкую композицию, содержащую либо 3-альфа-андростандиол, либо плацебо. И капсулу, и жидкую композицию принимают в одно и то же время, за один час до тестирования. Эффект сублингвального введения 3-альфа-андростандиола и флезиноксана перекрываются в связи с аналогичной длительностью лаг-периода (0-1 час).

В случае субъектов, которые имеют в анамнезе эндокринологическое, неврологическое или психиатрическое заболевание и/или проходят такое лечение, проводится стандартный химический анализ крови и стандартные гематологические тесты. Участников просят не принимать алкоголь или психоактивные препараты вечером за день до эксперимента и в день эксперимента. Во время менструаций субъекты не тестируются?

Эксперимент 4. Введение 3-альфа-андростандиола, флезиноксана и силденафила при МСД

Эффективность объединенного введения 3-альфа-андростандиола, агониста рецептора 5-НТ1А- флезиноксана и ингибитора ФДЭ5 силденафила на мужскую сексуальную функцию в ответ на просмотр эротического фильма у мужчин с МСД.

В рамках рандомизированного контролируемого исследования с плацебо с двойной слепой меткой в перекрестном формате, исследуют группу из 16 мужчин с мужской сексуальной дисфункцией (МСД), которые получают следующие препараты:

1. 3-альфа-андростандиол (0,5 мг), флезиноксан (1 мг) и силденафил (10 мг)
2. 3-альфа-андростандиол (0,5 мг) и флезиноксан (1 мг)
3. флезиноксан (1 мг) и силденафил (10 мг)
4. один 3-альфа-андростандиол (0,5 мг)
5. один флезиноксан (1 мг)
6. плацебо

в 6 отдельных экспериментальных дней.

Определяют распухание и ригидность полового члена в ответ на аудиовизуальную стимуляцию при просмотре нейтрального и эротического фильмов (VSTR), непосредственно после введения препарата и через 1 час после введения препарата, с последующим непосредственным измерением периода латентности для эякуляции при вибротактильной стимуляции (VTS-ELT) и при измерении рефракторного периода эрекции после эякуляции. Указанные шесть дней эксперимента разделяются (по меньшей мере) трехдневным периодом. При введении всех лекарственных препаратов, субъекты получают одну капсулу, состоящую либо из флезиноксана, либо из силденафила или силденафила и флезиноксана или плацебо, и одну жидкую композицию, содержащую либо 3-альфа-андростандиол, либо плацебо. И капсулу, и жидкую композицию принимают в одно и то же время, за один час до тестирования. Эффект сублингвального введения 3-альфа-андростандиола и флезиноксана

перекрывается в связи с аналогичной длительностью лаг-периода (0-1 час) и перекрываются с высокими концентрациями силденафила в сыворотке (T_{max} для силденафила 30-1220 минут; $T_{1/2}=3,5$ часа).

5 Перед проведением экспериментов 3-4 проводят скрининг-визит. В рамках данного скрининг-визита, субъектов интервьюирует и осматривает специалист из отдела гинекологии больницы Флево (Flevo Hospital, Almere) для диагностики МСД и для определения возможности включения субъекта в испытание. Субъектов просят заполнить анкету; и определяют по анкете международный индекс эректильной функции (ИЭФ). Определяют вес, рост, кровяное давление (в положении на спине и стоя). Оценивают также состояние сердечно-сосудистой системы и проводят, с последующим анализом, ЭКГ для выявления выраженных аномалий. Участников просят не принимать алкогольные напитки или психоактивные средства вечером за день до эксперимента и в день эксперимента.

15 Экспериментальная модель животных с ЖСД

Эффективность введения 3-альфа-андростандиола, ингибитора ФДЭ5 и/или агониста рецептора 5-HT_{1A} на женскую сексуальную функцию.

В рамках данного эксперимента исследуют эффект введения 3-альфа-андростандиола, силденафила и флезиноксана, по отдельности или в сочетании, на половое поведение самок крыс. Конкретно, оценивают по балльной системе рецептивное поведение самки в течение трех часов после инъекции и помещения с одиноким сексуально активным самцом крысы прорецептивное поведение (ухаживание, время социального взаимодействия, обнюхивания), а также рецептивное поведение (лордоз) самок крыс.

Данный эксперимент проводится в формате слепого рандомизированного контролируемого исследования с плацебо и в перекрестном формате в группе из 32 здоровых, сексуально активных взрослых самок крыс. И самок, и самцов крыс помещают по отдельности в клетки за две недели до (первого) дня тестирования. Все препараты и плацебо вводят путем однократной внутрибрюшинной инъекции. Дозы вводимых препаратов устанавливают на основании имеющихся литературных данных. Для каждой отдельной крысы проводят не более двух введений препарата, разделенных одной неделей.

35 Эксперимент 6. Модель животных с МСД

Эффективность введения 3-альфа-андростандиола, ингибитора ФДЭ5 и/или агониста рецептора 5-HT_{1A} на мужскую сексуальную функцию.

В рамках данного эксперимента исследуют эффект введения 3-альфа-андростандиола, силденафила и флезиноксана, по отдельности или в сочетании, на сексуальное поведение самцов крыс. Конкретно, оценивают по балльной системе латентность садки (при совокуплении), частоту садки, латентность интромиссии, частоту интромиссии, латентность эякуляции и пост-эякуляционный интервал у самцов крыс в течение трех часов после инъекции препарата и помещения с одной сексуально активной самкой крысы.

Данный эксперимент проводится в формате слепого рандомизированного контролируемого исследования с плацебо и в перекрестном формате в группе из 32 здоровых, сексуально активных взрослых самцов крыс. И самок, и самцов крыс помещают по отдельности в клетки за две недели до (первого) дня тестирования. Все препараты и плацебо вводят путем однократной внутрибрюшинной инъекции. Дозы вводимых препаратов устанавливают на основании имеющихся литературных данных. Для каждой отдельной крысы проводят не более двух введений препарата,

разделенных одной неделей.

СПИСОК ИСПОЛЬЗУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

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 3 α - androstenediol (5 α -androstane-3 α , 17 β -diol) in plasma. *Steroids*, 2005. 70(13): p. 879-85.

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

4. Wudy, S.A., et al., Androgen metabolism assessment by routine gas chromatography /mass spectrometry profiling of plasma steroids: Part 1, Unconjugated steroids. *Steroids*, 1992. 57(7): p. 319-24.

Формула изобретения

1. Применение 3-альфа-андростандиола и агониста 5-НТ1А для изготовления лекарственного средства для лечения сексуальной дисфункции по потребности, где указанный 3-альфа-андростандиол и указанный агонист 5-НТ1А высвобождаются, по существу, в одно и то же время приблизительно от 1 до 2 ч до сексуальной активности таким образом, что пиковые эффекты 3-альфа-андростандиола и агониста 5-НТ1А по меньшей мере частично совпадают.

2. Применение по п.1, которое дополнительно включает применение ингибитора фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ5).

3. Применение по п.2, где указанный 3-альфа-андростандиол, указанный ингибитор ФДЭ5 и указанный агонист 5-НТ1А высвобождаются, по существу, в одно и то же время.

4. Фармацевтическая композиция для лечения сексуальной дисфункции по потребности, включающая 3-альфа-андростандиол и агонист 5-НТ1А, где указанная композиция изготовлена таким образом, что она высвобождает указанный 3-альфа-андростандиол и указанный агонист 5-НТ1А, по существу, в одно и то же время, приблизительно от 1 до 2 ч до сексуальной активности таким образом, что их пиковые эффекты по меньшей мере частично совпадают.

5. Фармацевтическая композиция по п.4, дополнительно включающая ингибитор ФДЭ5.

6. Фармацевтическая композиция по п.5, где указанная композиция изготовлена таким образом, что она высвобождает указанный 3-альфа-андростандиол, указанный ингибитор ФДЭ5 и указанный агонист 5-НТ1А, по существу, в одно и то же время.

7. Набор для лечения сексуальной дисфункции по потребности, включающий, по меньшей мере, одну фармацевтическую композицию, содержащую 3-альфа-андростандиол и, по меньшей мере, одну композицию, которая включает агонист 5-НТ1А, где указанный набор дополнительно включает инструкции по введению указанных композиций, по существу, в одно и то же время приблизительно от 1 до 2 часов до сексуальной активности таким образом, что их пиковые эффекты по меньшей мере частично совпадают.

8. Набор по п.7, дополнительно содержащий фармацевтическую композицию, включающую ингибитор ФДЭ5.

9. Применение по любому из пп.1 и 2, где указанный 3-альфа-андростандиол обеспечивает пик 3-альфа-андростандиола в крови.

10. Применение по любому из пп.1 и 2, где указанная сексуальная дисфункция представляет собой мужскую сексуальную дисфункцию.

11. Применение по любому из пп.1 и 2, где указанная сексуальная дисфункция представляет собой женскую сексуальную дисфункцию.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50