

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 384 481**

51 Int. Cl.:

A61K 31/47 (2006.01)

A01N 43/32 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

A61P 15/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08729644 .8**

96 Fecha de presentación: **12.02.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2120570**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **25.11.2009**

54 Título: **Tratamiento de la eyaculación precoz y la disfunción eréctil co-morbidas**

30 Prioridad:
12.02.2007 US 889369 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
05.07.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
05.07.2012

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

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

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

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).

ES 2 384 481 T3

DESCRIPCIÓN

Tratamiento de la eyaculación precoz y la disfunción eréctil co-mórbidas.

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere al tratamiento de la eyaculación precoz y la disfunción eréctil co-mórbidas en un hombre, que comprende administrar tanto un material de tramadol como un inhibidor de fosfodiesterasa al hombre. La invención se refiere específicamente a una composición farmacéutica que comprende un material de tramadol y un inhibidor de fosfodiesterasa.

Antecedentes de la invención

- 10 La eyaculación precoz es la forma más habitual de disfunción sexual masculina, padeciéndola un 22-38% de los hombres según las estimaciones. Es una disfunción sexual debilitante que puede conducir a una incapacidad para entablar o mantener relaciones, y puede causar daño psicológico a los que la padecen. La eyaculación precoz también puede alterar el éxito reproductor.

- 15 La disfunción eréctil también es una forma habitual de disfunción sexual masculina, padeciéndola un 5-15% de los hombres según las estimaciones. La prevalencia de la disfunción eréctil aumenta con la edad y ciertas afecciones médicas, tales como cardiopatía, hipertensión y diabetes.

- 20 Los hombres a menudo padecen tanto eyaculación precoz como disfunción eréctil. Se ha informado de que de aproximadamente el 25 a aproximadamente el 45% de los hombres con eyaculación precoz también padecen disfunción eréctil (Fasolo y col., J. Sex. Med., 2:376-382 (2005); Shabsigh y Perelman, J. Sex Res., Volumen 43, Número 1 (febrero de 2006); Porst y col., European Urology, 51(3):816-824 (marzo de 2007; publicado online en julio de 2006)), y que más de la mitad de los hombres con disfunción eréctil también padecen eyaculación precoz (Shabsigh y Perelman, J. Sex Res., Volumen 43, Número 1 (febrero de 2006)). Los hombres que padecen tanto eyaculación precoz como disfunción eréctil tienen valores inferiores para su calidad de vida y placer sexual en comparación con aquellos con eyaculación precoz o disfunción eréctil solamente. *Id.*

Sumario de la invención

- 25 La invención proporciona una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la eyaculación precoz y la disfunción eréctil co-mórbidas en un hombre, a administrarse un tiempo eficaz antes de la actividad sexual, comprendiendo la composición un vehículo farmacéuticamente aceptable e ingredientes activos, constanding los ingredientes activos de un material de tramadol y un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE).

- 30 La invención también proporciona el uso de una composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable e ingredientes activos, constanding los ingredientes activos de un material de tramadol y un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE), en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la eyaculación precoz y la disfunción eréctil co-mórbidas en un hombre, a administrarse un tiempo eficaz antes de la actividad sexual.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra los estereoisómeros del tramadol.

Descripción detallada de las realizaciones actualmente preferidas de la invención

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

- 45 Aunque se ha propuesto una diversidad de criterios específicos para diagnosticar la eyaculación precoz, ningún criterio o grupo de criterios está aún universalmente aceptado. Los criterios propuestos específicos incluyen: (i) eyaculación antes de la penetración o en los diez a veinte empujes después de la introducción; (ii) eyaculación en menos de 1-2 minutos; y (iii) eyaculación un 50% más rápidamente del tiempo que la mujer es capaz de tener un orgasmo si ella no tiene disfunción orgásmica. Véase, por ejemplo, la patente de Estados Unidos 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 un tiempo de latencia de eyaculación intravaginal ('IELT' o 'IVELT' del inglés "intravaginal ejaculatory latency time") medido por un cronómetro, de menos de 2 minutos combinado con evidencias de aflicción 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). Un informe sugiere que los hombres con un IELT de menos de 1 minuto tienen eyaculación precoz "definitiva" y que los hombres con un IELT entre 1 y 1,5 minutos tienen eyaculación precoz "probable",

mientras que la gravedad de la eyaculación precoz (tal como "no sintomática", "leve", "moderada" y "grave") debe definirse en términos de problemas psicológicos asociados. Waldinger, y col., J. Sex. Med., 2(4):498-507 (2005). Se han desarrollado diversos cuestionarios de resultados auto-presentados, también conocidos como resultados presentados por los pacientes, para diagnosticar la eyaculación precoz. Véase Althof, y col., Urol. Clin. North Am., 34(4):581-589 (noviembre de 2007). La Herramienta de Diagnóstico de Eyaculación Precoz (PEDT del inglés Premature Ejaculation Diagnostic Tool) es uno de dichos cuestionarios. Se ha validado recientemente e indica que valores de 9 y 10 son eyaculación precoz "probable" y valores iguales a o mayores de 11 son 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 ausencia de control, la frecuencia de eyaculación precoz, la estimulación sexual mínima, la aflicción y las dificultades interpersonales. Actualmente, los inventores consideran que los mejores criterios para diagnosticar la eyaculación precoz son un corto IELT más un valor PEDT de 9 o más. Se espera que la definición exacta de un corto IELT varíe dependiendo del área geográfica y/o las diferencias culturales, y puede determinarse empíricamente. Para los Estados Unidos, los inventores actualmente consideran que la mejor definición de un corto IELT es un IELT de menos de 2 minutos en más del 50% de los intentos de coito, medido usando un cronómetro.

Como se usa en este documento, el término "disfunción eréctil" significa la incapacidad constante o recurrente para conseguir y/o mantener una erección del pene suficiente para permitir una relación o actividad sexual satisfactoria. "Disfunción eréctil" también se usa en este documento para indicar la ausencia parcial, temporal o episódica de una erección del pene.

Se ha desarrollado el dominio de la función eréctil (EF del inglés "erectile function") del Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF del inglés International Index of Erectile Function) y se ha validado como un cuestionario basado en los pacientes que ahora se está usando ampliamente para el diagnóstico de la disfunción eréctil. El dominio de la EF del IIEF ha demostrado la fiabilidad y validez del ensayo con un alto grado de sensibilidad y especificidad. En particular, los hombres con valores de 25 o menos se clasifican como que tienen DE y aquellos con valores por encima de 25 se clasifican como que no tienen DE (sensibilidad = 0,97; especificidad = 0,88). Además, las respuestas a las preguntas de función eréctil del IIEF pueden clasificar la disfunción eréctil en cinco categorías de diagnóstico: sin disfunción eréctil (valor 26-30); disfunción eréctil 'leve' (valor 22-25); disfunción eréctil 'de leve a moderada' (valor 17-21); disfunción eréctil 'moderada' (valor 11-16); y disfunción eréctil 'grave' (valor 6-10). Véase Rosen, y col., Int. J. Impot. Res., 14(4):226-244 (agosto de 2002) y Rosen, y col., Urology, 49:822-830 (1997) (incluye una copia del cuestionario del IIEF y una identificación de las preguntas EF). También se desarrolló otro subconjunto del IIEF llamado el Inventario de Salud Sexual para Hombres (SHIM del inglés Sexual Health Inventory for Men) y se validó como una herramienta de diagnóstico que ahora se usa ampliamente para el diagnóstico de la disfunción eréctil. Hombres con valores de 21 o menos se clasifican como que tienen DE y aquellos con valores por encima de 21 se clasifican como 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 de diagnóstico: sin disfunción eréctil (valor 22-25); disfunción eréctil 'leve' (valor 17-21); disfunción eréctil 'de leve a moderada' (valor 12-16); disfunción eréctil 'moderada' (valor 8-11); y disfunción eréctil 'grave' (valor 5-7). Véase Rosen, y col., Int. J. Impot. Res., 14(4):226-244 (agosto de 2002) (identifica las preguntas del SHIM) y Rosen, y col., Urology, 49:822-830 (1997) (incluye una copia del cuestionario del IIEF). Por consiguiente, la disfunción eréctil puede diagnosticarse usando el valor de EF y/o el valor de SHIM, y la gravedad de la disfunción eréctil también puede evaluarse usando estos valores.

Como se usa en este documento, el término "co-mórbido" significa que dos enfermedades coexisten o se hallan en la misma persona. "Eyaculación precoz y disfunción eréctil co-mórbidas" significa que la eyaculación precoz y la disfunción eréctil coexisten o se hallan en el mismo hombre, es decir, que un único hombre experimenta, tiende a experimentar, o tiene un historial de experimentar tanto eyaculación precoz como disfunción eréctil.

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

Los estereoisómeros de tramadol se muestran en la Figura 1. Parece haber alguna discrepancia en la bibliografía respecto a la nomenclatura de los estereoisómeros individuales de tramadol. Para los propósitos de la presente solicitud, las denominaciones de estereoisómeros "cis" y "trans" de tramadol se hacen en referencia a las posiciones relativas de los sustituyentes dimetilamino e hidroxilo en el anillo ciclohexano dentro de la molécula de tramadol. Como se muestra en la Figura 1, los enantiómeros R,R y S,S se mencionarán en este documento como los isómeros "cis" mientras que los isómeros R,S y S,R se mencionarán en este documento como los isómeros "trans". Como también se muestra en la Figura 1, el isómero R,R de tramadol se mencionará en este documento como el isómero cis "+" y el isómero S,S se mencionará como el isómero cis "-". Actualmente se entiende que los isómeros R,S y S,R no son ópticamente activos.

Actualmente se prefiere el tramadol y las sales de adición de ácidos del mismo, particularmente el clorhidrato. Incluso es más preferido el (±)cis-tramadol, las sales de adición de ácidos, particularmente el clorhidrato, y los enantiómeros individuales.

Los procedimientos para preparar el tramadol, el N-óxido de tramadol, y el O-desmetil tramadol son bien conocidos. Véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos N° 3.652.589, 3.830.934, 5.223.541, 5.336.691, 5.723.668, 5.728.885, y 5.874.620, cuyas descripciones completas se incorporan en este documento por referencia. El tramadol también está disponible en el mercado de varias fuentes, incluyendo Gruenenthal GmbH, Aschen, Alemania.

Las sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables se preparan por procedimientos convencionales bien conocidos en la técnica usando ácidos orgánicos e inorgánicos, sustancialmente no tóxicos, farmacéuticamente aceptables. 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, y el clorhidrato de tramadol es el compuesto más preferido para poner en práctica la invención.

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

Un "inhibidor de 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 PDE adecuados para su uso en la presente invención incluyen aquellos descritos en las patentes de Estados Unidos 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 descripciones completas se incorporan en este documento por referencia. Los procedimientos para preparar inhibidores de PDE son conocidos. Véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos 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. El inhibidor de PDE usado en la presente invención es preferiblemente un inhibidor de PDE3, PDE4 y/o PDE5. Más preferiblemente, el inhibidor de PDE es un inhibidor selectivo de PDE5. Incluso más preferiblemente, el inhibidor es sildenafil, vardenafil y/o tadalafil, y formas farmacéuticamente aceptables (por ejemplo, sales, solvatos, estereoisómeros (isómeros individuales y mezclas de isómeros), etc.) de los mismos. Más preferiblemente, el inhibidor es citrato de sildenafil (por ejemplo, citrato de sildenafil Viagra®; Pfizer), clorhidrato de vardenafil (por ejemplo, vardenafil HCl Levitra®; Schering-Plough) y/o tadalafil (por ejemplo, Cialis®; Lilly ICOS).

Para tratar la eyaculación precoz y la disfunción eréctil co-mórbidas, se administra una cantidad eficaz de una material de tramadol y una cantidad eficaz de un inhibidor de fosfodiesterasa a un hombre, un tiempo eficaz antes de la actividad sexual. Los dos fármacos se administran de forma simultánea en combinación en una única forma farmacéutica por una única vía de administración. Por una "cantidad eficaz" se entiende una cantidad no tóxica, pero suficiente, de cada uno de los dos fármacos para retardar la eyaculación y para reducir la incidencia o gravedad de la disfunción eréctil. Por un "tiempo eficaz" se entiende el intervalo de tiempo previo a la actividad sexual durante la cual debe administrarse cada uno de los dos fármacos de modo que sean eficaces para retardar la eyaculación y reducir la incidencia de la disfunción eréctil. Una cantidad eficaz de (±)cis-tramadol HCl es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 250 mg, preferiblemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 200 mg, más preferiblemente de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 150 mg, administrado por vía oral de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 24 horas antes de la actividad sexual. Una cantidad eficaz de citrato de sildenafil Viagra® es de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 500 mg, preferiblemente de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 100 mg, administrado por vía oral de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 4 horas antes de la actividad sexual. Una cantidad eficaz de clorhidrato de vardenafil Levitra® es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, preferiblemente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, administrado por vía oral de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 2 horas antes de la actividad sexual. Una cantidad eficaz de tadalafil Cialis® es de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, preferiblemente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, administrado por vía oral de aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 36 horas antes de la actividad sexual. Sin embargo, los especialistas en la técnica entienden que la cantidad de dosificación variará con la forma particular de tramadol empleada y el inhibidor de fosfodiesterasa particular empleado, la vía o vías de administración, la sincronización de la administración, la identidad de cualquier otro fármaco que se esté administrando, la gravedad de las afecciones de eyaculación precoz y disfunción eréctil, la edad, tamaño y estado del paciente, y factores similares conocidos en la técnica médica. En general, una dosis adecuada será esa cantidad del compuesto que es la dosis más baja eficaz para retardar la eyaculación y reducir la incidencia o gravedad de la disfunción eréctil sin toxicidad. Sin embargo, la dosificación, vía de administración, etc., las determinará el médico tratante dentro del alcance del juicio médico razonable. Las formas farmacéuticas eficaces, modos y tiempos de administración, y las cantidades de dosificación, pueden determinarse de forma empírica.

Como se usa en este documento, "retardar la eyaculación" significa que un hombre que está recibiendo tratamiento es capaz de controlar el proceso de eyaculación para evitar la eyaculación durante un tiempo que es más largo que el normalmente experimentado por ese hombre cuando no está recibiendo tratamiento. Se espera que el hombre

sea capaz de controlar el proceso de eyaculación en un grado suficiente para satisfacer mejor o completamente a su pareja. "Retardar la eyaculación" no significa evitar totalmente la eyaculación.

Como se usa en este documento, "reducir la incidencia de la disfunción eréctil" significa que se evitará la disfunción eréctil en un hombre que esté recibiendo tratamiento de acuerdo con la invención o que se reducirá la frecuencia de la disfunción eréctil. Como se usa en este documento, "reducir la gravedad de la disfunción eréctil" significa que se reduce la gravedad de la disfunción eréctil medida por el valor de EF y/o SHIM (es decir, el valor de EF o SHIM aumenta).

El material de tramadol y el inhibidor de fosfodiesterasa pueden administrarse por cualquier vía adecuada de administración, incluyendo vía oral, nasal, rectal, parenteral (por ejemplo, intravenosa, subcutánea, o intramuscular), tópica (es decir, suministro a la piel o la mucosa), transdérmica (es decir, suministro por el paso de un fármaco a través de la piel al torrente sanguíneo), a través de la mucosa (es decir, suministro por el paso de un fármaco a través del tejido mucoso al torrente sanguíneo), por vía intracavernosa (es decir, inyección en uno o los dos cuerpos de los tejidos del cuerpo cavernoso del pene), e intrauretral (es decir, suministro al interior de la uretra). La administración oral es muy preferida.

El material de tramadol y el inhibidor de fosfodiesterasa se administran en combinación en forma de una formulación farmacéutica (composición). Las composiciones farmacéuticas pueden comprender un material de tramadol y un inhibidor de fosfodiesterasa como ingredientes activos en mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables y, opcionalmente, con uno o más compuestos distintos, u otros materiales. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no dañinos para el hombre que tomará la composición. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son bien conocidos en la técnica. Independientemente de la vía de administración seleccionada, el ingrediente activo se formula en formas farmacéuticas farmacéuticamente aceptables por procedimientos convencionales conocidos para los especialistas en la técnica. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*.

Se han descrito composiciones farmacéuticas que contienen un material de tramadol y procedimientos para preparar las composiciones farmacéuticas. Véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos Nº 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 descripciones completas se incorporan en este documento por referencia. Además, las composiciones farmacéuticas que contienen tramadol y sales farmacéuticamente aceptables del mismo se fabrican y venden en todo el mundo. En los Estados Unidos, el clorhidrato de $(\pm)$ cis-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)-ciclohexanol para administración oral está disponible en Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc., Raritan, New Jersey 08869, en forma de comprimidos ULTRAM. Cada comprimido ULTRAM contiene 50 mg de clorhidrato de $(\pm)$ cis-2-[(dimetilamino)metil]-1-(3-metoxifenil)-ciclohexanol y varios ingredientes inactivos (almidón de maíz, hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, estearato de magnesio, celulosa micro-cristalina, polietilenglicol, polisorbato 80, almidón glicolato sódico, dióxido de titanio y cera). Se entiende que la preparación comercial de tramadol comercializada con la marca registrada ULTRAM® consta de una mezcla de los isómeros R,R y S,S de clorhidrato de tramadol.

También se han descrito composiciones farmacéuticas que contienen un inhibidor de fosfodiesterasa y procedimientos para preparar las composiciones farmacéuticas. Véanse, por ejemplo, las patentes de Estados Unidos Nº 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 descripciones completas se incorporan en este documento por referencia. Los inhibidores de fosfodiesterasa adecuados también están disponibles en el mercado en, por ejemplo, Pfizer (citrato de sildenafil Viagra®), Schering-Plough (vardenafil HCl Levitra®) y Lilly ICOS (tadalafil Cialis®).

Las formulaciones de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, obleas, píldoras, comprimidos, polvos, gránulos o en forma de una solución o suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o una emulsión de aceite-en-agua o agua-en-aceite, o en forma de un elixir o jarabe, o en forma de pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica), y similares, conteniendo, cada una, una cantidad predeterminada de los ingredientes activos. Las formas de administración oral preferidas son comprimidos y cápsulas.

En formas farmacéuticas sólidas de la invención para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), los ingredientes activos se mezclan con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato sódico o fosfato dicálcico, y/o cualquier de los siguientes: (1) cargas o diluyentes, 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 arábica; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos, y carbonato sódico; (5) agentes retardantes de la solución, tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes tensioactivos, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato cálcico, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, lauril sulfato sódico, y mezclas de los mismos; y (10) agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponantes. Las composiciones sólidas de un

tipo similar pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina de relleno blando y duro usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

Un comprimido puede prepararse por compresión o moldeo opcionalmente con uno o más ingredientes auxiliares. Los comprimidos por compresión pueden prepararse usando un aglutinante (por ejemplo, gelatina o hidroxipropilmetilcelulosa), lubricante, diluyente inerte, conservante, disgregante (por ejemplo, almidón glicolato sódico o carboximetilcelulosa sódica reticulada), tensioactivo o agente dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

Los comprimidos, y otras formas farmacéuticas sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden opcionalmente ranurarse o prepararse con revestimientos y cubiertas, tales como revestimientos entéricos y otros revestimientos bien conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. También pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada de los ingredientes activos de las mismas usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices poliméricas, liposomas y/o microesferas. Pueden esterilizarse por, por ejemplo, filtración a través de un filtro de retención de bacterias. Estas composiciones también pueden contener opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición que libere los ingredientes activos solamente, o preferentemente, en una cierta parte del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de un modo retardado. Estas composiciones también pueden ser de una composición tal que libere los ingredientes activos solamente, o preferentemente, en una cierta secuencia (por ejemplo, uno antes que el otro, uno inmediatamente y el otro en el tiempo, ambos en el tiempo pero con diferentes perfiles de liberación, etc.). Ejemplos de composiciones de impregnado que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. Los ingredientes activos también pueden estar en forma microencapsulada.

Las formas farmacéuticas 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 farmacéuticas líquidas pueden contener diluyentes inertes habitualmente usados en la técnica, tales 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 semilla de algodón, cacahuete, germen de maíz, oliva, ricino y sésamo), glicerol, tetrahidrofuril alcohol, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de los mismos.

Además de 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 ingredientes activos, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, isoestearil alcoholes etoxilados, polioxietilén sorbitol y ésteres de sorbitán, 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 pueden presentarse en forma de un supositorio, que puede prepararse mezclando los ingredientes activos con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera de supositorio o salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirá en el recto y liberará los ingredientes activos.

Las formas farmacéuticas para administración tópica, transdérmica o transmucosa de los ingredientes activos incluyen polvos, pulverizadores, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches, gotas e inhalantes. Los ingredientes activos pueden mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualquier tampón, o propulsor que pueda ser necesario.

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

Los polvos y pulverizadores pueden contener, además de los ingredientes activos, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y poliamida en polvo o mezclas de estas sustancias. Los pulverizadores pueden contener adicionalmente propulsores habituales tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos no sustituidos volátiles, tales como butano y propano.

Los ingredientes activos también pueden suministrarse a través de la piel usando sistemas de suministro de fármacos transdérmicos convencionales, es decir, parches transdérmicos, en los que los ingredientes activos están típicamente contenidos dentro de una estructura laminada que sirve como dispositivo de suministro del fármaco a fijar en la piel. En dicha estructura, los ingredientes activos están típicamente contenidos en una capa, o "depósito", subyacente a una capa de soporte superior. El dispositivo laminado puede contener un único depósito, o puede contener múltiples depósitos. En una realización, el depósito comprende una matriz polimérica de un material

adhesivo de contacto farmacéuticamente aceptable que sirve para fijar el sistema a la piel durante el suministro del fármaco. Los ejemplos de materiales adhesivos de contacto adecuados para la piel incluyen, aunque sin limitación, polietilenos, polisiloxanos, poliisobutilenos, poliácridatos, poliuretanos, y similares. Como alternativa, el depósito que contiene el fármaco y el adhesivo de contacto para la piel están presentes en forma de capas separadas y distintas, estando el adhesivo por debajo del depósito que, en este caso, puede ser una matriz polimérica como se ha descrito anteriormente, o puede ser un depósito de líquido o hidrogel, o puede adoptar alguna otra forma.

La capa de soporte en estos laminados, que sirve como superficie superior del dispositivo, funciona como elemento estructural principal de la estructura laminada y proporciona al dispositivo gran parte de su flexibilidad. El material seleccionado para el material de soporte debe seleccionarse de modo que sea sustancialmente impermeable al ingrediente activo y cualquier otro material que esté presente. La capa de soporte puede ser oclusiva o no oclusiva, dependiendo de si se desea que la piel quede hidratada durante el suministro del fármaco. El soporte está hecho preferiblemente de una lámina o película de un material elastomérico preferiblemente flexible. Los ejemplos de polímeros que son adecuados para la capa de soporte incluyen polietileno, polipropileno, poliésteres, y similares.

Durante el almacenamiento y antes de su uso, la estructura laminada incluye un revestimiento de liberación. Inmediatamente antes de su uso, esta capa se retira del dispositivo para exponer la superficie basal del mismo, ya sea el depósito de fármaco o una capa adhesiva de contacto separada, de modo que el sistema pueda fijarse en la piel. El revestimiento de liberación debe estar hecho de un material impermeable al fármaco/vehículo.

Los dispositivos de suministro de fármacos transdérmicos pueden fabricarse usando técnicas convencionales, conocidas en la técnica, por ejemplo por vertido de una mezcla fluida de adhesivo, fármaco y vehículo sobre la capa de soporte, seguido de laminación del revestimiento de liberación. Asimismo, la mezcla adhesiva puede verse sobre el revestimiento de liberación, seguido de laminación de la capa de soporte. Como alternativa, el depósito de fármaco puede prepararse en ausencia de fármaco o excipiente, y después cargarse por "remojo" en una mezcla de fármaco/vehículo.

Los sistemas de suministro de fármacos transdérmicos laminados además pueden contener un potenciador de la penetración en la piel. Es decir, como la permeabilidad inherente de la piel a algunos fármacos puede ser demasiado baja para permitir que pasen niveles terapéuticos del fármaco a través de un área de dimensiones razonables de piel intacta, es necesario coadministrar un potenciador de la penetración en la piel con dichos fármacos. Los potenciadores adecuados son bien conocidos en la técnica.

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

Las formulaciones preferidas para suministro de fármacos tópicos son pomadas y cremas. Las pomadas son preparaciones semisólidas que se basan típicamente en vaselina y otros derivados del petróleo. Las cremas que contienen los agentes activos seleccionados son, como se sabe en la técnica, emulsiones líquidas o semisólidas viscosas, de aceite-en-agua o de agua-en-aceite. Las bases de cremas son lavables en agua, y contienen una fase oleosa, un emulsionante y una fase acuosa. La fase oleosa, también a veces llamada la fase "interna", está generalmente compuesta de vaselina y un alcohol graso tal como alcohol cetílico o estearílico; la fase acuosa habitualmente, aunque no necesariamente, excede a la fase oleosa en volumen, y generalmente contienen un humectante. El emulsionante en una formulación de crema es generalmente un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfotérico. La base de pomada o crema específica a usar, como apreciarán los especialistas en la técnica, es una que proporcionará un suministro óptimo del fármaco. Como con otros medios o vehículos, una base de pomada debe ser inerte, estable, no irritante y no sensibilizante.

Las formulaciones para administración bucal incluyen comprimidos, grageas, geles y similares. Como alternativa, la administración bucal puede realizarse usando un sistema de suministro transmucosa como saben los especialistas en la técnica.

Las composiciones farmacéuticas adecuadas para administraciones parenterales comprenden los ingredientes activos en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas y estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles u otras formas sólidas que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, que pueden contener antioxidantes, tampones, solutos que convierten a la formulación en isotónica con la sangre del destinatario pretendido o los agentes de suspensión o espesantes.

Los ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas 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 apropiada puede mantenerse, por ejemplo, por el uso de materiales de

revestimiento, tales como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y por el uso de tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes de dispersión. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro sódico, y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de formas farmacéuticas inyectables puede conseguirse por la inclusión de agentes que retardan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, para prolongar el efecto de los ingredientes activos, es deseable ralentizar la absorción de los ingredientes activos a partir de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede conseguirse por el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene baja solubilidad en agua. La velocidad de absorción de los ingredientes activos entonces depende de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de cristal y de la forma cristalina. Como alternativa, la absorción retardada de un ingrediente activo administrado por vía parenteral se consigue disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Las formas de depósito inyectable se preparan formando matrices microencapsuladas de los ingredientes activos en polímeros biodegradables tales como polilactida-policlicólido. Dependiendo de la proporción de ingredientes activos a polímero, y la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación de los ingredientes activos. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan introduciendo los ingredientes activos en liposomas o microemulsiones que son compatibles con el tejido corporal. Los materiales inyectables pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias.

La inyección intracavernosa puede realizarse usando una jeringa o cualquier otro dispositivo adecuado. Un ejemplo de una jeringa hipodérmica útil en este documento, que puede usarse para la inyección simultánea en ambos cuerpos, se describe en la patente de Estados Unidos Nº 4.127.118. La inyección se hace sobre el dorso del pene mediante la colocación de la aguja al lado de cada vena dorsal e insertándola profundamente en los cuerpos.

Los ingredientes activos pueden administrarse en una formulación farmacéutica adecuada para el suministro transuretral de fármacos. La formulación contiene uno o más vehículos o excipientes seleccionados, tales como agua, silicona, ceras, vaselina líquida, polietilenglicol, propilenglicol, liposomas, azúcares tales como manitol y lactosa, y/o una diversidad de otros materiales, siendo el polietilenglicol y derivados del mismo particularmente preferidos. Puede ser deseable incorporar un potenciador de la penetración transuretral en la forma farmacéutica uretral. Los ejemplos de potenciadores de la penetración transuretral adecuados incluyen dimetilsulfóxido, dimetil formamida, N,N-dimetilacetamida, decilmetilsulfóxido, monolaurato de polietilenglicol, monolaurato de glicerol, lecitina, las azacicloheptan-2-onas 1-sustituidas, particularmente 1-n-dodecilmicilazacicloheptan-2-ona (disponible con el nombre comercial Azone® en Nelson Research & Development Co., Irvine, Calif.), SEPA® (disponible en Macrochem Co., Lexington, Mass.), alcoholes (por ejemplo, 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 degradantes del fármaco que pueden estar presentes en la uretra. Los componentes opcionales adicionales incluyen excipientes, conservantes (por ejemplo, antioxidantes), agentes quelantes, agentes solubilizantes (por ejemplo, tensioactivos), y similares, como apreciarán los especialistas en la técnica de preparación y suministro de formulaciones de fármacos.

La administración transuretral de fármacos, como se explica en la solicitud PCT WO 91/16021, puede realizarse de varios modos diferentes usando una diversidad de formas farmacéuticas uretrales. Por ejemplo, el fármaco puede introducirse en la uretra desde un tubo flexible, envase exprimible, bomba o pulverizador de aerosol. El fármaco también puede estar contenido en revestimientos, gránulos o supositorios que se absorben, funden o bioerosionan en la uretra. En ciertas realizaciones, el fármaco se incluye en un revestimiento en la superficie exterior de un inserto peniano. Los dispositivos de suministro de fármacos para administrar un fármaco por vía transuretral se describen en la patente de Estados Unidos Nº 6.037.360 y la solicitud PCT WO 91/16021.

Las formulaciones de supositorios uretrales que contienen polietilenglicol o un derivado de polietilenglicol pueden usarse como forma farmacéutica uretral, y pueden formularse convenientemente usando técnicas convencionales, por ejemplo, moldeado por compresión, moldeado por calor o similares, como apreciarán los especialistas en la técnica y como se describe en la bibliografía pertinente y los textos farmacéuticos. Véase, por ejemplo, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 19ª Ed. (Easton, PA: Mack Publishing Co., 1995), que describe procedimientos típicos para preparar composiciones farmacéuticas en forma de supositorios uretrales. También se prefiere que los supositorios uretrales contengan uno o más agentes solubilizantes (por ejemplo, un tensioactivo no iónico, aniónico, catiónico o anfotérico) eficaz para aumentar la solubilidad de los ingredientes activos en el polietilenglicol u otro vehículo transuretral.

Puede ser deseable suministrar los ingredientes activos en una forma farmacéutica uretral que proporcione liberación controlada o sostenida de los agentes. En dicho caso, la forma farmacéutica típicamente comprende un material biocompatible, biodegradable, típicamente un polímero biodegradable. Los ejemplos de dichos polímeros incluyen poliéster, polialquil-cianoacrilato, poliortoéster, polianhídrido, albúmina, gelatina y almidón. Como se explica,

por ejemplo, en la solicitud PCT WO 96/40054, estos y otros polímeros pueden usarse para proporcionar micropartículas biodegradables que posibiliten la liberación controlada y sostenida del fármaco, minimizando a su vez la frecuencia de dosificación requerida.

- 5 El procedimiento de administración intrauretral puede implicar un mecanismo de suministro "activo" tal como iontoforesis, electroporación o fonoforesis. Los dispositivos y procedimientos para suministrar fármacos de este modo son bien conocidos en la técnica. El suministro de fármacos asistido por iontoforesis se describe, por ejemplo, en la solicitud PCT WO 96/40054. En resumen, los agentes activos se dirigen a través de la pared uretral mediante una corriente eléctrica que pasa desde un electrodo externo hasta un segundo electrodo contenido dentro de o fijado en una sonda uretral.
- 10 Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en recipientes sellados monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas, viales y envases blister, y pueden almacenarse en un estado liofilizado que requiere solamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones de inyección improvisadas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito anteriormente.
- 15 La invención también proporciona un kit (no de acuerdo con la invención) que comprende un material de tramadol y un inhibidor de fosfodiesterasa. El kit puede comprender uno o más recipientes, cada uno de los cuales contiene un material de tramadol y un inhibidor de fosfodiesterasa. En dicho caso, el material de tramadol y el inhibidor de fosfodiesterasa están preferiblemente contenidos en la misma composición farmacéutica. Como alternativa, el kit puede comprender un recipiente que alberga el material de tramadol y un recipiente diferente que alberga el
- 20 inhibidor de fosfodiesterasa. Los recipientes adecuados incluyen tubos, ampollas, viales, frascos, envases laminados, los pozos de una placa y las depresiones moldeadas de envases blister. El kit también comprenderá instrucciones para la administración del material de tramadol y el inhibidor de fosfodiesterasa para tratar la eyaculación precoz y la disfunción eréctil co-mórbidas. El recipiente o recipientes estarán preferiblemente contenidos en un envase, tal como una caja. Las instrucciones pueden adjuntarse a, o imprimirse en, uno de los recipientes,
- 25 pueden imprimirse en una hoja de papel diferente en el interior del envase, o pueden adjuntarse a o imprimirse en el envase.

Debe señalarse que "una" entidad se refiere a uno o más de esa entidad. Por ejemplo, "un recipiente" se refiere a uno o más recipientes.

Ejemplos

30 Ejemplo 1

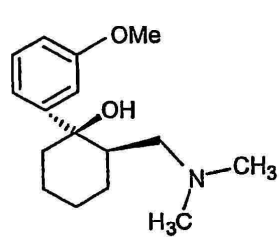
- Se evaluó a un hombre heterosexual de 51 años de edad con un largo historial de eyaculación precoz y disfunción eréctil por un urólogo que determinó que su eyaculación precoz era 'grave' (latencia de eyaculación intravaginal documentada, por cronómetro, de menos de 1 minuto y valor en la Herramienta de Diagnóstico de Eyaculación Precoz (PEDT del inglés Premature Ejaculation Diagnostic Tool) de 15) y co-mórbida con disfunción eréctil 'de leve a moderada' (valor de la función eréctil (EF del inglés "erectile function") del Índice Internacional de Función Eréctil (IIEF del inglés International Index of Erectile Function) de 21).
- 35

- El sujeto se trató inicialmente con medicaciones del inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS); sin embargo, el tratamiento con ISRS fue sólo parcialmente eficaz en el tratamiento de la eyaculación precoz y no mejoró su disfunción eréctil. El sujeto suspendió todos los fármacos de ISRS debido a la baja eficacia y los intolerables efectos secundarios. El citrato de sildenafil (Viagra®) 50 mg administrado antes de las relaciones
- 40 mejoró algo la disfunción eréctil pero no alivió la eyaculación precoz grave, que continuó causando aflicción emocional significativa al sujeto y su pareja sexual.

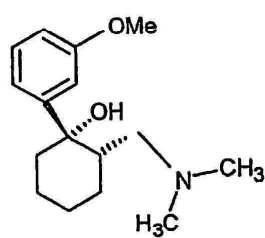
- Ante la sugerencia confidencial de uno de los inventores de la presente invención, el urólogo posteriormente prescribió tramadol HCl con instrucciones de auto-administrarse una combinación de tramadol HCl 100 mg y citrato de sildenafil 50 mg aproximadamente 3 horas antes de las relaciones. Los resultados se han descrito como
- 45 'milagrosos' siendo la única queja del sujeto una eyaculación excesivamente retardada ('mucho mayor de 10 minutos') y anorgasmia ocasional. Estos acontecimientos adversos moderados de eyaculación excesivamente retardada y anorgasmia no fueron permanentes y ya no se presentaron después de reducir la dosis de tramadol HCl a 50 mg. El sujeto ahora informa de que esta combinación 'funciona drásticamente bien' y que la afección co-mórbida de eyaculación precoz y disfunción eréctil está satisfactoriamente tratada con una combinación de tramadol
- 50 HCl 50 mg y citrato de sildenafil 50 mg administrada antes de las relaciones.

REIVINDICACIONES

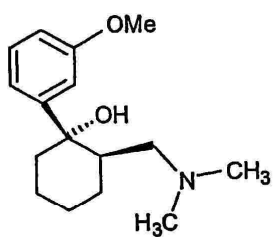
- 1.- Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de la eyaculación precoz y la disfunción eréctil co-mórbidas en un hombre, a administrar un tiempo eficaz antes de la actividad sexual, comprendiendo la composición un vehículo farmacéuticamente aceptable e ingredientes activos, en la que los ingredientes activos constan de un material de tramadol y un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE).
- 2.- La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, 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 PDE3, PDE4 o PDE5.
- 3.- La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el inhibidor de PDE es un inhibidor de PDE5.
- 4.- La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el material de tramadol es (±)cis-tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el inhibidor de PDE5 es sildenafil o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo, vardenafil o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo, tadalafil o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación de dos o más de los inhibidores de PDE5 anteriores.
- 5.- La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 4, en la que el material de tramadol es clorhidrato de (±)cis-tramadol, y el inhibidor de PDE5 es citrato de sildenafil, clorhidrato de vardenafil, tadalafil o una combinación de dos o más de los inhibidores de PDE5 anteriores.
- 6.- La composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el inhibidor de PDE5 es citrato de sildenafil.
- 7.- Uso de una composición que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable e ingredientes activos, en la que los ingredientes activos constan de un material de tramadol y un inhibidor de fosfodiesterasa (PDE), en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la eyaculación precoz y la disfunción eréctil co-mórbidas en un hombre, a administrar un tiempo eficaz antes de la actividad sexual.
- 8.- El uso de la reivindicación 7, en el que el material de tramadol es tramadol o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo, y el inhibidor de PDE es un inhibidor de PDE3, PDE4 o PDE5.
- 9.- El uso de la reivindicación 8, en el que el inhibidor de PDE es un inhibidor de PDE5.
- 10.- El uso de la reivindicación 9, en el que el material de tramadol es (±)cis-tramadol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y el inhibidor de PDE5 es sildenafil o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo, vardenafil o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo, tadalafil o una forma farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación de dos o más de los inhibidores de PDE5 anteriores.
- 11.- El uso de la reivindicación 10, en el que el material de tramadol es clorhidrato de (±)cis-tramadol, y el inhibidor de PDE5 es citrato de sildenafil, clorhidrato de vardenafil, tadalafil o una combinación de dos o más de los inhibidores de PDE5 anteriores.
- 12.- El uso de la reivindicación 11, en el que el inhibidor de PDE5 es citrato de sildenafil.



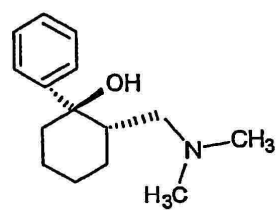
(+) (R,R) cis



(-) (S,S) cis



(S,R) trans



(R,S) trans

Figura 1