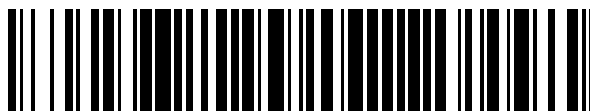


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 127**

51 Int. Cl.:
A61K 31/135 (2006.01)
A01N 33/02 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)
A61K 31/485 (2006.01)
A61P 15/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08729655 .4**
96 Fecha de presentación: **12.02.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2114147**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **11.11.2009**

54 Título: **Reducción de los efectos secundarios del tramadol**

30 Prioridad:
12.02.2007 US 889380 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.06.2012

73 Titular/es:
DMI Biosciences, Inc.
The Quadrant 5445 DTC Parkway, Suite 925
Greenwood Village, CO 80111, US

72 Inventor/es:
BAR-OR, David;
BILYARD, Kevin y
WINKLER, James V.

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 384 127 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Reducción de los efectos secundarios del tramadol

Campo de la invención

5 La invención se refiere a composiciones farmacéuticas para reducir los efectos secundarios del tramadol. Los efectos secundarios relacionados con la función sexual, tal como la disfunción sexual, son efectos secundarios recién descubiertos del tramadol. De acuerdo con esto, en una realización, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas para reducir la incidencia de uno o más efectos secundarios relacionados con la función sexual en varones humanos que toman tramadol. En una realización, la composición comprende un material de tramadol y un inhibidor de la fosfodiesterasa. La invención adicionalmente se refiere a kits. En una realización, el kit comprende un material de tramadol y un inhibidor de la fosfodiesterasa.

Antecedentes de la invención

15 El tramadol es un compuesto analgésico sintético de acción central. Su modo de acción no se entiende por completo. A partir de ensayos animales se ha observado que al menos dos mecanismos complementarios parecen aplicables: (1) la unión del compuesto parental (tramadol) y del metabolito M1 O-desmetilado a los receptores opioides μ ; y (2) una débil inhibición de la recaptación de norepinefrina y serotonina. La actividad de los opioides se debe a la unión de baja afinidad del compuesto parental y a la unión de afinidad más alta del metabolito M1 Oa los receptores opioides μ . En modelos animales, M1 es hasta 6 veces más potente que el tramadol en la producción de analgesia y 200 veces más potente en la unión a receptores opioides μ . Se ha demostrado que el tramadol inhibe la recaptación de norepinefrina y de serotonina in vitro, como también otros analgésicos opioides. Estos mecanismos pueden contribuir de forma independiente al perfil de analgesia global del tramadol.

Aparte de la analgesia, se ha descrito el uso de tramadol para tratar la micción frecuente y la incontinencia urinaria (véase la patente de EE.UU. n° 6.090.856) para tratar tos, bronquitis y el resfriado común (véanse las patentes de EE.UU. n° 3.652.589 y 3.830.934) y para tratar la eyaculación precoz (patente de EE.UU. n° 6.974.839).

25 El tramadol posee efectos secundarios conocidos cuando se usa para analgesia, especialmente cuando se usa durante periodos de tiempo prolongados para tratar el dolor crónico. Los efectos secundarios notificados con una incidencia del 5% o mayor son mareos, náuseas, estreñimiento, dolor de cabeza, somnolencia, vómitos, prurito, estimulación del SNC (nerviosismo, ansiedad, agitación, temblores, espasticidad, euforia, labilidad emocional y alucinaciones), astenia, sudoración, dispepsia, sequedad de boca y diarrea. Véase Physicians' Desk Reference, entrada de Ultram®, tramadol clorhidrato. Se han descrito procedimientos de reducción de estos efectos secundarios del tramadol. Véanse las patentes de EE.UU. números 6.056.968, 6.221.394, 6.297.286, 6.696.066 y 6.765.010, las publicaciones de solicitud de patente de EE.UU. n° 2001/0006967 y 2006/0052389, y las publicaciones de PCT WO 00/32558 y WO 00/67739.

Sumario de la invención

35 Recientemente se ha descubierto que varones humanos que toman (\pm)-cis-tramadol clorhidrato experimentaban efectos secundarios relacionados con la función sexual (véanse los Ejemplos 1-2, más adelante). Estos efectos secundarios fueron disfunción eréctil (8% - 14%), anorgasmia (3% - 7%), hipoestesia peneana (4% -5%), disminución de la libido (< 1% - 2%) y disminución de la sensación orgásmica (0 - < 1 %). Estos varones estaban tomando una dosis única de (\pm)-cis-tramadol en los límites terapéuticos bajos para analgesia. Dado que el número de varones que experimentan efectos secundarios relacionados con la función sexual aumentaba con a dosis de (\pm)-cis-tramadol, el porcentaje de estos efectos secundarios puede ser incluso mayor en varones que toman dosis mayores de tramadol o que toman tramadol de forma crónica. Estos efectos secundarios del tramadol no se conocían anteriormente.

45 De acuerdo con lo anterior, la invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y principios activos, en la que los principios activos consisten en un material de tramadol y un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) seleccionado de uno o más de un inhibidor de las fosfodiesterasas PDE3, PDE4 y PDE5.

50 La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y principios activos, en la que los principios activos consisten en un material de tramadol y un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) seleccionado de uno o más de un inhibidor de las fosfodiesterasas PDE3, PDE4 y PDE5 y un antagonista de los receptores de opioides.

La invención también proporciona un kit en el que:

(a) el kit comprende un envase que contiene principios activos que consisten en (i) un material de tramadol y (ii) un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) seleccionado de uno o más de un inhibidor de las fosfodiesterasas PDE3, PDE4 y PDE5; o

55 (b) el kit consiste en un primer envase que contiene un material de tramadol y un segundo envase que

contiene un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) seleccionado de uno o más de un inhibidor de las fosfodiesterasas PDE3, PDE4 y PDE5.

La invención también proporciona un kit que comprende uno o más envases, en el que cada envase contiene un material de tramadol, un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE) y un antagonista opiode.

- 5 La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y principios activos, en la que los principios activos consisten en (i) uno o más de un inhibidor de PDE3, PDE4 y PDE5 y (ii) un material de tramadol para usar en la reducción de la incidencia de un efecto secundario relacionado con la función sexual en un varón humano que toma un material de tramadol, en el que el efecto secundario se debe a la administración de un material de tramadol.
- 10 La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y principios activos, en la que los principios activos consisten en (i) uno o más de un inhibidor de PDE3, PDE4 y PDE5 y (ii) un material de tramadol para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección en un varón humano para el que el material de tramadol es un tratamiento eficaz, en el que la enfermedad o afección se selecciona de dolor, micción frecuente, incontinencia urinaria, tos, bronquitis, resfriado común o eyaculación precoz.
- 15 La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable, uno o más de un inhibidor de PDE3, PDE4 y PDE5, un material de tramadol y un antagonista opiode para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección en un varón humano para el que el material de tramadol es un tratamiento eficaz, en el que la enfermedad o afección se selecciona de dolor, micción frecuente, incontinencia urinaria, tos, bronquitis, resfriado común o eyaculación precoz.
- 20 La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y principios activos, en la que los principios activos consisten en un material de tramadol y un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) seleccionado de uno o más de un inhibidor de las fosfodiesterasas PDE3, PDE4 y PDE5, un antagonista opiode y un material de tramadol para usar en el retardo de la eyaculación en un varón humano.

Breve descripción de las figuras

- 25 La figura 1 muestra estereoisómeros del tramadol.

Descripción detallada de las realizaciones actualmente preferidas de la invención

Como se usa en el presente documento, los "efectos secundarios relacionados con la función sexual" del tramadol incluyen disfunción eréctil, anorgasmia, hipoestesia peneana, disminución de la libido y disminución de la sensación orgásmica.

- 30 Como se usa en el presente documento, los "efectos secundarios no relacionados con la función sexual" del tramadol incluyen mareos, náuseas, estreñimiento, dolor de cabeza, somnolencia, fatiga, insomnio, vómitos, palidez, prurito, nerviosismo, ansiedad, hiperactividad, inquietud, agitación, temblores, espasticidad, euforia, labilidad emocional, alteración de la atención, depresión del estado de ánimo, estado de ánimo eufórico, temblores, alucinaciones, anosmia, congestión nasal, astenia, sudoración, dispepsia, sequedad de boca, picor, flatulencia y diarrea. Para otros, véase Physicians' Desk Reference, entrada de Ultram®, tramadol clorhidrato.

Como se usa el presente documento, "reducir la incidencia de un efecto secundario" significa que el efecto secundario se evitará o que el número de incidencias del efecto secundario se reducirá.

- 40 Como usa el presente documento, la expresión "disfunción eréctil" significa la incapacidad consistente o recurrente para conseguir y/o mantener una erección peneana suficiente para permitir unas relaciones sexuales o actividad sexual satisfactorias. "Disfunción eréctil" también se usa, en el presente documento, para la ausencia parcial, temporal o episódica de una erección peneana.

- El dominio de la función eréctil (FE) del Índice Internacional de la Función Eréctil (IIEF) se ha desarrollado y validado como un cuestionario basado en pacientes que actualmente se usa ampliamente para el diagnóstico de la disfunción eréctil. El dominio de la FE del IIEF ha mostrado fiabilidad y validez del ensayo con un grado elevado de sensibilidad y especificidad. En concreto, los varones con una puntuación de 25 o inferior se clasifican como con DE y aquéllos con una puntuación superior a 25 se clasifican dentro de los que no tienen DE (sensibilidad= 0,97; especificidad= 0,88). Además, las respuestas a las preguntas sobre la función eréctil en el IIEF pueden clasificar la disfunción eréctil en cinco categorías diagnósticas: Sin disfunción eréctil (puntuación 26-30); disfunción eréctil "leve" (puntuación 22-25); disfunción eréctil "leve o moderada" (puntuación 17-21), disfunción eréctil "moderada" (puntuación 11-16) y disfunción eréctil "grave" (puntuación 6-10). Véase Rosen, y col., Int. J. Impot. Res., 14(4): 226-244 (agosto 2002) y Rosen, y col., Urology, 49:822-830 (1997) (incluye una copia del cuestionario del IIEF e identificación de las preguntas sobre FE). Asimismo, se desarrolló otro subconjunto del IIEF denominado Inventario de la Salud Sexual para varones (SHIM) y se validó como herramienta diagnóstica que actualmente se usa ampliamente para el diagnóstico de la disfunción eréctil. Los varones con una puntuación de 21 o inferior se clasifican como con DE y aquéllos con una puntuación superior a 21 se clasifican dentro de los que no tienen DE (sensibilidad= 0,98; especificidad= 0,88). Además, las respuestas a las preguntas del SHIM pueden clasificar la

disfunción eréctil en cinco categorías diagnósticas: Sin disfunción eréctil (puntuación 22-25); disfunción eréctil "leve" (puntuación 17-21); disfunción eréctil "leve o moderada" (puntuación 12-16), disfunción eréctil "moderada" (puntuación 8 - 11) y disfunción eréctil "grave" (puntuación 5 - 7). Véase Rosen, y col., *Int. J. Impot. Res.*, 14(4): 226-244 (agosto 2002) (identifica las preguntas SHIM) y Rosen, y col., *Urology*, 49:822-830 (1997) (incluye una copia del cuestionario del IIEF). De acuerdo con esto, se puede diagnosticar la disfunción eréctil usando la puntuación de la FE y/o la puntuación del SHIM y la gravedad de la disfunción eréctil también se puede evaluar usando estas puntuaciones.

Como se usa el presente documento, "reducir la incidencia de la disfunción eréctil" significa que el la disfunción eréctil se evitará o que el número de incidencias de la disfunción eréctil se reducirá. Como se usa el presente documento, "reducir la gravedad de la disfunción eréctil" significa que se reduce la gravedad de la disfunción eréctil medida mediante las puntuaciones de la FE y/o el SHIM (es decir, la puntuación de la FE o el SHIM aumenta).

Como se usa en el presente documento, la expresión "eyaculación precoz" significa una disfunción sexual en el que un varón es incapaz de controlar el proceso de eyaculación hasta "un grado suficiente para satisfacer a una pareja o a sí mismo. La eyaculación precoz se refiere a una eyaculación persistente o recurrente con una estimulación mínima y/o que se produce antes de lo deseado, antes o poco después de la penetración durante las relaciones sexuales, lo que produce angustia en uno o ambos componentes de la pareja. Véase Montague, y col. *J. Urol.*, 172:290-294 (2004); *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4ª ed., American Psychiatric Association, Washington, D.C. (2000). El término incluye eyaculación precoz "congénita", "crónica", "primaria" y "adquirida".

Aunque se han propuesto diversos criterios específicos para el diagnóstico de la eyaculación precoz, todavía no hay ningún criterio o grupo de criterios aceptados universalmente. Criterios específicos propuestos incluyen: (i) eyaculación antes de la penetración o transcurridos de diez a veinte impulsos tras la introducción; (ii) eyaculación en menos de 1-2 minutos; y (iii) eyaculación el 50 % del tiempo con mayor rapidez que la mujer puede tener un orgasmo si no tiene disfunción orgásmica. Véase, por ejemplo, las patentes de EE.UU. nº 6,037,360 y 5,151,448; *Male Infertility and Sexual Dysfunction*, página 356 (Springer-Verlag 1997); *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (American Psychiatric Association 1994). Más recientemente se ha usado el tiempo de latencia de eyaculación intravaginal ('IELT' o 'IVELT') medido mediante cronómetro inferior a 2 minutos combinado con la evidencia de angustia o dificultades interpersonales, para el diagnóstico de la eyaculación precoz en estudios clínicos. Véase, Pryor, y col., *Lancet*, 368(9539):929-937 (9 de septiembre de 2006). En un informe se sugiere que los varones con un IELT inferior a un minuto tienen eyaculación precoz "definida" y que los varones con un IELT entre 1 y 1,5 minutos tienen eyaculación precoz "probable", mientras que la gravedad de la tienen eyaculación precoz (tal como "asintomática", "leve", "moderada" y "grave") debería definirse en términos de problemas psicológicos asociados. Waldinger, y col., *J. Sex. Med.*, 2(4):498-507 (2005). Se han desarrollado varios cuestionarios de resultados comunicados por el propio paciente, también denominados resultados comunicados por el propio paciente, para diagnosticar la eyaculación precoz. Véase Althof, y col., *Urol. Clin. North Am.*, 34(4):581-589 (Noviembre 2007). La Herramienta para el Diagnóstico de la Eyaculación Precoz (PEDT) es uno de estos cuestionarios. Recientemente se ha validado e indica que las puntuaciones de 9 y 10 son eyaculación precoz "probable" y las puntuaciones iguales o superiores a 11 constituyen diagnóstico de eyaculación precoz. Véase Symonds y col., *Eur. Urol.*, 52:565-573 (2007) y Symonds y col., *Int. J. Impot. Res.*, 19:521-5 (2007) (incluye una copia del cuestionario). Este cuestionario evalúa la falta de control, la frecuencia de la eyaculación precoz, la estimulación sexual mínima, la angustia y las dificultades interpersonales. Actualmente, los inventores consideran que los mejores criterios para el diagnóstico de la eyaculación precoz son un IELT corto más una puntuación PEDT de 9 o mayor. Cabe esperar que la definición exacta de un IELT corto varíe en función del área geográfica y/o de las diferencias culturales y se puede determinar empíricamente. Para EE.UU. los inventores consideran actualmente que la mejor definición de un IELT corto es un IELT inferior a 2 minutos en más del 50 % de los intentos de coito, medido usando un cronómetro.

Como se usa en el presente documento, "retraso de la eyaculación" significa que un varón que está recibiendo el tratamiento puede controlar el proceso de la eyaculación para evitar la eyaculación durante un tiempo más prolongado del que normalmente experimenta cuando no está recibiendo tratamiento. Cabe esperar que el varón pueda controlar el proceso de eyaculación hasta un grado suficiente para mejorar o satisfacer completamente a su pareja. "Retraso de la eyaculación" no significa que se evite completamente la eyaculación.

La expresión "material de tramadol" se usa en el presente documento para hacer referencia a 2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)-ciclohexanol ("tramadol") y a todas las formas farmacéuticamente aceptables y derivados del tramadol. En particular, la expresión incluye el derivado N-óxido ("N-óxido de tramadol") y el derivado O-desmetil ("O-desmetil-tramadol"). La expresión también incluye los solvatos, polimorfos y sales de adición de sales farmacéuticamente aceptables de tramadol y sus derivados. La expresión también además todos los estereoisómeros de cualquiera de los anteriores, incluidos estereoisómeros individuales (incluidos los enantiómeros individuales) y mezclas de estereoisómeros (incluidos los racematos).

Los estereoisómeros del tramadol se muestran en la Figura 1. Parece haber algunas discrepancias en la literatura con respecto a la nomenclatura de cada estereoisómero individual de tramadol. Para los fines de la presente solicitud, las designaciones de estereoisómeros "cis" y "trans" de tramadol se hacen en referencia a las posiciones relativas de los sustituyentes dimetilamino e hidroxilo sobre el anillo de ciclohexano dentro de la molécula de tramadol.

Como se muestra en la Figura 1, en el presente documento se hará referencia a los enantiómeros R, R y S, S como los isómeros "cis", mientras que en el presente documento se hará referencia a los isómeros R, S y S, R como isómeros "trans". Como también se muestra en la Figura 1, en el presente documento se hará referencia al isómero R, R del tramadol como el isómero cis "+" y se hará referencia al isómero S, S como el isómero cis "-". Actualmente se entiende que los isómeros R, S y S, R no son ópticamente activos.

Los procedimientos de fabricar tramadol, N-óxido de tramadol y O-desmetil-tramadol son bien conocidos. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. N° 3,652,589, 3,830,934, 5,223,541, 5,336,691, 5,723,668, 5,728,885, y 5,874,620. Tramadol también está disponible comercialmente en diversas fuentes, incluida Gruenthal GmbH, Aschen, Alemania.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se preparan mediante procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica usando ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente aceptables y sustancialmente no tóxicos. Dichos ácidos incluyen ácido clorhídrico, ácido nítrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido acético, ácido propiónico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido málico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido ftálico, ácido nicotínico, etc. Se prefiere el ácido clorhídrico.

Actualmente se prefiere tramadol y las sales de adición de ácido del mismo, en particular el clorhidrato. Más preferido es el (\pm)cis-tramadol, las sales de adición de ácido del mismo (en particular el clorhidrato), los enantiómeros individuales (en particular el enantiómero (-) y tramadol no racémico que comprende al menos un 60 % del enantiómero (-).

Entre las enfermedades y afecciones para las que el tratamiento con un material de tramadol está indicado se incluyen dolor, micción frecuente, incontinencia urinaria, toses, bronquitis, resfriado común y eyaculación precoz. Para tratar dicha enfermedad o afección se administra una cantidad eficaz de un material de tramadol. Por una "cantidad eficaz" se quiere decir una cantidad no tóxica, pero suficiente, de un material de tramadol para tratar la enfermedad o afección. Con "Tratar", como se usa en el presente documento, se quiere decir reducir (completa o parcialmente) los síntomas de una enfermedad o afección, incluyendo curar la enfermedad o afección, o prevenir la enfermedad o afección. Se conocen formas de dosificación, modos y tiempos de administración eficaces, y cantidades de un material de tramadol para tratar una enfermedad o afección, o se pueden determinar de forma empírica. Las cantidades eficaces de un material de tramadol para tratar el dolor son bien conocidas. Véase, por ejemplo, Physicians' Desk Reference, entrada de Ultram®, tramadol clorhidrato. Se han descrito las cantidades eficaces de un material de tramadol para tratar la micción frecuente, la incontinencia urinaria, las toses, la bronquitis o el resfriado común. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. N° 6.090.856, 3.652.589 y 3.830.934. Una cantidad eficaz de (\pm)cis-tramadol HCl para retrasar la eyaculación o tratar la eyaculación precoz es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg, preferentemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg, más preferentemente de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 150 mg, administrados por vía oral durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas antes de la actividad sexual. No obstante, los expertos en la técnica entenderán que la cantidad de dosificación variará con la forma concreta de tramadol empleada, la(s) vía(s) de administración, el momento de la administración, la identidad de cualquier otro fármaco que se esté administrando, la enfermedad o afección que se esté tratando, la gravedad de la enfermedad o afección, la edad, el tamaño y afección del paciente, y factores similares conocidos en la técnica médica. En general, una dosis adecuada será la cantidad de compuesto que sea la dosis menor efectiva que retrase la eyaculación sin producir toxicidad. No obstante, la dosificación, la vía de administración etc. la determinará un médico encargado dentro del alcance de su responsable juicio médico.

Las fosfodiesterasas (PDE) son una clase de enzimas intracelulares implicadas en el metabolismo de los nucleótidos AMPc y GMPc de segundo mensajero. Las PDE se han clasificado ahora en once familias principales, tipos I-XI. Los miembros de las familias varían en su distribución tisular, celular y subcelular, así como en sus relaciones con las vías del AMPc y el GMPc. Por ejemplo, la PDE de tipo III (PDE3), PDE de tipo IV (PDE4) y PDE de tipo V (PDE5) se encuentran dentro del cuerpo cavernoso, siendo la PDE5 la más abundante.

Un "inhibidor de la fosfodiesterasa" es un agente que es capaz de inhibir o reducir, de forma selectiva o no selectiva, la actividad de una PDE. Los inhibidores de la PDE adecuados en la presente invención incluyen los descritos en las patentes de EE.UU. n° 5,250,534, 5,859,006, 6,140,329, 6,362,178, 6,403,597, 6,469,012, 6,821,975, 6,943,166 y 6,943,171. Se conocen procedimientos de fabricar inhibidores de la PDE. Véanse las patentes de EE.UU. números 5,250,534, 5,859,006, 6,140,329, 6,362,178, 6,403,597, 6,469,012, 6,821,975, 6,943,166 y 6,943,171. El inhibidor de la PDE usado en la presente invención, es, preferentemente, un inhibidor de las fosfodiesterasas PDE3, PDE4 y/o PDE5. Más preferentemente, el inhibidor de la PDE es un inhibidor selectivo de la PDE5. Incluso más preferentemente, el inhibidor es sildenafil, vardenafil y/o tadalafil, y formas farmacéuticamente aceptables (p. ej., sales, solvatos, estereoisómeros (isómeros individuales y mezclas de isómeros) etc.) de ellos. Más preferentemente, el inhibidor es citrato de sildenafil (p. ej., Viagra® citrato de sildenafil; Pfizer), clorhidrato de vardenafil (p. ej., Levitra® vardenafil HCl; Schering-Plough) y/o tadalafil (p. ej., Cialis®; Lilly ICOS).

Para reducir la incidencia de un efecto secundario relacionado con la función sexual en un varón humano que toma un material de tramadol, una cantidad eficaz de un inhibidor de fosfodiesterasa se administra al varón además del

material de tramadol. Por supuesto, el inhibidor de la fosfodiesterasas debe administrarse en un momento eficaz antes de la actividad sexual. Por un "momento eficaz" se quiere decir el intervalo de tiempo antes de la actividad sexual durante el cual el inhibidor de la fosfodiesterasas debe administrarse de modo que será eficaz para reducir la incidencia del(los) efecto(s) secundario(s). De interés concreto es la disfunción eréctil como efecto secundario de la administración de un material de tramadol y la invención hace referencia especialmente a la reducción de la incidencia y la gravedad de la disfunción eréctil en varones que toman un material de tramadol. El material de tramadol y el inhibidor de la fosfodiesterasa pueden administrarse simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden. Se pueden administrar por separado, mediante los mismos o diferentes modos de administración, o se pueden administrar en combinación con una única forma de dosificación por una única vía de administración. Por una "cantidad eficaz" se quiere decir una cantidad no tóxica pero suficiente de un inhibidor de fosfodiesterasa para reducir la incidencia de un efecto secundario relacionado con la función sexual en varones humanos que están tomando un material de tramadol. Una cantidad eficaz de Viagra® citrato de sildenafilo es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg, preferentemente de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 100 mg, administrados por vía oral de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 4 horas antes de la actividad sexual. Una cantidad eficaz de Levitra® vardenafilo clorhidrato es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, preferentemente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, administrados por vía oral de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas antes de la actividad sexual. Una cantidad eficaz de Cialis® tadalafilo es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, preferentemente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, administrados por vía oral de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 36 horas antes de la actividad sexual. No obstante, los expertos en la técnica entenderán que la cantidad de dosificación variará con la forma concreta y la cantidad de tramadol empleada, el motivo de la administración del tramadol, el inhibidor concreto de fosfodiesterasa empleado, la(s) vía(s) de administración, el momento de la administración, la identidad de cualquier otro fármaco que se esté administrando, la gravedad del o los efectos secundarios, la edad, el tamaño y afección del paciente, y factores similares conocidos en la técnica médica. En general, una dosis adecuada será la cantidad del compuesto que sea la dosis menor efectiva que reduzca la incidencia del o los efectos secundarios sin producir toxicidad. No obstante, la dosificación, la vía de administración etc. la determinará un médico encargado dentro del alcance de su responsable juicio médico. Las formas de dosificación eficaces, los modos y los tiempos de administración, y las cantidades de dosificación se pueden determinar de forma empírica.

Se conocen segundos agentes reductores de efectos secundarios adecuados para reducir la incidencia de un efecto secundario de tramadol que no esté relacionado con la función sexual. Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. N° ,056,968, 6,221,394, 6,297,286, 6,696,066 y 6,765,010, las publicaciones de solicitud de patente de EE.UU. n° 2001/0006967 y 2006/0052389, y las publicaciones de PCT WO 00/32558 y WO 00/67739, cuya divulgación completa se incorpora en el presente documento por referencia. La invención también incluye el uso de dichos agentes adicionales que se desarrollan después.

Como se usa en el presente documento un "segundo agente reductor de efectos secundarios" es un antagonista de opioides que puede reducir la incidencia de uno o más de los efectos secundarios de un material de tramadol no relacionados con la función sexual.

El segundo agente reductor de efectos secundarios es un antagonista de opioide, como se ha descrito en la patente de EE.UU. n° 6,765,010, las publicaciones de solicitud de patente n° 2001/0006967 y 2006/0052389 y la solicitud de PCT WO 00/67739. Antagonistas de opioides adecuados incluyen nalmefene, naltrexona, naloxona, etorfina y dihidroetorfina. En el presente documento se prefiere usar la naltrexona. En concreto, estas referencias enseñan que una cantidad pequeña de un antagonista de opioide (p. ej., de 10 ng a 1 mg) potencia la analgesia del tramadol al tiempo que reduce los efectos secundarios del tramadol. Estas referencias también nos enseñan que el uso de cantidades mayores del antagonista de opioides reducirá la eficacia del tramadol. No obstante, bastante sorprendentemente, los presentes inventores han descubierto que el uso de cantidades de naltrexona de 2,5 mg a 10 mg no reducirá la eficacia del tramadol en el retraso de la eyaculación (véanse los Ejemplos 1-2).

Las patentes de EE.UU. números 6,056,968, 6,221,394 y 6,297,286 y la solicitud de PCT WO 00/32558 enseñan que el enantiómero (-) de un material de tramadol reduce los efectos secundarios asociados con el (±)tramadol, incluidos náuseas, vómitos, estreñimiento, mareo, visión borrosa, somnolencia, cansancio, sedación, alucinaciones, depresión respiratoria y euforia. En concreto, el (-)enantiómero es antiemético y reduce las náuseas y los vómitos. Por tanto, para reducir la incidencia de un efecto secundario del tramadol distinto de la disfunción eréctil, se puede administrar (-)tramadol además de un material de tramadol. Como alternativa, un material de tramadol no racémico que comprende una cantidad mayor, preferentemente se puede usar al menos un 60 % y hasta un 100 %, del (-)enantiómero de un material de tramadol como material de tramadol.

Para reducir la incidencia de un efecto secundario de un material de tramadol relacionado con la función sexual y la incidencia de un efecto secundario de un material de tramadol no relacionado con la función sexual en un varón humano que está tomando un material de tramadol, una cantidad eficaz de un inhibidor de fosfodiesterasa y una cantidad eficaz de un antagonista de opioides se administran al varón además del material de tramadol. Los tres fármacos se pueden administrar de forma simultánea o secuencial y en cualquier orden. Se pueden administrar por separado, mediante los mismos o diferentes modos de administración, o se pueden administrar en combinación con una única forma de dosificación por una única vía de administración. Los expertos en la técnica entenderán que la

cantidad de dosificación variará con la forma concreta y la cantidad de tramadol empleada, el motivo de la administración del tramadol, el segundo agente reductor de efectos secundarios concreto empleado, el inhibidor concreto de fosfodiesterasa empleado, la(s) vía(s) de administración, el momento de la administración, la identidad de cualquier otro fármaco que se esté administrando, la gravedad de los efectos secundarios, la edad, el tamaño y la afección del paciente, y factores similares conocidos en la técnica médica. En general, una dosis adecuada será la cantidad del compuesto que sea la dosis menor efectiva que reduzca la incidencia de un efecto secundario relacionado con la función sexual y la incidencia de un efecto secundario no relacionado con la función sexual sin producir toxicidad. No obstante, la dosificación, la vía de administración etc. la determinará un médico encargado dentro del alcance de su responsable juicio médico. Las formas de dosificación eficaces, los modos y los tiempos de administración, y las cantidades de dosificación se pueden determinar de forma empírica.

El material de tramadol, el inhibidor de fosfodiesterasa y el antagonista de opioides se puede administrar por cualquier vía de administración adecuada, incluidas las vías oral, nasal, rectal, parenteral (p. ej., intravenosa, subcutánea o intramuscular), tópica (es decir, liberación en la piel o la mucosa), transdérmica (es decir, liberación mediante paso de un fármaco a través de la piel en la circulación sanguínea), transmucosa (es decir, liberación mediante paso de un fármaco a través del tejido mucoso en la circulación sanguínea), intracavernosa (es decir, inyección en uno o ambos cuerpos de los tejidos del cuerpo cavernoso del pene), intrauretral (es decir, liberación en la uretra). La administración oral es muy preferida.

Aunque es posible administrar solos el material de tramadol, el inhibidor de fosfodiesterasa y el antagonista de opioides, es preferible administrarlos (individualmente o en varias combinaciones) como una formulación farmacéutica (composición). Las composiciones farmacéuticas pueden comprender un material de tramadol y un inhibidor de fosfodiesterasa, y pueden también comprender un antagonista de opioides, ya que los principios activos mezclados con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, con uno o más otros compuestos u otros materiales. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no dañinos para el varón que vaya a tomar la composición. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en la técnica. Con independencia de la vía de administración seleccionada, los principios activos se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables por procedimientos convencionales conocidos para los expertos en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

Se han descrito composiciones farmacéuticas que contienen un material de tramadol y procedimientos de fabricar las composiciones farmacéuticas, Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. N° 3.652.589, 3.830.934, 5.223.541, 5.591.452, 5.601.842, 5.728.885, 6.017.963, 6.090.856 y 6.156.342, cuyas divulgaciones completas se incorporan en el presente documento por referencia. Además, las composiciones farmacéuticas que contienen tramadol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo se fabrican y comercializan en todo el mundo. En EE.UU. se dispone de (\pm) cis-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)-ciclohexanol clorhidrato para administración oral en Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, New Jersey 08869, como comprimidos ULTRAM. Cada comprimido de ULTRAM contiene 50 mg de (\pm) cis-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)-ciclohexanol clorhidrato y una serie de principios activos (almidón de maíz, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, polietilenglicol, polisorbato 80, glicolato de almidón sódico, dióxido de titanio y cera). Se entiende que la preparación comercial de tramadol comercializada con la marca ULTRAM® consiste en una mezcla de los isómeros R,R y S,S del tramadol clorhidrato.

También se han descrito composiciones farmacéuticas que contienen un inhibidor de fosfodiesterasa y procedimientos de fabricar las composiciones farmacéuticas, Véanse, por ejemplo, las patentes de EE.UU. N° 5.250.534, 5.859.006, 6.140.329, 6.362.178, 6.403.597, 6.469.012, 6.821.975, 6.943.166 y 6.943.171, cuyas divulgaciones completas se incorporan en el presente documento por referencia. Comercialmente también se pueden adquirir inhibidores de fosfodiesterasa adecuados en Pfizer (Viagra® citrato de sildenafil), Schering-Plough (Levitra® vardenafil HCl) y Lilly ICOS (Cialis® tadalafil).

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, sellos, pastillas, comprimidos, polvos, gránulos o como una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso o en emulsiones líquidas de aceite en agua o de agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa o goma arábiga) y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de los principios activos. Formas de administración oral preferidas son comprimidos y cápsulas.

En las formas de dosificación sólidas de la invención para administración oral (cápsulas, comprimidos, pastillas, grageas, polvos, gránulos y similares), los principios activos se mezclan con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o expansores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o de tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico; (5) agentes retardantes de la solución, tal como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como

caolín y arcilla bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico, y mezclas de los mismo; y (10) agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas pueden también comprender agentes tampón. Las composiciones sólidas de un tipo similar se pueden usar como cargas en cápsulas de gelatina rellenas duras y blandas, usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares.

Un comprimido puede fabricarse mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Las pastillas comprimidas se pueden preparar usando un aglutinante (p. ej., gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (p. ej., glicolato almidón sódico o carboximetilcelulosa sódica), agentes de superficie activa o dispersantes. Los comprimidos moldeados se pueden fabricar mediante moldeo en una máquina adecuada de una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como pastillas, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden, opcionalmente, rasurarse o prepararse con recubrimientos y cubiertas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. También pueden ser formulaciones de modo que proporcionen una liberación lenta o controlada de los principios activos en su interior usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa, en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Pueden esterilizarse mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro retenedor de bacterias. Estas composiciones pueden también contener, opcionalmente, agentes opacificantes y pueden ser de una composición que liberen los principios activos solos o, preferentemente, en una porción determinada del tracto gastrointestinal, opcionalmente de un modo retardado. Estas composiciones también pueden ser una composición de modo que liberen los principios activos únicamente o, preferentemente, en una secuencia determinada (p. ej., uno después de otro, uno inmediatamente y el otro con el tiempo, ambos con el tiempo pero con diferentes perfiles de liberación, etc.). Ejemplos de incluir composiciones que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. Los principios activos también pueden estar en forma microencapsulada.

Las formas de dosificación líquidas para administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además de los ingredientes activos, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyente inerte de uso habitual en la técnica, tal como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular aceites de algodón, aceite de cacahuete, de maíz, de germen, de oliva, de ricino y de sésamo), glicerol, alcohol de tetrahidrofurilo, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitano, y mezclas de los mismos.

Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, aromatizantes, colorantes, perfumantes, espesantes y conservantes.

Las suspensiones, además de los principios activos, puede contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilado, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitano, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y goma de tragacanto, y mezclas de los mismos.

Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal se pueden presentar como supositorio, que se puede preparar mezclando los principios activos con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera de supositorio o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente pero líquido a temperatura corporal y, por tanto, se fundirá en el recto o la cavidad vaginal y libera los principios activos.

Las formas de dosificación para la administración tópica, transdérmica o transmucosa de los principios activos incluyen polvos, pulverizadores, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches, gotas e inhaladores. Los principios activos se pueden mezclar en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable y con cualquier tampón o propelente que se requiera.

Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de los principios activos, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, grasas, aceites, ceras, parafinas, almidón, goma de tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.

Los polvos y pulverizadores pueden contener, además de los principios activos, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias.

Los pulverizadores pueden contener adicionalmente propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos insustituídos volátiles, tales como butano y propano.

Los principios activos también se pueden liberar a través de la piel usando sistemas de liberación del fármaco transdérmica convencional, es decir parches transdérmicos, en los que los principios activos normalmente están

5 contenidos dentro de una estructura laminada que sirve como dispositivo de liberación de fármaco para fijar a la piel. En este tipo de estructura, los principios activos normalmente están contenidos en una capa, un “reservorio” subyacente a una capa de refuerzo superior. El dispositivo laminado puede contener un único reservorio o puede contener múltiples reservorios. En una realización, el reservorio comprende una matriz polimérica de un material adhesivo de contacto farmacéuticamente aceptable que sirve para fijar el sistema a la piel durante la liberación del fármaco. Ejemplos de materiales adhesivos de contacto con la piel incluyen, entre otros, polietilenos, polisiloxanos, poliisobutilenos, poliacrilatos, poliuretanos y similares. Como alternativa, el reservorio que contiene el fármaco y el adhesivo de contacto con la piel están presentes como capas separadas y distintas, con el adhesivo subyacente al reservorio que, en este caso, puede ser una matriz polimérica como se ha descrito anteriormente, o puede ser un reservorio líquido o hidrogel, o puede tomar alguna otra forma.

10 La capa de refuerzo en estos laminados, que sirve como la superficie superior del dispositivo, funciona como el elemento estructural primario de la estructura laminada y proporciona el dispositivo con gran parte de su flexibilidad. El material seleccionado para el material de refuerzo debería seleccionarse de modo que sea sustancialmente impermeable al principio activo y a cualquier otro material que esté presente. La capa de refuerzo puede ser oclusiva o no oclusiva, en función de si se desea que la piel se hidrate durante la liberación del fármaco. El refuerzo está constituido por, preferentemente, una lámina o película de un material, preferentemente elastomérico flexible. Ejemplos de polímeros que son adecuados para la capa de refuerzo incluyen polietileno, polipropileno, poliésteres y similares.

15 Durante el almacenamiento y antes de usar, la estructura laminada incluye un revestimiento de liberación. Inmediatamente antes de usar, esta capa se retira del dispositivo para exponer la superficie basal del mismo, el reservorio del fármaco o una capa adhesiva de contacto aparte, de modo que el sistema se puede fijar a la piel. El revestimiento de liberación debería estar hecha de un material impermeable al fármaco/vehículo.

20 Los dispositivos de liberación transdérmica del fármaco se pueden fabricar usando técnicas convencionales conocidas en la técnica, por ejemplo vertiendo una mezcla fluida de adhesivo, fármaco y vehículo sobre la capa de refuerzo, seguido de la laminación del revestimiento de liberación. De forma similar, la mezcla adhesiva se puede verter sobre el revestimiento de liberación, seguido de laminación de la capa de refuerzo. Como alternativa, el reservorio del fármaco se puede preparar en ausencia de fármaco o excipiente, y, después, se carga “empapando” en una mezcla de fármaco/vehículo.

25 Los sistemas laminados de liberación transdérmica del fármaco pueden contener, además, un potenciador de la permeación cutánea. Es decir, dado que la permeabilidad inherente de la piel a algunos fármacos puede ser demasiado baja para permitir que niveles terapéuticos del fármaco atraviesen un área de tamaño razonable de piel sin agrietar, es necesario coadministrar un potenciador de la permeación de la piel con dichos fármacos. Potenciadores adecuados son bien conocidos en la técnica.

30 Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse también mediante aerosol o inhalación nasales. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con técnicas bien conocidas en la técnica de la formulación farmacéutica y pueden prepararse en forma de soluciones en solución salina, empleando alcohol bencílico u otros conservantes adecuados, estimulantes de la absorción para potenciar la biodisponibilidad, propelentes tales como fluorocarbonos o nitrógeno y/u otros agentes solubilizantes o de dispersión convencionales.

35 Formulaciones preferidas para liberación tópica del fármaco son pomadas y cremas. Las pomadas son preparaciones semisólidas que normalmente están basadas en vaselina u otros derivados del petróleo. Las cremas que contienen los agentes activos seleccionados son, como se conoce en la técnica, emulsiones viscosas líquidas o semisólidas, bien de aceite en agua o de agua en aceite. Las bases de las cremas se pueden lavar en agua y contienen una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase oleosa, también denominada en ocasiones la “fase interna” está, en general compuesta por vaselina y un alcohol graso tal como alcohol cetílico o estearílico; la fase acuosa normalmente, aunque no necesariamente, supera la fase oleosa en volumen y, en general, contiene un humectante. El emulsionante en una formulación en crema es, generalmente, un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfotérico. La base de pomada o de crema específica que se va a usar, como apreciarán los expertos en la técnica, es una que proporcionará una liberación óptima del fármaco. Como con otros transportadores o vehículos, una base de pomada deberá ser inerte, estable, no irritante y no sensibilizante.

40 Las formulaciones para administración bucal incluyen comprimidos, pastillas, geles y similares. Como alternativa, la administración bucal se puede efectuar usando un sistema de liberación transmucosa como conocen los expertos en la técnica.

45 Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administración parenteral comprenden los principios activos, en combinación con una o más soluciones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, dispersiones, suspensiones o emulsiones, o polvos estériles u otras formas sólidas que se pueden reconstituir en soluciones inyectables estériles o dispersiones justo antes de usar, que pueden contener antioxidantes, tampones, solutos, que convierten a la formulación en isotónica con la sangre del receptor al que está destinada o agentes de suspensión o espesantes.

Ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que se pueden usar en las composiciones farmacéuticas

5 incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de materiales de recubrimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos.

10 Estas composiciones pueden también contener adyuvantes, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro sódico y similares, en las composiciones. Además, una absorción prolongada de las formas farmacéuticas inyectables se puede efectuar mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y/o gelatina.

15 En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto del(los) principio(s) activo(s), es deseable ralentizar la absorción de los principios activos de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede conseguir mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene mala solubilidad en agua. Por tanto, la tasa de absorción de los principios activos depende de su tasa de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de un principio activo administrado parenteralmente se consigue disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

20 Las formas depot inyectables se fabrican formando matrices en microcapsulares de los principios activos en polímeros biodegradables, tales como poliláctido-policlicólido. Dependiendo de la proporción entre los principios activos y el polímero, y la naturaleza del polímero concreto empleado, se puede controlar la velocidad de liberación de los principios activos. Ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones depot inyectables también se preparan atrapando los principios activos en liposomas o microemulsiones que son compatibles con tejido corporal. Los materiales inyectables pueden esterilizarse mediante, por ejemplo, filtración a través de un filtro retenedor de bacterias.

25 La inyección intracavernosa se puede llevar a cabo mediante el uso de una jeringuilla o cualquier otro dispositivo adecuado. Un ejemplo de una jeringuilla hipodérmica útil en el presente documento que se puede usar para inyección simultánea en ambos cuerpos se describe en la patente de EE.UU. nº 4,127,118. La inyección se realiza en la parte dorsal del pene colocando la aguja en el lateral de cada vena dorsal e insertándola e profundamente en los cuerpos.

30 Los principios activos se pueden administrar en una formulación farmacéutica adecuada para liberación transuretral del fármaco. La formulación contiene uno o más vehículos o excipientes seleccionados, tales como agua, silicona, ceras, gelatina de petróleo, polietilenglicol, propilenglicol, liposomas, azúcares tales como manitol y lactosa, y/u otros diversos materiales, siendo particularmente preferidos el polietilenglicol y derivados del mismo. Puede ser deseable incorporar un potenciador de la permeación transuretral en formar de dosificación uretral. Ejemplos de potenciadores de la permeación transuretral adecuados incluyen dimetilsulfóxido, dimetilformamida, N,N-dimetilacetamida, decilmethylsulfóxido, monolaurato de polietilenglicol, monolaurato de glicerol, lecitina, las azacicloheptan-2-onas 1-sustituidas, particularmente 1-n-dodecilciclazacicloheptan-2-ona (disponible como la marca Azone® de Nelson Research & Development Co., Irvine, Calif.), SEPA® (disponible en Macrochem Co., Lexington, Mass.), alcoholes (p. ej., etanol), detergentes (tales como Tergitol®, Nonoxynol-9® y TWEEN-80®) y similares. Las formulaciones transuretrales pueden incluir, adicionalmente, uno o más inhibidores enzimáticos eficaces para inhibir las enzimas de degradación del fármaco que pueden estar presentes en la uretra. Componentes opcionales adicionales incluyen excipientes, conservantes (p. ej., antioxidantes), agentes quelantes, agentes solubilizantes (p. ej., tensioactivos) y similares, como apreciarán los expertos en la técnica de la preparación y liberación de formulaciones farmacológicas.

35 40 45 50 La administración transuretral de fármaco, como se explica en la solicitud de PCT WO 91/16021, se puede llevar a cabo en una serie de diferentes modos usando diversas formas de dosificación uretral. Por ejemplo, el fármaco se puede introducir en la uretra mediante un tubo flexible, frasco flexible, bomba o pulverizador aerosol. El fármaco también puede estar contenido en recubrimientos, pastillas o supositorios que se absorben, funden o bioerosionan en la uretra. En ciertas realizaciones, el fármaco está incluido en un recubrimiento sobre la superficie exterior de un inserto peneano. Los dispositivos de liberación de fármaco para administrar un fármaco por vía transuretral se describen en la patente de EE.UU. nº 6,037,360 y la solicitud de PCT WO 91/16021.

55 Las formulaciones de supositorio uretrales que contienen polietilenglicol o un derivado de polietilenglicol se pueden usar como la forma de dosificación uretral y pueden formularse de forma conveniente usando técnicas convencionales, por ejemplo moldeo por compresión, moldeo por calor o similares, como apreciarán los expertos en la técnica y como se describe en la literatura pertinente y textos farmacéuticos. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª edición, (Easton, PA: Mack Publishing Co., 1995), que divulga procedimientos típicos de preparación de composiciones farmacéuticas en forma de supositorios uretrales. También se prefiere que las supositorios uretrales contienen uno o más agentes solubilizantes (p. ej., un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfotérico) eficaces para incrementar la solubilidad de los principios activos en el polietilenglicol u otro vehículo transuretral.

60 Puede ser deseable liberar los principios activos en una forma de dosificación uretral que proporciona una liberación

controlada o sostenida de los agentes. En tal caso, la forma de dosificación normalmente comprende un material biocompatible biodegradable, normalmente un polímero biodegradable. Ejemplos de dichos polímeros incluyen poliéster, polialquiloacrilato, polioctoéster, polianhídrido, albúmina, gelatina y almidón. Como se ha explicado, por ejemplo, en la solicitud de PCT WO 96/40054, estos y otros polímeros se pueden usar para proporcionar micropartículas biodegradables que permiten la liberación del fármaco controlada y sostenida, minimizando a su vez la frecuencia de la dosis requerida.

El procedimiento de administración intrauretral puede implicar un mecanismo de liberación "activo", tal como iontoforesis, electroporación o fonoforesis. Los dispositivos y procedimientos para liberar fármacos de este modo son bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, la liberación de fármacos asistida por iontoforesis se describe en la solicitud de PCR WO 96/40054. En pocas palabras, los principios activos son dirigidos a través de la pared de la uretra por medio de una corriente eléctrica que pasa desde un electrodo externo a un segundo electrodo contenido dentro o fijado a una sonda de uretral.

Las formulaciones farmacéuticas se pueden presentar en recipientes sellados de dosis unitaria o de dosis múltiple, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y se pueden almacenar en estado liofilizado que requiere sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyectables, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones inyectables extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito previamente.

La invención también proporciona un kit que comprende un material de tramadol y un inhibidor de fosfodiesterasa de acuerdo con la reivindicación 8. El kit puede comprender uno o más envases, cada uno de los cuales contiene un material de tramadol y un inhibidor de fosfodiesterasa. En este caso, el material de tramadol y el inhibidor de fosfodiesterasa están contenidos, preferentemente, en la misma composición farmacéutica. Como alternativa, el kit puede comprender un envase que contiene el material de tramadol y un envase diferente que contiene el inhibidor de fosfodiesterasa. Envases adecuados incluyen tubos, ampollas, viales, frascos, paquetes de aluminio, los pocillos de una bandeja y la depresión moldeada de envases de tipo blíster. El kit puede también comprender instrucciones para administración del material de tramadol y el inhibidor de fosfodiesterasa para tratar una enfermedad o afección para la cual está indicado el tratamiento con el material de tramadol y para reducir la incidencia del efecto secundario relacionado con la función sexual en varones que están tomando el material de tramadol. El(los) envase(s) estarán contenidos, preferentemente, en un paquete, tal como una caja. Las instrucciones estarán fijadas, o impresas, a uno de los envases, pueden estar impresas en una hoja de papel aparte dentro del paquete o pueden estar fijadas o impresas en el paquete.

La invención también proporciona otro kit que comprende un material de tramadol, un inhibidor de fosfodiesterasa y un antagonista de opioides de acuerdo con la reivindicación 9. El kit comprende uno o más envases, cada uno de los cuales contiene un material de tramadol, un inhibidor de fosfodiesterasa y un antagonista de opioides. Envases adecuados se han descrito anteriormente. El kit puede también comprender instrucciones para administración del material de tramadol, el inhibidor de fosfodiesterasa y el antagonista de opioides para tratar una enfermedad o afección para la cual está indicado el tratamiento con el material de tramadol y para reducir la incidencia del efecto secundario relacionado con la función sexual y un efecto secundario no relacionado con la función sexual en varones que están tomando el material de tramadol. El(los) envase(s) estarán contenidos, preferentemente, en un paquete, tal como una caja. Las instrucciones estarán fijadas, o impresas, a uno de los envases, pueden estar impresas en una hoja de papel aparte dentro del paquete o pueden estar fijadas o impresas en el paquete.

Cabe indicar que "una" entidad hace referencia a una o más de dichas entidades. Por ejemplo, "un envase" se refiere a uno o más envases.

Ejemplos

Ejemplos 1-2

El tramadol HCl es un analgésico de acción central aprobada por la FDA con actividad débil de inhibición de la captación de opioides y de serotonina. Se ha notificado una amplia gama de efectos secundarios como acontecimientos adversos leves o moderados en estudios clínicos controlados con placebo con tramadol HCl durante los últimos treinta años.

Recientemente se ha notificado que tramadol HCl puede retrasar significativamente la eyaculación en varones con eyaculación precoz. Véanse la patente de EE.UU. N° No. 6,974,839, Safarinejad y col., J. Clin. Psychopharmacol., 26(1): 27-31 (Febrero de 2006) y Salem y col., J. Sex. Med., 5(1): 188-193 (enero de 2008). En representación de DMI BioSciences, Inc., Aurora, Colorado se realizó un estudio clínico controlado con placebo de dosis variable en el que participaron más de 60 voluntarios sanos con eyaculación precoz grave que se autoadministraron tres dosis diferentes de tramadol HCl oral de 2 a 5 horas antes de las relaciones sexuales. Los resultados no publicados de este ensayo clínico demostraron un retraso estadísticamente significativo de la eyaculación a cada una de las tres dosis. No obstante, los pacientes que notificaron respuestas del resultado en este estudio también comunicaron los siguientes acontecimientos adversos no comunicados leves o moderados (porcentajes basados en exposiciones totales del fármaco para las tres dosis): disfunción eréctil (8% - 14%), anorgasmia (3% - 7%) e hipoestesia peneana (4% - 5%). Los acontecimientos adversos leves o moderados menos frecuentes relacionados con el fármaco fueron

disminución de la libido (<1% - 2%) y disminución de la sensación orgásmica (0 -< 1%). Estos acontecimientos adversos leves o moderados relacionados con la actividad sexual fueron, en general, dependientes de la dosis y se produjeron con mayor frecuencia en varones de 40 años de edad y mayores.

5 Con el fin de investigar si las combinaciones de tramadol HCl con otros fármacos podrían reducir estos efectos secundarios leves o moderados recién notificados del tramadol HCl, los voluntarios varones compararon los acontecimientos adversos después de tomar tramadol HCl solo antes de las relaciones sexuales con los acontecimientos adversos experimentados mientras están tomando una combinación de tramadol HCl con un inhibidor oral de la fosfodiesterasa 5 (citrato de sildenafilo, Viagra®) y una combinación de tramadol HCl y citrato de sildenafilo con dosis orales bajas de un inhibidor de opioide conocido (naltrexona HCl) antes de las relaciones sexuales.

10 En concreto, tres sujetos varones heterosexuales sanos (media de edad 57) firmaron los consentimientos informados y se presentaron voluntarios para autoadministrarse tramadol HCl oral 100 mg de 2 a 5 horas antes de las relaciones sexuales y registrar cualquier acontecimiento adverso. En otros momentos, estos voluntarios se autoadministraron tramadol HCl oral de 25 a 100 mg combinados con 50 mg de citrato de sildenafilo oral o 50 mg de citrato de sildenafilo oral más de 2,5 a 10 mg de naltrexona HCl oral de 2 a 5 horas antes de las relaciones sexuales y registrar cualquier acontecimiento adverso. Estos voluntarios no se habían visto expuestos a ningún fármaco opioide en los 3 meses precedentes y los voluntarios no tomaron ningún fármaco opioide o alcohol con ningún fármaco administrado en este estudio.

20 Tramadol solo. En este estudio de efectos secundarios del tramadol, 25 mg o 100 mg de tramadol HCl oral administrados solos de 2 a 5 horas antes de las relaciones sexuales retrasaron consistentemente la eyaculación y se notificaron significativamente más acontecimientos adversos leves o moderados con la dosis de 100 mg. Un sujeto notificó numerosos acontecimientos adversos relacionados con la función sexual, así como congestión nasal y estreñimiento después de cada administración de 100 mg de tramadol HCl solos y, después, se redujo el tramadol HCl a 25 mg con el fin de continuar la participación en este estudio. En general, 100 mg de tramadol HCl tomados solos se asoció con los siguientes acontecimientos adversos leves o moderados relacionados con la actividad sexual (porcentajes basados en las exposiciones totales del fármaco para los tres voluntarios): disminución de la sensación orgásmica (57%), disfunción eréctil (43%), hipoestesia peneana (43%), disminución de la libido (43%), anorgasmia (29%). 100 mg de tramadol HCl tomados solos también se asoció, en este estudio, con acontecimientos adversos previamente notificados leves o moderados no relacionados con la actividad sexual, tal como estreñimiento (71 %), insomnio (71%), congestión nasal (57%), sequedad de boca (57%), picor (57%), mareos (14%), inquietud (29%), náuseas (14%) y fatiga (14%) (porcentajes basados en las exposiciones totales del fármaco para los tres voluntarios). La incidencia de todos los tipos de efectos secundarios es elevada en este estudio en comparación con otros estudios, muy probablemente por las edades de los tres sujetos y la inclusión de un sujeto que experimentó numerosos efectos secundarios con tramadol HCl superior a 25 mg y que parece ser especialmente sensible a los efectos secundarios del tramadol. Esto refleja los datos de acontecimientos adversos no publicados obtenidos en el estudio clínico descrito anteriormente de tramadol para eyaculación precoz, que mostró un sujeto ocasional tendría numerosos y repetidos efectos secundarios a dosis mayores de tramadol. No se produjeron acontecimientos adversos graves, los efectos negativos sobre la función sexual y los demás acontecimientos adversos fueron temporales.

40 Tramadol + citrato de sildenafilo. Una combinación de 25 o 100 mg de tramadol HCl y 50 mg de citrato de sildenafilo mejoró considerablemente la función sexual en cada episodio en comparación con tramadol HCl solo y no tuvo como resultado informes de ninguno de los acontecimientos adversos leves o moderados recién notificados asociados con la función sexual (es decir, ausencia de informes de disfunción eréctil, anorgasmia, hipotestesia peneana, disminución de la libido o disminución de la sensación orgásmica); no obstante, en ocasiones se notificaron otros acontecimientos adversos leves o moderados previamente notificados, tales como mareos, insomnio, inquietud, náuseas, sequedad de boca, fatiga, estreñimiento y congestión nasal. No se produjeron acontecimientos adversos graves y todos los acontecimientos adversos fueron temporales.

50 Tramadol + citrato de sildenafilo + naltrexona. Una combinación triple de 50 mg de citrato de sildenafilo, tramadol HCl y naltrexona HCl con proporciones naltrexona:tramadol de 2,5 mg:100 mg, 5,0 mg:100 mg y 10 mg:100 mg mejoró considerablemente la función sexual y tuvo como resultado ningún informe de ningún acontecimiento adverso asociado con la actividad sexual (es decir, ningún informe de disfunción eréctil, anorgasmia, hipoestesia peneana, disminución de la libido o disminución de la sensación orgásmica). Los únicos acontecimientos adversos leves o moderados comunicados con la combinación triple de tramadol HCl, citrato de sildenafilo y naltrexona HCl con una proporción de naltrexona:tramadol de 5,0 mg:100 mg fueron sequedad de boca y fatiga. Adicionalmente, las combinaciones triples de tramadol HCl, citrato de sildenafilo y naltrexona HCl con una proporción de naltrexona:tramadol 10 mg:100 ng no tuvo como resultado informes de acontecimientos adversos sexuales leves o moderados previamente notificados, tales como mareos, insomnio, inquietud, náuseas, sequedad de boca, fatiga, estreñimiento, picor o congestión nasal, con la excepción de un episodio leve transitorio de somnolencia que no interfirió con las relaciones sexuales. No se produjeron acontecimientos adversos graves. Los voluntarios de este estudio notificaron que la combinación triple de tramadol HCl, citrato de sildenafilo y naltrexona HCl proporcionaba una experiencia sexual mejor (p, ej., "retraso de la eyaculación", "erección fuerte") con esencialmente ningún efecto secundario leve o moderado en comparación con 100 mg de tramadol HCl solo o 100 mg de tramadol HCl

administrados con 50 mg de citrato de sildenafil.

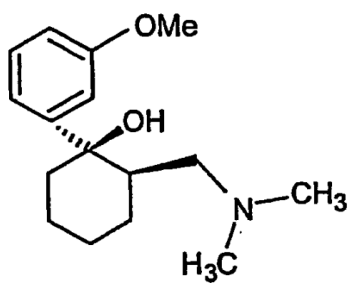
Conclusión. La combinación de tramadol HCl con un inhibidor de la fosfodiesterasa 5, tal como citrato de sildenafil, redujo marcadamente la incidencia de los efectos secundarios recién comunicados relacionados con la función sexual, tal como disfunción eréctil, anorgasmia, hipoestesia peneana, disminución de la libido o disminución de la sensación orgásmica. No obstante, los efectos secundarios leves o moderados notificados anteriormente siguieron siendo comunicados por los voluntarios. La combinación triple de tramadol HCl, citrato de sildenafil y naltrexona HCl, usando una proporción de naltrexona:tramadol de 10 mg:100 mg redujo significativamente la incidencia de todos los efectos secundarios, efectos secundarios comunicados anteriormente y efectos secundarios sexuales recién comunicados, todos ellos que, de otro modo, podrían interferir con la actividad sexual. La combinación triple de tramadol HCl, citrato de sildenafil y naltrexona HCl permitió que dosis de tramadol HCl tan elevadas como de 100 mg se toleraran fácilmente durante las relaciones sexuales sin interferir en los efectos secundarios.

REIVINDICACIONES

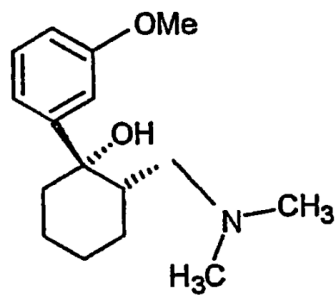
1. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y principios activos, en la que los principios activos consisten en un material de tramadol y un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) seleccionado de uno o más de un inhibidor de las fosfodiesterasas PDE3, PDE4 y PDE5.
- 5 2. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y principios activos, en la que los principios activos consisten en un material de tramadol y un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) seleccionado de uno o más de un inhibidor de las fosfodiesterasas PDE3, PDE4 y PDE5 y un antagonista de opiodes.
3. La composición de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el antagonista de opiodes es naltrexona.
- 10 4. La composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el material de tramadol es tramadol o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo y el inhibidor de PDE es un inhibidor de la PDE5.
5. La composición de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el material de tramadol es (\pm) cis-tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el inhibidor de la PDE5 es sildenafil o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo, vardenafilo o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo, tadalafilo o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo o una combinación de dos o más de los inhibidores de PDE5 anteriores.
- 15 6. La composición de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el material de tramadol es (\pm) cis-tramadol clorhidrato y el inhibidor de PDE5 es citrato de sildenafil, vardenafilo clorhidrato, tadalafilo o una combinación de dos o más de los inhibidores de la PDE5 anteriores.
7. La composición de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el inhibidor de la PDE5 es citrato de sildenafil.
- 20 8. Un kit en el que:
 - (a) el kit comprende un envase que contiene principios activos que consisten en (i) un material de tramadol y (ii) un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) seleccionado de uno o más de un inhibidor de las fosfodiesterasas PDE3, PDE4 y PDE5; o
 - (b) el kit consiste en un primer envase que contiene un material de tramadol y un segundo envase que contiene un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) seleccionado de uno o más de un inhibidor de las fosfodiesterasas PDE3, PDE4 y PDE5.
- 25 9. Un kit que comprende uno o más envases, en el que cada envase contiene un material de tramadol, un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE) y un antagonista de opiodes.
10. El kit de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el antagonista de opiodes es naltrexona.
- 30 11. El kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en la que el material de tramadol es tramadol o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo y el inhibidor de PDE es un inhibidor de la PDE5.
12. El kit de acuerdo con la reivindicación 11, en la que el material de tramadol es (\pm) cis-tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el inhibidor de la PDE5 es sildenafil o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo, vardenafilo o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo, tadalafilo o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo o una combinación de dos o más de los inhibidores de PDE5 anteriores.
- 35 13. El kit de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el material de tramadol es (\pm) cis-tramadol clorhidrato y el inhibidor de PDE5 es citrato de sildenafil, vardenafilo clorhidrato, tadalafilo o una combinación de dos o más de los inhibidores de la PDE5 anteriores.
14. El kit de acuerdo con la reivindicación 1-3, en la que el inhibidor de la PDE5 es citrato de sildenafil.
- 40 15. La composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y principios activos, en la que los principios activos consisten en (i) uno o más de un inhibidor de PDE3, PDE4 y PDE5 y (ii) un material de tramadol para su uso en la reducción de la incidencia de un efecto secundario relacionado con la función sexual en un varón humano que toma un material de tramadol, en el que el efecto secundario se debe a la administración de un material de tramadol.
- 45 16. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 15, en la que el efecto secundario es disfunción eréctil, anorgasmia, hipoestesia peneana, disminución de la libido, disminución de la sensación orgásmica o una combinación de dos o más de los anteriores.
17. La composición farmacéutica para el uso de acuerdo con la reivindicación 15, en la que el efecto secundario es disfunción eréctil.
- 50 18. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y principios activos, en

la que los principios activos consisten en (i) uno o más de un inhibidor de PDE3, PDE4 y PDE5 y (ii) un material de tramadol para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en un varón humano para el que el material de tramadol es un tratamiento eficaz, en el que la enfermedad o afección se selecciona de dolor, micción frecuente, incontinencia urinaria, tos, bronquitis, resfriado común o eyaculación precoz.

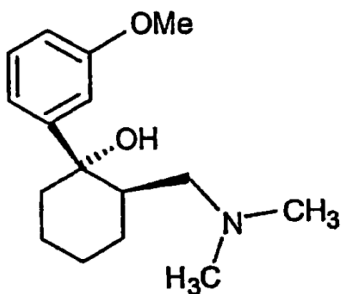
- 5 19. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable, uno o más de un inhibidor de PDE3, PDE4 y PDE5, un material de tramadol y un antagonista opioide para su uso en el tratamiento de una enfermedad o afección en un varón humano para el que el material de tramadol es un tratamiento eficaz, en el que la enfermedad o afección se selecciona de dolor, micción frecuente, incontinencia urinaria, tos, bronquitis, resfriado común o eyaculación precoz.
- 10 20. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 18 o la reivindicación 19, en la que la enfermedad o la afección es dolor.
21. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 18 o la reivindicación 19, en la que la enfermedad o la afección es eyaculación precoz.
- 15 22. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, en la que el antagonista de opioides es naltrexona.
23. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 22, en la que el material de tramadol es tramadol o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo y el inhibidor de PDE es un inhibidor de la PDE5.
- 20 24. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 23, en la que el material de tramadol es (\pm) cis-tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el inhibidor de la PDE5 es sildenafil o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo, vardenafilo o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo, tadalafilo o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo o una combinación de dos o más de los inhibidores de PDE5 anteriores.
- 25 25. La composición de acuerdo con la reivindicación 24, en la que el material de tramadol es (\pm) cis-tramadol clorhidrato y el inhibidor de PDE5 es citrato de sildenafil, vardenafilo clorhidrato, tadalafilo o una combinación de dos o más de los inhibidores de la PDE5 anteriores.
26. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25, en la que el inhibidor de la PDE5 es citrato de sildenafil.
- 30 27. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y principios activos, en la que los principios activos consisten en un material de tramadol y un inhibidor de la fosfodiesterasa (PDE) seleccionado de uno o más de un inhibidor de las fosfodiesterasas PDE3, PDE4 y PDE5, un antagonista opioide y un material de tramadol para su uso en el retardo de la eyaculación en un varón humano.
28. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 27, en la que el varón sufre eyaculación precoz.
- 35 29. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 27 o 28, en la que el material de tramadol es tramadol o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo.
30. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 29, en la que el material de tramadol es (\pm) cis-tramadol o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo.
31. La composición farmacéutica para uso de acuerdo con la reivindicación 30, en la que el material de tramadol es (\pm) cis-tramadol clorhidrato.
- 40 32. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 27 a 31, en la que el antagonista de opioides es naltrexona.
33. La composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 27 a 32, en la que el inhibidor de PDE es un inhibidor de la PDE5.
- 45 34. La composición farmacéutica para usar de acuerdo con la reivindicación 33, en la que el inhibidor de la PDE5 es sildenafil o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo, vardenafilo o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo, tadalafilo o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo o una combinación de dos o más de los inhibidores de PDE5 anteriores.
35. La composición de acuerdo con la reivindicación 34, en la que el inhibidor de PDE5 es citrato de sildenafil, vardenafilo clorhidrato, tadalafilo o una combinación de dos o más de los inhibidores de la PDE5 anteriores.
- 50 36. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 35, en la que el inhibidor de la PDE5 es citrato de sildenafil.



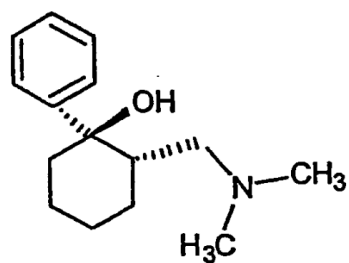
(+) (R,R) cis



(-) (S,S) cis



(S,R) trans



(R,S) trans

Figura 1