

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **034539**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.02.18

(21) Номер заявки
201400423

(22) Дата подачи заявки
2006.11.10

(51) Int. Cl. *A61K 31/4985* (2006.01)
A61K 31/568 (2006.01)
A61P 15/08 (2006.01)

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ, ВКЛЮЧАЮЩАЯ ТАДАЛАФИЛ И
ТЕСТОСТЕРОН ИЛИ ЕГО АНАЛОГ**

(31) 05077577.4

(32) 2005.11.11

(33) EP

(43) 2015.01.30

(62) 200801310; 2006.11.10

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЭБ ИП ЛИБРИДО Б.В. (NL)

(72) Изобретатель:
Тейген Ян Йохан Адриан, Блумерс
Йоханнес Мартинус Мария (NL)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) WO-A2-2004037262

SHABSIGH R. Hypogonadism and erectile dysfunction: the role for testosterone therapy. Int J Impot Res, 2003, p. S9-13 (реферат) [он-лайн].
Найдено в PubMed, PMID: 12934045

(57) Изобретение относится к области женской половой дисфункции. В частности, оно относится к фармацевтической композиции, включающей тадалафил и тестостерон или его аналог, обеспечивающей высвобождение активных ингредиентов, по существу, в одно и то же время, где указанный тестостерон или его аналог предоставляется подъязычно таким образом, что существует краткосрочный пик тестостерона или его аналога в кровообращении субъекта, которому его вводят таким образом, что пиковые эффекты тестостерона или его аналога и тадалафила перекрываются, по меньшей мере, частично.

B1

034539

034539

B1

Изобретение относится к области половой дисфункции у женщин. В частности, оно относится к влиянию комбинации тестостерона или его аналога и тадалафила на сексуальное здоровье женщин с женской половой дисфункцией (ЖПД; FSD) (такой как нарушение полового возбуждения у женщин (FSAD; НПВЖ) или нарушение полового влечения у женщин (FSDD; НПВЖ)). Оно, кроме того, относится к влиянию комбинации тестостерона или его аналога и соединения, способного, по меньшей мере, частично подавлять сокращение гладкой мускулатуры, например соединения, способного, по меньшей мере, частично подавлять адренергический тонус.

К женской половой дисфункции относятся различные патологические расстройства и снижение половой функции, включая отсутствие интереса к сексуальной активности, повторяющаяся невозможность достичь или поддерживать половое возбуждение, неспособность достичь оргазма после достаточного возбуждения.

При недавнем исследовании установлено, что 43% женщин в США страдают половой дисфункцией. Низкое сексуальное желание (частота выявления 22%) и проблемы с половым возбуждением (частота выявления 14%) относятся к наиболее обычным категориям половой дисфункции у женщин. Эти категории удобны для обеспечения рабочих определений и приняты в лексиконе исследователей и терапевтов. Однако может быть некорректным допущение о том, что эти расстройства полностью независимы одно от другого. Как изучение отдельных случаев расстройств, так и эпидемиологические исследования показывают, что эти расстройства могут перекрывать друг друга и могут быть взаимозависимы. В некоторых случаях возможна вероятность определения главного расстройства, которое приводит к другим, но во многих случаях это невозможно.

В нескольких исследованиях показано, что селективные ингибиторы фосфодиэстеразы типа 5 (ФДЭ5) улучшают эректильную функцию у мужчин с эректильной дисфункцией, обычно до близко к нормальной функции (15). В пенисе оксид азота (NO) выделяется из нервов и эндотелия, вызывает продукцию циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). ЦГМФ представляет ключевой механизм расслабления гладкой мускулатуры, необходимого для того, чтобы вызвать эрекцию. Этот нуклеотид гидролизуется фосфодиэстеразой, вследствие чего основная активность в пещеристом теле связана с ФДЭ5. Поэтому при половой стимуляции действие NO/цГМФ на эректильную функцию будет усиливаться ингибиторами ФДЭ5. Гениталии у обоих полов имеют общее эмбриональное происхождение. Недавно было показано, что клитор состоит из комплекса эректильной ткани, который помещен в переднюю вагинальную стенку (O'Connel et al., 1998). Клиторная эрекция и передняя стенка влагалища имеют высокую степень участия в половом возбуждении и половом ответе у женщин. Недавно было показано, что силденафил - ингибитор ФДЭ5, улучшает активность у сексуально активных женщин. Кроме того, недавно обнаружено, что расслабление гладкой мускулатуры и прилив крови к клитору у крыс вызывается такими же интра- и экстраклеточными механизмами, что и при эрекции пениса (Gragasin, et al., 2004).

Хотя как у мужчин, так и у женщин похожий специальный сосудистый механизм участвует в реакции гениталий, повышение амплитуды вагинальной пульсации (АВП) нельзя рассматривать как эквивалент эрекции. Необходимым, но недостаточным состоянием для эрекции является расширение артерий и получаемый в результате приток крови. В пенисе существуют пещеристые тела (тело) (два) и губчатое тело (одно), содержащие небольшие неправильной формы камеры (сосудистые пространства). Гладкие мышцы в синусоидальных стенках пещеристых тел в норме тонически сокращены под контролем активного симпатического (адренергического) тонуса. Расслабление кавернозных гладких мышц пещеристого тела приводит к заполнению камер кровью и увеличению их размеров, что будет сопровождаться эрекцией. Хотя точные механизмы неизвестны, симпатическая иннервация и парасимпатическая, управляемая НАНХ (NANC, не холинергическими не адренергическими) нервами, иннервация (оксид азота), как полагают, представляют плавные медиаторы при расслаблении гладких мышц этих тел. В пенисе симпатическая иннервация в кровеносных сосудах является немногочисленной, тогда как трабекулярные гладкие мышцы богато иннервированы этой системой. В противоположность этому кровеносные сосуды пениса богато иннервированы парасимпатической системой, тогда как иннервация трабекулярных гладких мышц этой системой является немногочисленной. Следовательно, существуют относительно независимые эффекты этих двух частей периферической нервной системы на процессы, участвующие в появлении эрекции. Начало расширения артерий пениса и последующее увеличение потока крови в пещеристую ткань регулируется парасимпатической нервной системой (начало повышения этой холинергической активности зависит от сигналов головного мозга). Однако без расслабления гладких мышц не будет происходить эрекции. Восстановление симпатического тонуса и являющееся следствием этого расслабление гладких мышц, по-видимому, является относительно независимым предварительным условием начала эрекции. Таким образом, эрекция пениса происходит в ответ на повышенную активность сакральной парасимпатической иннервации и сниженной активности симпатических метаболических путей. В пенисе оксид азота, выделяемая НАНХ нервами и эндотелием, вызывает продукцию циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). ЦГМФ является ключевым механизмом в расслаблении гладких мышц, необходимым для того, чтобы вызвать эрекцию. На продукцию и выделение NO могло влиять снижение активности симпатической ветви, например, посредством получаемого снижения гетеротропного подавления парасимпатической ветви, которое опосредуется тем же самым постганглионным симпатическим

ганглием.

Для лечения полового расстройства у женщин был предложен и применен ряд разных способов лечения с большей или меньшей степенью успеха. Эти методы лечения были или не полностью успешны, или обладают побочными эффектами, которые вряд ли приемлемы. Данное изобретение представляет многочисленные новые комбинации терапевтических веществ, предпочтительно, даваемых по особой подходящей схеме дозировки, причем эта комбинация является эффективной и не дает серьезных побочных действий.

Таким образом, данное изобретение представляет фармацевтическую композицию, включающую тадалафил и тестостерон или его аналог для лечения женской половой дисфункции, причем указанный тестостерон или его аналог и тадалафил высвобождаются по существу в одно и то же время, и, причем указанный тестостерон или его аналог дают так, что существует пик тестостерона или его аналога в кровообращении у пациентки, которой он назначен. В соответствии с частью данного изобретения, хотя и не предполагается быть связанными теорией, но необходимо действие на центральную нервную систему и периферическую нервную систему, посредством чего обеспечивается сигнал тестостерона или его аналога в центральную нервную систему (обладающего тем же видом действия), а периферический сигнал обеспечивается тадалафилом. В соответствии с данным изобретением уровень свободного тестостерона должен представлять пик уровня в плазме свободного тестостерона, равный, по меньшей мере, примерно 0,010 нмоль/л, который будет обычно иметь место между 1 и 20 мин после введения тестостерона. Примерно через от трех с половиной до пяти с половиной часов после этого пика тестостерона в плазме, происходит пик действия тестостерона, т.е. существует срок запаздывания действия тестостерона на реакцию гениталий у сексуально активных женщин. До недавнего времени полагали, что тадалафил нужно вводить за пару часов после тестостерона, чтобы он был, по меньшей мере, эффективен при лечении ПДЖ. Однако в настоящее время открыто, что тестостерон или его аналог и тадалафил могут высвободиться в, по существу, одно и то же время (что приводит к перекрыванию действия тадалафила и действия тестостерона), и что это дает в результате лечение ПДЖ.

Термин "по существу в одно и то же время" нужно понимать, как обозначающий, что предпочтительно тестостерон или его аналог и тадалафил высвобождаются у пациентки, которую нужно лечить, с интервалом в пределах 30 мин один от другого, предпочтительно 25-30 мин, более предпочтительно 20-25 мин, еще предпочтительнее 15-20 мин или 10-15 мин и наиболее предпочтительно два соединения высвобождаются у пациентки с интервалом в пределах 5-10 мин один от другого.

В зависимости от препарата тестостерона или его аналога и в зависимости от препарата тадалафила существуют разные возможности. Например, из тестостерона (или его аналога) и тадалафила, изготавливают лекарственные формы с обеспечением высвобождения активного соединения через несколько часов (например, 2 ч) после введения (т.е. с отсроченным высвобождением) таким образом, что они высвобождаются по существу в одно и то же время, например, с интервалом в пределах 30 мин один от другого. Если с тестостероном (или его аналогом) и тадалафилом изготавливают лекарственные формы таким образом, что эти препараты нужно принимать, по меньшей мере, за 3-4,5 ч плюс время высвобождения (в этом примере 2 ч) перед сексуальной активностью. Специалисту в данной области ясно, что в зависимости от размера срока, занятого сексуальной активностью, возможны изменения точного момента введения препаратов. Эти варианты охватываются данным изобретением. Однако можно изготовить такую лекарственную форму с тестостероном (или его аналогом) и тадалафилом, что они оба по существу высвобождаются при введении. В таком случае препараты нужно принимать примерно за 3-4,5 ч перед сексуальной активностью. Кроме того, с тестостероном (или его аналогом) и тадалафилом можно изготовить отдельные лекарственные формы (и в этом случае препараты можно принимать в одно и то же время или последовательно), или с этими соединениями можно изготовить одну и ту же лекарственную форму, и в этом случае соединения принимают в одно и то же время. Специалисту в данной области должно быть ясно, что может быть произведен ряд изменений в препаратах, которые входят в объем данного изобретения. В предпочтительном воплощении тестостерон (или его аналог) и тадалафил вводят или принимают в одно и то же время, снижая тем самым риск забывчивости приема одного из препаратов (совсем или во время) и с повышением, таким образом, изменения эффективности лечения. Однако, ясно, что в случае, когда нужно лечить пациента-женщину очень точно в отношении приема лекарственных препаратов, тестостерон (или его аналог) и тадалафил можно применять также отдельно по времени. В описанных выше воплощениях нужно позаботиться о том, чтобы высвобождение активных ингредиентов (т.е. тадалафила и тестостерона) является таким, что они высвобождаются по существу в одно и то же время.

Теперь, когда известно, что действие тадалафила происходит в течение 12-36 ч, возможно также первое высвобождение тадалафила и позже тестостерона. Предпочтительно, когда тестостерон высвобождается самое позднее за 3-4,5 ч перед тем, как начинается снижение действия тадалафила, которое происходит примерно через 12-24 ч.

Поэтому еще в одном воплощении данное изобретение представляет использование комбинации тестостерона или его аналога и тадалафила при изготовлении лекарственного средства для лечения ПДЖ, причем тадалафил высвобождается или его вводят пациентке перед тестостероном или его анало-

гом, и, причем указанный тестостерон или его аналог дают так, что существует пик концентрации тестостерона или его аналога в кровообращении у пациентки, для которой он применяется. Предпочтительно, тадалафил высвобождается за 2-14 ч, более предпочтительно 4-12 ч, а наиболее предпочтительно за 6-10 ч перед тестостероном или его аналогом. Такой подход очень подходит для сексуальной активности утром. Вечером перед желаемой сексуальной активностью вводят/принимают тадалафил в таком препарате, из которого он высвобождается при введении или в пределах, например, 1 ч после. Тестостерон представлен так, что он высвобождается через 6-10 ч. Высвобождение регулируется таким образом, что через 3-4,5 ч женщина, о которой идет речь, просыпается и побуждается к сексуальной активности.

Тестостерон, предпочтительно, дают в препарате, у которого существует (краткосрочный) (высокий, т.е. 10-100 кратное превышение нормальных уровней тестостерона в сыворотке) пик тестостерона в кровообращении у пациентки у которой он применяется. Термин "краткосрочный" означает, что существует отчетливое повышение уровня тестостерона в сыворотке и поимерно через 1-20 мин после введения получают пик уровня тестостерона в сыворотке. Пик уровня в сыворотке резко снижается, и через 120 мин уровень тестостерона в сыворотке возвращается снова к уровню тестостерона перед введением. Поэтому данное изобретение представляет фармацевтическую композицию, при котором тестостерон или его аналог представлен в форме подъязычного препарата, предпочтительно, подъязычного препарата, содержащего циклодекстрин в качестве носителя. Другим примером подходящего пути введения является путь введения защежно через слизистую оболочку или интраназально, который может быть также осуществлен с использованием циклодекстринового препарата или других обычных наполнителей, разбавителей и тому подобного. Типичный пример препарата представлен гидроксипропил-бета-циклодекстрином, но в данной области технологии существуют другие обычные наполнители, разбавители и тому подобное для получения препарата, содержащего тестостерон или его аналог, который высвобождает по существу весь тестостерон во время одного короткого выброса. Указанный выброс будет обычно происходить за короткий интервал времени (например, за 60-120 с, более предпочтительно за 60 с) после введения, приводя к максимальным уровням тестостерона в крови примерно через 1-20 мин. В предпочтительном воплощении фармацевтической композиция предназначена для подъязычного введения, и еще более предпочтительно, когда указанная композиция включает циклодекстрин, такой как гидроксипропил-бета-циклодекстрин. Типичный образец предпочтительного примера тестостерона (для 0,5 мг тестостерона) состоит из 0,5 мг тестостерона, 5 мг гидроксипропил-бета-циклодекстринов (носитель), 5 мг этанола и 5 мл воды, но каждое из количеств этих веществ могло бы быть выше или ниже.

Тестостерон в кровообращении обычно связан ССГГ (связывающим стероидные гормоны глобулином; SHBG) и альбумином. Важно, что пик уровня тестостерона в плазме, как определено в данном изобретении, представлен и рассчитан по свободному тестостерону, поэтому в виде фракции не связанной альбумином или ССГГ. Таким образом, даваемая доза тестостерона должна быть достаточно высокой для того, чтобы насытить альбумин и ССГГ (т.е. концентрация тестостерона должна быть достаточно высокой, чтобы перекрыть полное связывание тестостерона ССГГ или альбумином), или должен быть предусмотрен другой путь преодоления связывания альбумином или ССГГ, такой как использование конкурентного по отношению к сайту связывания тестостерона на ССГГ вещества.

В отношении данного изобретения предпочтительными путями введения являются те, которые являются наименее инвазивными (например, пероральный, через слизистую оболочку щеки или интраназальный). На мотивацию в отношении сексуального поведения не должны отрицательно влиять инвазивные пути введения.

Заявленная фармацевтическая композиция обеспечивает высвобождение тадалафила и тестостерона или его аналога, по существу, в одно и то же время или обеспечивает высвобождение тадалафила до высвобождения тестостерона или его аналога, таким образом, что пиковые эффекты тестостерона или его аналога и тадалафила перекрываются, по меньшей мере, частично.

Заявленная фармацевтическая композиция может быть представлена как лекарственная форма, где указанный тестостерон предоставлен подъязычная лекарственная форма.

Указанная подъязычная лекарственная форма тестостерона включает циклодекстрин.

Изобретение также относится к фармацевтической композиции, включающей тадалафил и тестостерон или его аналог, обеспечивающей высвобождение активных ингредиентов по существу в одно и то же время, где указанный тестостерон или его аналог предоставляется подъязычно таким образом, что существует краткосрочный пик тестостерона или его аналога в кровообращении субъекта, которому его вводят таким образом, что пиковые эффекты тестостерона или его аналога и тадалафила перекрываются по меньшей мере частично.

В предпочтительном воплощении указанная композиция, содержащая тестостерон, рассчитана на то, что весь тестостерон высвобождается по существу сразу (например, в пределах 60 с) в намеченное место. Указанный композиция предпочтительно, содержит инструкции по использованию фармацевтической композиции, содержащей тестостерон, и фармацевтического препарата, содержащего тадалафил, за 3,5-4,5 ч перед сексуальной активностью. Специалисту в данной области ясно, что композиция содержит эффективное количество каждого активного ингредиента. Композиция может включать подъязычный препарат тестостерона или его аналога и таблетку или другой препарат, содержащий тадалафил.

Количество тестостерона на фармацевтическую композицию, содержащую тестостерон, составляет по меньшей мере 0,3 мг тестостерона, а самое большее, 2,5 мг тестостерона. Могут быть необходимы более высокие и более низкие дозы в зависимости от уровней альбумина и СПГГ (связывающего половые гормоны глобулина; SHBG) и веса пациентки, которую нужно лечить. Фармацевтическая композиция, содержащая тадалафил, содержит по меньшей мере 5 мг тадалафила и самое большее 20 мг тадалафила. И опять, эта доза может изменяться в зависимости от веса пациентки. По причинам, уже представленным в общих чертах выше, набор по данному изобретению может дополнительно включать соединение, способное конкурировать с тестостероном (или его аналогом) в отношении связывания с СПГГ.

Тестостерон известен также под химическим названием 17-(3-гидроксиандрост-4-ен)-3-он, который может быть получен разными путями; его можно выделить из природных источников и очистить или получить синтетически любым способом. Термин "или его аналог" включает любой пригодный метаболит или предшественник тестостерона, например, метаболит дигидротестостерон. Если используют аналог тестостерона, описанные здесь интервалы времени могут подвергаться некоторым изменениям, но это может быть легко установлено специалистом в данной области без каких-либо чрезмерных усилий.

Тадалафил химически называется как пиазино[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)-В дополнение к активному ингредиенту, тадалафилу, каждая таблетка содержит следующие ингредиенты: натрийкроскармеллозу, гидроксипропилцеллюлозу, гипромеллозу, оксид железа, монэгидрат лактозы, стеарат магния, микрокристаллическую целлюлозу, лаурилсульфат натрия, тальк, диоксид титана и триацетин. Как уже в общих чертах описано выше, таблетки могут приниматься как таковые или изготавливаются в рецептуре, например, препарата с длительным высвобождением.

Чтобы дополнительно повысить эффекты композиции, кроме того, можно использовать средства для познавательного воздействия и стимуляции. Такая информация может быть представлена на любом носителе данных (бумага, CD, DVD), пассивном или интерактивном, или может быть связана с вебсайтом, по меньшей мере, частично предназначенным для целей указанной познавательной стимуляции. Иногда предпочтительно представить указанную когнитивную стимулирующую информацию подсознательно, например, путем воздействия на подсознание.

Чтобы дополнительно усилить эффекты фармацевтической композиции данного изобретения, к указанной композиции может быть добавлено вещество, которое стимулирует мезолимоический допаминергический метаболический путь у пациента. Этот метаболический путь относится к относительно другому виду системы подкрепления, которая помогает обеспечению усиления при стремлении к поощрению, входящем в сексуальное поведение. Примерами таких соединений являются апоморфин, агонист допамина D₂; арипразол, частичный агонист допамина D₂; перголид, неселективный агонист допамина (DA), прамипексол, новый агонист допаминовых рецепторов с предпочтением в отношении D₃ по сравнению с D₂ и D₄ рецепторами; бромокриптин, неселективный агонист допамина (DA); ропинирола гидрохлорид, неэрглиновый агонист допамина с относительно высокой специфичностью *in vitro* и полной собственной активностью для подвидов рецепторов D₂ и D₃; он связывается с большей аффинностью с подвидами рецепторов D₃, чем с D₂ или D₄; роксиндол, сильный (ауторецептор) - "селективный" D₃ допаминергический агонист; каберголин, допаминергический D₂ агонист; лизурид, неселективный допаминергический (DA) агонист и ауторецепторные антагонисты; (+)-AJ76, D₃-предпочтительный допаминергический (DA) ауторецепторный антагонист; (+)-UH232, стимулятор допаминергической передачи, который может преимущественно быть антагонистом ауторецепторов допаминергических нервных окончаний, а также блокаторы обратного захвата; бупропион, ингибитор нейронного захвата норэпинефрина, серотонина и допамина; аминептин, (относительно) селективный ингибитор обратного захвата допамина; GBR 12909 (ваноксерин), ингибитор обратного захвата допамина; и амантадин; антагонист рецепторов NMDA и ингибитор обратного захвата допамина.

Чтобы дополнительно повысить эффекты фармацевтической композиции данного изобретения (не обязательно) добавляют вещество, которое подавляет центральный и периферический адренергический тонус, т.е. подавляет или уменьшают центральные или периферические экстраклеточные концентрации норэпинефрина. Активация альфа-2-адренорецепторов, расположенных в центральной нервной системе приводит к подавлению симпатического тонуса. Примеры таких соединений являются клонидин, агонист альфа-2-адренорецепторов; имидазолин, частичный агонист альфа-2-адренорецепторов; и дексмететомидин, агонист альфа-2-адренорецепторов. Антагонизм альфа-1-адренергических рецепторов на периферии блокирует эффекты адренергического тонуса (норэпинефрина). Примерами таких соединений являются празозин, тимоксамин (моксисилит), NMI-870, NMP12 или фентоламин.

Низкое сексуальное желание, проблемы с половым возбуждением и затруднения с оргазмом являются кандидатами для психофармакологического лечения. Эти категории сексуальных проблем связаны также с тремя (переходными и перекрывающимися) фазами сексуальной реакции у человека (сексуальное желание, половое возбуждение и оргазм), которые регулируются функциями относительно независимых нейромедиаторов.

Традиционно, мотивированное поведение было разделено на влечение и консумматорные компоненты. Действия, направленные на получение поощрения и удовлетворения, относятся к компоненту

влечения. Основной мотивационный процесс влечения является врожденной функцией головного мозга и, в частности, связан с предиктивным значением стимулов для поощрения. Переработка мотивационно значимой информации (т.е. стимулов, предсказывающих поощрение) вызывает повышение активности мезо-прилежащей допаминергической (DA) системы (т.е. DA нейронов вентральной покрышечной области (VTA), иннервирующей прилежащее ядро (NAS)), компонент мезолимбической допаминергической системы. Активность этой системы повышается во время поведения мягкого подхода, когда предвидится поощрение, относящееся к половому акту². Усиливающаяся активность этих допаминергических метаболических путей облегчает сексуальную мотивацию, в частности, предваряющее половое поведение³. Арипразол является, среди прочих, примером лекарственного препарата, который влияет на допаминергические метаболические пути, и его можно использовать в комбинации с тестостероном или его аналогом и ингибитором PDE5 для воздействия на сексуальную мотивацию и поведение. Арипразол является высокоаффинным частичным агонистом допаминовых D2 рецепторов и серотониновых 5-HT_{1a} рецепторов и антагонистом 5HT_{2a} рецепторов. Арипразол описан как стабилизатор допаминергической системы, что связано с его частичным агонистическим действием на рецепторы D2, особенно на пресинаптические рецепторы D2, к которым он имеет более высокое сродство. Стимуляция ауторецепторов, расположенных на окончаниях допаминовых нервов, приводит к подавлению синтеза и выделения допамина. Таким образом, при низком допаминергическом состоянии мезо-прилежащей DA системы арипразол неизбежно противодействует пресинаптическим D2 рецепторам, освобождая NAS-проецирующие DA ядра в АВП от аутоподавления. Медиальная префронтальная кора головного мозга (mPFC) опосредует поведенческое подавление. Допамин в mPFC играет важную роль в поведенческом подавлении. Иллюстративным для подавляющей роли mPFC-DA является подавление мезо-прилежащей DA системы; высокие экстраклеточные концентрации mPFC-DA подавляют активность мезо-прилежащей DA системы, а низкие экстраклеточные концентрации mPFC-DA повышают активность мезо-прилежащей DA системы посредством отсутствия подавления. Поэтому вероятно, что допаминергическая роль при ЖПД не ограничивается мезо-прилежащей DA системой, а может распространяться на mPFC-DA, где симптомы ЖПД усиливаются высокой активностью mPFC-DA, тем подавления мезо-прилежащей DA системы или путем подавления других когнитивных или эмоциональных факторов, участвующих в НПВЖ. Частичное агонистическое действие арипразола затем будет неизбежно оказывать положительное действие по облегчению ЖПД (симптоматики) посредством агонизма в отношении пресинаптических D2 рецепторов в mPFC, подавляя тем самым выделение DA в этой области. Предчувствие сексуального поощрения будет вызывать возбуждение гениталий, в котором, по меньшей мере, участвуют три ключевых нейромедиатора: ацетилхолин, норэпинефрин и оксид азота. Ацетилхолин и оксид азота, оба способствуют эрекции у мужчин и увлажнению (смазке) и расширению (влагища) у женщин. Норэпинефрин подавляет эрекцию у мужчин и увлажнение, и расширение (влагища) у женщин. Оргазму, завершающей фазе сексуального ответа у людей, способствуют нисходящие норадренергические волокна спинного мозга и иннервация гениталий, и он подавляется нисходящими серотонинергическими волокнами спинного мозга.

Данная фармацевтическая композиция применима для любой пациентки, страдающей какой-либо формой ЖПД, происходит ли она по психологическим или физиологическим причинам, или от их сочетания. Таким образом, она также применима у пациенток, имеющих ЖПД из-за приема других медикаментов и/или лекарств, таких как СИОЗС (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина); пациентов, страдающих гипогонадизмом, и т.д.

Лечение дозами тестостерона в сочетании с тадалафилом вызывают изменения в головном мозге и функциях организма, которые будут производить накопление положительных ассоциаций между сексуальными стимулами, генитальным возбуждением и возможным субъективным опытом. Кроме того, лечение ЖПД фармацевтической композицией включающей тестостерон и тадалафил, предпочтительно, усиливается лечением путем "тактики возбуждения". Чтобы создать более долговременное психологическое изменение, нужно, чтобы центральные и телесные процессы, активированные тестостероном и тадалафилом при сексуально значимой стимуляции, ощущались и становились связанными с положительным гедоническим тономусом или с активацией системы поведенческого подхода. Восприятие телесных реакций при фокусировании внимания на генитальном возбуждении становится возможным с помощью тестостерона (посредством чего генитальное возбуждение синергетически усиливается тадалафилом), и на него может быть обращено особое внимание словесными инструкциями. Положительный гедонический тонус нельзя считать доказанным у популяции пациенток с ЖПД. Чтобы достичь положительного тонуса, пациенткам можно обеспечивать положительные стимулы во время эффективной фазы действия лекарственных средств (то есть, по меньшей мере, через 3 ч после приема тестостерона). Эти положительно мотивирующие стимулы состоят из изображений счастливых лиц персон сексуально предпочитаемого пациенткой пола, возможно, включая лицо партнера. Изображения лиц представляются подсознательно, так что ненавязчивым путем активируется система поведенческого подхода.

Лечение ЖПД могло состоять из создания ситуации, в которой пациентка обучается ассоциировать генитальное возбуждение с положительным гедоническим тономусом или активацией системы поведенческого подхода. Для этого необходим побуждающий стимул генитального возбуждения (путем половых стимулов и тадалафила), поддерживаемого внимания к сексуальным стимулам и генитальному возбуж-

дению (ставшего возможным с помощью тестостерона) и активация системы поведенческого подхода (с помощью подсознательного представления изображений счастливых лиц).

Данное изобретение, кроме того, представляет способ лечения женщины, страдающей женской половой дисфункцией, путем предоставления указанной женщине комбинации тадалафила и тестостерона или его аналога.

Кроме того, использование тестостерона (или его аналога) и ингибитора PDE5 вообще и тадалафила, в частности, комбинации тестостерона (или его аналога) по меньшей мере с одним другим соединением также применимы при лечении ЖПД. Одним из примеров замены ингибитора PDE5 является соединение, которое, по меньшей мере, способно частично подавлять сокращение гладкой мускулатуры вообще, и предпочтительно, является соединением, которое, по меньшей мере, способно частично подавлять (или ослаблять) адренергический тонус. Подавление или ослабление адренергического тонуса, как должно быть понятно, приводит к: (i) снижению количества доступного норэпинефрина в адренорецепторах (например, путем подавления синтеза или выделения норэпинефрина посредством агонизма ауторецепторов) и/или (ii) снижению действия доступного норэпинефрина в постсинаптических адренергических рецепторах (например, путем блокирования постсинаптических адренергических рецепторов) и/или (iii) снижения эффекта активации постсинаптических адренорецепторов (например, путем помехи в прямом направлении действия норэпинефрина). Данное изобретение поэтому представляет использование фармацевтической композиции, включающей тестостерон или его аналог и соединения, способного, по меньшей мере, частично подавлять адренергический тонус, в препарате лекарственного средства для лечения ЖПД, причем указанный тестостерон или его аналог представлен в таком виде, что существует пик тестостерона или его аналога в кровообращении у пациентки, которая его принимает. В предпочтительном воплощении указанное соединение способно, по меньшей мере, частично подавлять адренергический тонус, является антагонистом альфа-1-адренорецепторов, таким как празозин, тимоксамин (моксисилит), NMI-870, NMP12 или фентоламин, или агонистом альфа-2-адренорецепторов, таким как клонидин (агонист альфа-2-адренорецепторов), имидазолич (частичный агонист альфа-2-адренорецепторов) или дексметомидин (агонист альфа-2-адренорецепторов). Примерами соединений, способных, по меньшей мере, частично подавлять сокращение гладкой мускулатуры являются антагонист Rho киназы, антагонист нейрпептида Y или антагонист ангиотензина II.

Подходящие концентрации и препараты тестостерона (или его аналога) являются такими, как описано выше.

Специалисту в данной области ясно, что вышеназванные соединения (например, упомянутые антагонисты адренорецепторов) должны присутствовать в дозах и высвобождаться таким образом, что их действие, по меньшей мере, частично совпадает с действием тестостерона, т.е. действие указанных соединений должно присутствовать через 3,5-5,5 ч после высвобождения тестостерона (или его аналога). Специалист в данной области на основе фармакологической кинетики указанных соединений легко определит подходящий состав, а также подходящие концентрации указанных соединений.

PDE5 является частью парасимпатической цепи, и присутствие PDE5 приводит к подавлению расслабления гладких мышц и, таким образом, позже, сокращение гладкой мышечной ткани. Подавление PDE5 с помощью ингибиторов PDE5 является одним из путей, которым можно лечить ЖПД. Однако можно уменьшить парасимпатически управляемую реакцию (т.е. уменьшение расслабления гладких мышц) путем использования таких соединений, как органические нитраты (например, нитроглицерин, который является стимулятором гуанилилциклазы), вещества, открывающего K⁺ каналы (например, BMS-2231321), агониста PGE1 (например, алпростадил или простаглицлин или агониста вазоактивного кишечного полипептида (VIP) (например, авиптадила) или путем применения оксида азота (например, посредством ингаляции) или глутамата L-аргинина (предшественника NO).

Данное изобретение, кроме того, представляет использование тестостерона (или его аналога) в комбинации с любым из вышеназванных соединений (например, соединения, способного, по меньшей мере, частично подавлять или снижать адренергический тонус) в комбинации с ингибитором PDE5, таким как варденафил, силденафил или тадалафил, или любым из других известных ингибиторов PDE5. Количество ингибиторов PDE5 все еще расширяется, и не ограничивающими примерами являются следующие: E-4021, E-8010, E-4010, AWD-12-217 (запринаст), AWD-12-210, UK-343664, UK-369003, UK-357903, BMS-341400, BMS-223131, FR226807, FR229934, EMR-6203, Sch-51866, IC485, TA-1790, DA-8159, NCX-911 или KS-505a. Другие примеры можно найти в WO 96/26940.

Как уже описано, тадалафил можно вводить таким путем, что он высвобождается в то же самое время, что и тестостерон. Однако он может быть также представлен, как описано ниже в отношении варденафила или силденафила.

Варденафил и силденафил предпочтительно представлены таким образом, что пик их действия, по меньшей мере, частично перекрывает действие тестостерона. Чтобы получить такое перекрывание, тестостерон дают первым (предпочтительно, в виде подъязычного препарата), а варденафил или силденафил, предпочтительно, дают примерно через 1,5-2,5 ч после введения тестостерона, еще предпочтительнее, так, что C_{max} появляется через примерно 3-4 ч после пика свободного тестостерона в плазме. Это осуществляется с помощью варианта длительного высвобождения силденафила или варденафила или

посредством препарата с задержанным высвобождением.

Типичный пример для перорального введения варденафила представлен варденафила HCl, который химически называется как пиперазин, 1-[[3-(1,4-дигидро-5-метил-4-оксо-7-пропилимидазо[5,1-f][1,2,4] триазин-2-ил)-4-этоксифенил]сульфонил]-4-этил-, моногидрохлорид. В дополнение к активному ингредиенту, варденафила HCl, каждая таблетка содержит микрокристаллическую целлюлозу, кросповидон, коллоидную двуокись кремния, стеарат магния, гипромеллозу, полиэтиленгликоль, диоксид титана, желтый оксид железа и красный оксид железа. Другой пример представлен цитратом силденафила, который химически называется 1-[[3-(6,7-дигидро-1-метил-7-оксо-3-пропил-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)-4-этоксифенил]сульфонил]-4-метилпиперазина цитратом. В дополнение в активному ингредиенту, цитрату силденафила, каждая таблетка содержит следующие ингредиенты: микрокристаллическую целлюлозу, безводный двухосновной фосфат кальция, натрий-кроскармеллозу, стеарат магния, гидроксипропилметилцеллюлозу, диоксид титана, лактозу, триацетин и FD&C синий #2 алюминийный красочный лак.

Количество тестостерона на фармацевтическую композицию, содержащую тестостерон, составляет, по меньшей мере, 0,3 мг тестостерона и, самое большее, 2,5 мг тестостерона. Могут быть необходимы более высокие или более низкие дозы в зависимости от уровня альбумина и SHBG и веса пациентки, которую нужно лечить. Фармацевтическая композиция, содержащая ингибитор PDE5, содержит, по меньшей мере, 25 мг силденафила (или 5 мг варденафила, или 5 мг тадалафила) и, самое большее, 100 мг силденафила (или 20 мг варденафила, или 20 мг тадалафила), или сравнимые дозы других ингибиторов PDE5. И опять, эти дозы могут меняться в зависимости от веса пациентки. По причинам, в общем уже описанным выше, набор по данному изобретению может дополнительно включать соединение, способное конкурировать с тестостероном или его аналогом за связыванием с SHBG.

Вышеназванная комбинация соединений (например, тестостерона (или его аналога) и соединения, способного, по меньшей мере, частично, подавлять адренергический тонус и, необязательно, ингибитора PDE5) может быть удобно вместе упакована в виде набора компонентов, предпочтительно с сопровождающими инструкциями о том, как и когда, принимать отдельные (или комбинированные) соединения.

Такой набор может дополнительно включать средства для когнитивного содействия, направляющего внимание на генитальное возбуждение во время соответствующих условий для достаточной сексуальной стимуляции, или средствами для когнитивного содействия, вызывающего активацию системы поведенческого подхода или положительный гедонический тонус путем подсознательного воздействия видов счастливых лиц персон сексуально предпочтительного для пациентки пола. Или набор компонентов может дополнительно включать агонист допаминовых метаболических путей.

В отсутствие ингибитора PDE5, PDE5 связывается с цГМФ и подавляет закрытие кальциевых каналов и открытие калиевых каналов (т.е. подавляет гиперполяризацию гладких мышц), и таким образом, он подавляет расслабление гладких мышц. Взаимодействие между PDE5 и цГМФ сопровождается взаимодействием N-концевого домена PDE5 GAF-A, который является потенциальной мишенью для разработки лекарственного средства. В еще одном воплощении данное изобретение представляет использование комбинации тестостерона или его аналога и соединения, способного, по меньшей мере, частично подавлять взаимодействие между доменом GAF-A и цГМФ (например, блокатора GAF-A) при изготовлении медикамента для лечения половой дисфункции женщины, причем указанный тестостерон или его аналог представлен так, что существует пик тестостерона или его аналога в кровообращении пациентки, у которой он применяется. Наличие, например, блокатора GAF-A, по меньшей мере, частично предотвращает связывание PDE5 с цГМФ, приводя к расслаблению гладких мышц.

Подходящие препараты тестостерона (или его аналога) представлены выше.

Специалисту в данной области ясно, что соединение, способное, по меньшей мере, частично подавлять взаимодействие между доменом GAF-A и цГМФ (например, блокатор GAF-A) должен находиться в дозе и высвобождаться таким образом, что его действие, по меньшей мере, частично совпадает с действием тестостерона, т.е. действие указанных соединений должно присутствовать через 3,5-5,5 ч после созданного пика тестостерона (или его аналога) в плазме. Специалист в данной области может на основе фармакологической кинетики указанного соединения легко определить подходящий состав, а также подходящую концентрацию для указанных соединений.

Данное изобретение будет более детально объяснено в следующих далее не ограничивающих примерах.

Экспериментальная часть

Эксперимент 1. Эффективность введения связанного с циклодекстрином тестостерона в комбинации с введением тадалафила на АВП при реакции на отрывки эротического фильма у женщин с ЖПД.

При двойном слепом, со случайным назначением, с контролем с плацебо, перекрестном методе группа из 16 женщин с женской половой дисфункцией получает один тадалафил (10 мг), одну подъязычную форму связанного с циклодекстрином тестостерона (0,5 мг), комбинацию тадалафила и подъязычной формы связанного с циклодекстрином тестостерона (соответственно, 10 мг и 0,5 мг) или плацебо в 4 отдельные дня эксперимента. Амплитуду вагинальных пульсаций (АВП; VPA) в ответ на нейтральные и эротические отрывки фильма измеряют непосредственно после введения лекарственного средства и через 4 ч после введения лекарственного средства. Четыре дня эксперимента разделяет (по меньшей мере)

трехдневный период. При всех введениях лекарства субъекты получают одну капсулу, содержащую или тадалафил или плацебо, и одну порцию жидкой суспензии циклодекстрина с тестостероном (который безвкусен) или без него. Оба принимают в одно и то же время. Время задержки действия подъязычного препарата связанного с циклодекстрином тестостерона (примерно 4 ч) будет перекрываться высокими (примерно >95% C_{max} тадалафила) концентрациями тадалафила в сыворотке (T_{max} тадалафила 2 ч; $T_{1/2}$ = 17,5 ч).

Во время экспериментальных сеансов пациенту должен вставляться вагинальный датчик в форме тампона (фотоплетисмограф), чтобы измерить АВП. Затем субъекты смотрят 10-минутный нейтральный фрагмент с последующим 5 минутным эротическим фрагментом фильма. После этих базовых измерений пациентки получают одну из четырех комбинаций медикаментов, которые описаны выше. После приема медикаментов показывают другой набор нейтральных (5-минутных) и эротических (5-минутных) фрагментов фильма. Вагинальный датчик затем удаляют. Через 4 ч производят еще одно измерение АВП при реакции на нейтральные (5-минутные) и эротические (5-минутные) фрагменты фильма. Контролируется давление крови (в позе лежа на спине и стоя), частота сокращений сердца, частота дыхания и температура тела в течение дней эксперимента.

Эксперименту предшествует визит отбора. При этом визите отбора пациенток опрашивает и обследует врач-резидент отделения гинекологии Flevo Hospital, Almere, для диагностики ЖПД и для определения приемлемости участия в исследовании. Пациентку просят заполнить вопросник; показатель женской половой функции (FSFI). Пациенток отбирают, чтобы исключить беременность или грудное вскармливание, вагинальные инфекции, большие оперативные вмешательства на влагалище и/или наружных половых органах, неопределенные основные гинекологические заболевания или необъяснимые гинекологические жалобы. Определяют вес, рост, давление крови (лежа и стоя). Определяют состояние сердечно-сосудистой системы и проверяют ЭКГ в отношении значительных аномалий.

Пациентки с эндокринологическими, неврологическими или психиатрическими заболеваниями и/или лечением по истории болезни. Выполняют обычные исследования по биохимии крови и гематологические исследования. Участницы не должны принимать алкоголь или психотропные лекарственные средства вечером перед днем эксперимента и в день эксперимента. Во время периода менструации у пациенток испытания не проводят.

Эксперимент 2. Эффективность введения связанного с циклодекстрином тестостерона в комбинации с введением празозина на АВП при реакции на отрывки эротического фильма у женщин с ЖПД.

При двойном слепом, со случайным назначением, с контролем с плацебо, перекрестном методе группа из 16 женщин с женской половой дисфункцией получает только празозин (0,5 мг), только подъязычную форму связанного с циклодекстрином тестостерона (0,5 мг), комбинацию празозина и подъязычной формы связанного с циклодекстрином тестостерона (соответственно, 0,5 мг и 0,5 мг) или плацебо в 4 отдельные дня эксперимента. Амплитуду вагинальных пульсаций (АВП; VPA) в ответ на нейтральные и эротические отрывки фильма измеряют непосредственно после введения лекарственного средства и через 4 ч после введения лекарственного средства. Четыре дня эксперимента разделяет (по меньшей мере) трехдневный период. При всех введениях лекарства пациентки получают одну капсулу, содержащую или празозин или плацебо и одну порцию жидкой суспензии циклодекстрина с тестостероном (который безвкусен) или без него. Время задержки действия подъязычного препарата связанного с циклодекстрином тестостерона (примерно 4 ч) должно перекрываться высокими (примерно >95% C_{max} празозина) концентрациями празозина в сыворотке (T_{max} празозина 1-2 ч; $T_{1/2}$ = 2-3 ч). Поэтому празозин нужно применять таким образом, чтобы C_{max} празозина появлялась примерно через 3-4 ч после пика свободного тестостерона в плазме. Поэтому празозин должен приниматься примерно через 2,5 ч после подъязычного введения тестостерона, или празозин должен быть модифицирован так, что он высвобождается через примерно 2,5 ч после приема, или так, что C_{max} появляется примерно через 3-4 ч после пика свободного тестостерона в плазме.

При этом примере эксперимента используют препарат празозина с задержанным высвобождением (2,5 ч).

Во время экспериментальных сеансов пациенту должен вставляться вагинальный датчик в форме тампона (фотоплетисмограф), чтобы измерить АВП. Затем субъекты смотрят 10-минутный нейтральный фрагмент с последующим 5 минутным эротическим фрагментом фильма. После этих базовых измерений пациентки получают одну из четырех комбинаций медикаментов, которые описаны выше. После приема медикаментов показывают другой набор нейтральных (5-минутных) и эротических (5-минутных) фрагментов фильма. Вагинальный датчик затем удаляют. Через 4 ч производят еще одно измерение АВП при реакции на нейтральные (5-минутные) и эротические (5-минутные) фрагменты фильма. Контролируется давление крови (в позе лежа на спине и стоя), частота сокращений сердца, частота дыхания и температура тела в течение дней эксперимента.

Эксперименту предшествует визит отбора. При этом визите отбора пациенток опрашивает и обследует врач-резидент отделения гинекологии Flevo Hospital, Almere, для диагностики ЖПД и для определения приемлемости участия в исследовании. Пациенток просят заполнить вопросник; показатель женской половой функции (FSFI). Пациенток отбирают, чтобы исключить беременность или грудное

вскармливание, вагинальные инфекции, большие оперативные вмешательства на влагалище и/или наружных половых органах, неопределенные значительные гинекологические заболевания или необъяснимые гинекологические жалобы. Определяют вес, рост, давление крови (лежа и стоя). Определяют состояние сердечно-сосудистой системы и проверяют ЭКГ в отношении значительных аномалий.

Пациентки с эндокринологическими, неврологическими или психиатрическими заболеваниями и/или лечением по истории болезни. Выполняют обычные исследования по биохимии крови и гематологические исследования. Участницы не должны принимать алкоголь или психотропные лекарственные средства вечером перед днем эксперимента и в день эксперимента. Во время периода менструации у пациенток испытания не проводят.

Список литературы

1. Laumann, E.O., Paik. A. and Rosen, R.C.: Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 10: 281, 537, 1999.
2. Ikemoto, S. & Panksepp J. The role of nucleus accumbens dopamine in motivated behaviour: a unifying interpretation with special reference to reward-seeking. *Br Res Rev* 31: 6-41, 1999.
3. Melis, M.R. & Argioli, A. Dopamine and sexual behavior. *Neurosc. Biobehavioural Reviews* 19: 19-38, 1995.
15. Potempa, A.J., Bernard I., and Uibrich E. Under Flexible dosing, "Real world" condition PDE5 inhibitor improved erectile function in a broad population of men. *Europ Urol Suppl.* 2: 96, 2003. Klotz T., Sashe R., Heidrich A., et al. PDE5 inhibitor increases penile rigidity and tumescence in erectile dysfunction patients: a Rigiscan and pharmacokinetic study. *World J Urol* 19: 32-39.
- O'Connell HE, Hutson JM, Anderson CR, et al: Anatomical relationship between urethra and clitoris. *J Urol* 159: 1892-1897, 1998.
- Gragasin FS, Michelakis ED, Hogan A, Moudgil R, Hashimoto K, Wu X, Bonnet S, Haromy A, Archer SL. The neurovascular mechanism of clitoral erection: nitric oxide and cGMP-stimulated activation of BKCa channels. *FASEB J.* 2004 Sep; 18(12):1382-91.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственная форма для лечения женской половой дисфункции, включающая тадалафил и тестостерон или дигидротестостерон, где указанный тадалафил представлен как пероральная лекарственная форма и указанный тестостерон или дигидротестостерон предоставлен как подязычная лекарственная форма, содержащая циклодекстрин для высвобождения, по существу, всего тестостерона или дигидротестостерона в течение 120 с.

2. Лекарственная форма по п.1, включающая по меньшей мере 0,3 мг тестостерона и не более 2,5 мг тестостерона.

3. Лекарственная форма по любому из пп.1, 2, включающая по меньшей мере 5 мг тадалафила и не более 20 мг тадалафила.

