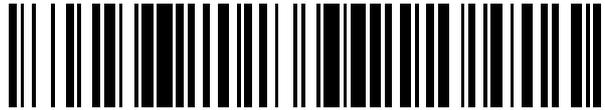


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 561 946**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/496** (2006.01)

**A61K 31/568** (2006.01)

**A61K 31/519** (2006.01)

**A61P 15/00** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.11.2007 E 07834663 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.12.2015 EP 2086544**

54 Título: **Uso de testosterona y un agonista de 5-HT1A en el tratamiento de la disfunción sexual**

30 Prioridad:

**03.11.2006 EP 06076976**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**01.03.2016**

73 Titular/es:

**EB IP LYBRIDOS B.V. (100.0%)  
Louis Armstrongweg 78  
1311 RL Almere, NL**

72 Inventor/es:

**TUITEN, JAN JOHAN ADRIAAN;  
BLOEMERS, JOHANNES MARTINUS MARIA y  
DE LANGE, ROBERTUS PETRUS JOHANNES**

74 Agente/Representante:

**LAZCANO GAINZA, Jesús**

**ES 2 561 946 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

Uso de testosterona y un agonista de 5-HT1A en el tratamiento de la disfunción sexual

5 La divulgación se refiere al campo de la disfunción sexual masculina y/o femenina. La divulgación específicamente se refiere al uso de testosterona y un agonista de 5-HT1A, opcionalmente en combinación con un inhibidor de PDE5.

10 La disfunción sexual masculina (MSD) se refiere a varias alteraciones o disfunciones de la función sexual masculina, incluyendo el deseo sexual inhibido (ISD), la disfunción eréctil (ED) o la impotencia y la eyaculación prematura (PE, también conocida como eyaculación rápida, eyaculación temprana, o eyaculación precoz) y anorgasmia. La ED se trata exitosamente utilizando inhibidores de PDE5 tales como sildenafil, vardenafil y tadalafil. El tratamiento exitoso actual para PE incluye cremas anestésicas (tales como lidocaína, prilocaína y combinaciones de las mismas) que reducen la sensación en el pene y antidepresivos SSRI tales como paroxetina, fluoxetina y sertralina. Actualmente no se conoce ningún medicamento exitoso para el ISD.

15 La disfunción sexual femenina (FSD), se refiere a varias alteraciones o disfunciones de la función sexual, incluyendo una falta de interés en la actividad sexual, falla repetida para alcanzar o mantener una excitación sexual, la incapacidad para alcanzar un orgasmo después de una excitación suficiente. Un estudio reciente estimó que el 43% de las mujeres sufren de disfunción sexual en los Estados Unidos [1]. El bajo deseo sexual (prevalencia del 22%) y los problemas de excitación sexual (prevalencia del 14%) pertenecen a las categorías más comunes de disfunción sexual en las mujeres. Estas categorías son convenientes para proporcionar definiciones operativas y un lenguaje aceptado para investigadores y terapeutas. Sin embargo, puede ser incorrecto asumir que estos trastornos son totalmente independientes entre sí. Tanto los estudios de casos como los estudios epidemiológicos demostraron que estos trastornos pueden traslaparse y pueden ser interdependientes. En algunos casos, puede ser posible identificar el trastorno primario que conduce a los otros, pero en muchos casos, esto puede ser imposible.

20 Para el tratamiento del trastorno (o disfunción) sexual masculino y/o femenino se han sugerido y aplicado una cantidad de diferentes tratamientos, con mayor o menor grado de éxito. Por ejemplo, WO 2005/107810 describe el uso de testosterona y un inhibidor de fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) cuyos componentes deben liberarse dentro de un cierto orden y período de tiempo con respecto a la actividad sexual. Aunque este tratamiento proporciona resultados prometedores, existe la necesidad de tratamientos alternativos.

30 En una de estas modalidades, la divulgación proporciona el uso de testosterona y un agonista de 5-HT1A en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción sexual, en donde dicha 5-HT1A esencialmente se libera una hora antes y dicha testosterona 3,5 - 5,5 horas antes de la actividad sexual. En una modalidad preferida de dicha divulgación, dicha testosterona es testosterona sublingual. En una de estas modalidades, la invención proporciona testosterona o un metabolito o precursor de la misma y un agonista de 5-HT1A para uso en el tratamiento de la disfunción sexual, en donde dicho agonista de 5-HT1A se libera esencialmente entre una hora y 1,5 horas antes y dicha testosterona o un metabolito o precursor de la misma 3,5 - 5,5 horas antes de la actividad sexual de modo que los efectos máximos del agonista de 5-HT1A y de la 5-testosterona o un metabolito o precursor de la misma se superponen parcialmente.

40 La testosterona también es conocida con el nombre químico 17-β-hidroxiandrost-4-en-3-ona, que puede obtenerse en varias formas: se puede aislar y purificar de la naturaleza o producirse sintéticamente a través de cualquier forma. Además de la testosterona también se puede utilizar un "análogo de la testosterona". El término "o análogo de la misma" incluye cualquier metabolito o precursor útil de testosterona, por ejemplo, el metabolito de dihidrotestosterona. Es claro para la persona ordinariamente capacitada en la técnica que si se utiliza un metabolito o precursor de testosterona, el momento para la administración, por ejemplo, de un agonista de 5-HT1a (y opcionalmente, también un inhibidor de PDE5), necesita ser reconsiderado. Si, por ejemplo, se utiliza dihidrotestosterona, el momento de administración de un agonista de 5-HT1a es aproximadamente media hora antes (ya que este es el tiempo aproximado que le toma al exceso de testosterona para convertirse en dihidrotestosterona).

45 De acuerdo con la divulgación, el nivel de testosterona libre debe ser un nivel máximo en plasma de testosterona libre de aproximadamente al menos 0,010 nmol/L, que ocurrirá típicamente entre 1 y 20 minutos después de la administración de la testosterona. Aproximadamente de tres y media a cinco horas y media después de este pico de testosterona en plasma, existe un pico de efecto de testosterona, es decir, existe un retraso en el tiempo en el efecto de la testosterona sobre la excitación genital en mujeres sexualmente funcionales.

50 La testosterona preferiblemente se administra en una formulación en donde existe un alto pico de corta duración de testosterona en la circulación sanguínea del sujeto al cual se le administra. La divulgación por consiguiente proporciona un uso, en donde la testosterona o un análogo de la misma se proporcionan en la forma de una formulación sublingual, tal como una formulación sublingual que comprende ciclodextrinas como portadores. Otro ejemplo de una ruta adecuada de administración es a través de la mucosa bucal o en forma intranasal, que también puede llevarse a cabo mediante el uso de una formulación de ciclodextrina u otros excipientes, diluyentes usuales, y similares. Un ejemplo típico de una formulación es proporcionada en hidroxipropil beta-ciclodextrina, pero otras beta-ciclodextrinas y otros excipientes, diluyentes usuales y similares se encuentran dentro de la experiencia en la técnica para la preparación de

- una formulación que comprende testosterona o de un análogo de la misma, que libera esencialmente toda la testosterona en una ráfaga corta. Dicha ráfaga típicamente estará dentro de un intervalo de tiempo corto (por ejemplo dentro de 60-120 segundos, más preferiblemente dentro de 60 segundos) después de la administración, conduciendo a niveles pico en la sangre de testosterona aproximadamente 1-20 minutos después. En una modalidad preferida de la divulgación, el compuesto farmacéutico se diseña para administración sublingual y aún más preferiblemente dicha composición comprende ciclodextrina tal como hidroxipropil beta-ciclodextrina. Un ejemplo típico de una muestra de testosterona preparada (para 0,5 mg de testosterona) consiste en 0,5 mg de testosterona, 5 mg de hidroxipropil beta-ciclodextrinas (portador), 5 mg de etanol y 5 ml de agua, pero cada una de las cantidades de estas sustancias puede ser mayor o menor.
- La testosterona en el torrente sanguíneo está típicamente ligada a través de SHBG (globulina enlazada a la hormona esteroide) y a través de albúmina. Es importante que el nivel pico en plasma de testosterona, como se define en la presente divulgación esté presente y se calcula como testosterona libre, es decir una fracción no enlazada a través de albúmina y SHBG. Por lo tanto, la dosis de testosterona administrada deberá ser lo suficientemente alta para saturar el enlazamiento completo de la testosterona a través de la SHBG o de la albúmina), o debe diseñarse otra forma de evitar el enlazamiento a la albúmina o a la SHBG, tal como el uso de un competidor por el sitio de enlazamiento de la testosterona sobre SHBG.
- En contraste con otros tratamientos para la disfunción sexual basados en testosterona, el uso (y método) descrito en la presente invención apunta a un incremento temporal en el nivel de testosterona en el sujeto tratado. La mayor parte de los otros métodos están dirigidos a restaurar/reemplazar/reabastecer el nivel de testosterona a niveles normales (es decir, fisiológico) (como el encontrado en un sujeto normal). En una modalidad preferida de la divulgación, la testosterona se aplica de tal forma que se obtiene un pico alto de corta duración de testosterona en el torrente sanguíneo del sujeto al cual se administra. El término "corta duración" se refiere a una aplicación de testosterona tal que los niveles de testosterona en el suero sanguíneo están de regreso al nivel basal en un período de 2 horas después de la administración.
- Preferiblemente, el agonista de 5-HT<sub>1A</sub> utilizado es selectivo para el receptor de 5-HT<sub>1A</sub> sobre otros receptores de 5-HT y el  $\alpha$ -adrenorreceptor y el receptor de dopamina. Los ejemplos no limitantes de un agonista de 5-HT<sub>1A</sub> son 8-OH-DPAT, Alnespirona, AP-521, Buspar, Buspirona, Dipropil-5-CT, DU-125530, E6265, Ebalzotan, Eptapirona, Flesinoxano, Flibanserina, Gepirona, Ipsapirona, Lesopitrona, LY293284, LY301317, MKC242, R(+)-UH-301, Repinotán, SR57746A, Sunepitrón, SUN-N4057, Tandosporina, U-92016A, Urapidilo, VML-670, Zalospiroina o Zaprasidona.
- La aplicación de un agonista de 5-HT<sub>1a</sub> es tal que, al igual que la testosterona, existe un pico presente en la sangre. En una modalidad preferida de la divulgación, el agonista de 5-HT<sub>1a</sub> utilizado se aplica de tal forma que exista un pico en la sangre aproximadamente 4 horas después de la administración (liberación de la ráfaga) de testosterona.
- La aplicación de la testosterona, así como de un agonista de 5-HT<sub>1a</sub> es aguda, es decir, sobre demanda, y no crónica. En otras palabras, la administración de testosterona y/o de un agonista de 5-HT<sub>1a</sub> solamente se hace justo antes de la actividad sexual, comparado con un régimen/situación/aplicación de dosificación crónica que está destinado a restaurar los niveles hasta niveles fisiológicos.
- La referencia en la presente invención a disfunción sexual incluye disfunción sexual masculina y/o disfunción sexual femenina. La referencia a disfunción sexual masculina incluye deseo sexual inhibido (ISD), disfunción eréctil (ED) y eyaculación precoz (PE).
- La referencia a disfunción sexual femenina incluye el trastorno del deseo sexual hipoactivo (HSDD), el trastorno de la excitación sexual femenina (FSAD) y el trastorno orgásmico femenino (FOD).
- Sin estar ligado a ellos, los inventores proporcionan la siguiente explicación para el tratamiento de disfunción sexual proporcionándole a un sujeto que requiera del mismo, testosterona y un agonista de 5-HT<sub>1a</sub>. La testosterona hace al cerebro más receptivo a las señales sexuales e incrementa la excitación sexual subjetiva. Para evitar que los humanos actúen condicionados por dicha excitación en situaciones donde se estima inapropiada, la corteza prefrontal puede inhibir las respuestas automatizadas/reflexivas, inhibiendo por lo tanto también la excitación sexual física. Se plantea que las mujeres con FSD, en particular las mujeres con FSAD, sufren de acción inhibitoria exagerada de la corteza prefrontal, que se mitiga (inhibición de la inhibición) mediante el uso de un agonista de 5-HT<sub>1A</sub>.
- Se utilizan preferiblemente las modalidades que se refieren a un agonista de 5-HT<sub>1A</sub> para el tratamiento de la disfunción sexual femenina, es decir, para mejorar la excitación sexual subjetiva y física (trastorno de excitación sexual femenina) y es especialmente efectivo en mujeres que sufren de trastorno de excitación sexual femenina, desinhibiendo la inhibición del cerebro del comportamiento sexual.
- En una modalidad preferida, la divulgación proporciona el uso de testosterona y un agonista de 5-HT<sub>1A</sub> en la preparación de un medicamento para el tratamiento de disfunción sexual femenina, en donde dicha 5-HT<sub>1A</sub> es esencialmente liberada una hora antes y dicha testosterona 3,5 - 5,5 horas antes de la actividad sexual. En aún otra

modalidad preferida, la divulgación proporciona el uso de testosterona, un inhibidor de PDE5 y un agonista de HT1A en la preparación de un medicamento para el tratamiento de disfunción sexual femenina, en donde dicha 5-HT1A es esencialmente liberada una hora antes, dicho inhibidor de PDE5 1-2 horas antes y dicha testosterona 3,5 - 5,5 horas antes de la actividad sexual. Preferiblemente dicha disfunción sexual femenina es un trastorno de excitación sexual femenino (FSAD).

En aún otra modalidad preferida, dicha disfunción sexual es disfunción sexual masculina.

Es claro, que preferiblemente el efecto (pico) de un agonista de 5-HT1a así como el efecto (pico) de testosterona coinciden (completamente). Sin embargo, se observa que si el efecto pico de la testosterona y de un agonista de 5-HT1a se traslapan solamente parcialmente esto aún da como resultado el efecto deseado. Cuando se proporciona la testosterona de tal forma que esencialmente se libera toda la testosterona en una ráfaga corta a un sujeto (por ejemplo, mujer), se proporciona preferiblemente un agonista de 5-HT1a de tal forma que da como resultado un pico de concentración en plasma al menos 3 horas después de la administración de testosterona. Aún más preferido, el efecto agonista de 5-HT1a está presente 3,5 - 5,5 horas después del consumo de la testosterona. Es claro que el tiempo exacto de administración del agonista de 5-HT1a depende del tipo de formulación utilizada. Si la formulación del agonista de 5-HT1a se libera poco después de la administración, no es necesario proporcionarlo al mismo tiempo que se proporciona la testosterona, porque difícilmente habrá algún traslape del efecto. Si toma algún tiempo para que el agonista de 5-HT1a esté disponible a partir de la formulación utilizada, por ejemplo 3,5 a 4,5 horas, puede ser/se administra al mismo tiempo que se administra la testosterona.

Sin estar vinculado a ninguna teoría, la parte experimental en la presente invención describe la hipótesis actual del inventor con respecto al efecto de un agonista de 5-HT1a en el tratamiento de la disfunción sexual.

En aún otra modalidad, la divulgación proporciona el uso de testosterona, un inhibidor de PDE5 y un agonista de 5-HT1A en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción sexual, en donde dicha 5-HT1A esencialmente se libera en una hora, el inhibidor de PDE5 en 1-2 horas y dicha testosterona 3,5 - 5,5 horas antes de la actividad sexual. En una modalidad preferida dicha testosterona es testosterona sublingual.

Están disponibles múltiples inhibidores de PDE5. Un ejemplo de un inhibidor de PDE5 es el clorhidrato de vardenafilo que se designa químicamente como piperazina, monohidrato de 1-[[[3-(1,4-dihidro-5-metil-4-oxo-7-propilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-etoxifenil]sulfonil]-4-etilo. Además del ingrediente activo, clorhidrato de vardenafilo, cada tableta contiene celulosa microcristalina, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, Hipromelosa, polietilenglicol, dióxido de titanio, óxido férrico amarillo, y óxido férrico rojo. Otro ejemplo se da en el citrato de sildenafil, que se designa químicamente como citrato de 1-[[[3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazol[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoxifenil]sulfonil]-4-metilpiperazina. Además del ingrediente activo, citrato de sildenafil, cada tableta contiene los siguientes ingredientes: celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico anhidro, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, hidroxipropil metilcelulosa, dióxido de titanio, lactosa, triacetina, y Azul # 2 lago de aluminio de FD & C. Otro ejemplo se da con el tadalafilo, que es químicamente designado como pirazin[1',2':1,6]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona, (6R,12aR)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metilo. Además del ingrediente activo, tadalafilo, cada tableta contiene los siguientes ingredientes: croscarmelosa de sodio, hidroxipropil celulosa, Hipromelosa, óxido de hierro, lactosa monohidratada, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, lauril sulfato de sodio, talco, dióxido de titanio, y triacetina.

El número de inhibidores de PDE5 aún se está expandiendo y otros ejemplos no limitantes son: E-4021, E-8010, E-4010, AWD-IZ-ZI7 (zaprinast), AWD 12-210, UK-343664, UK-369003, UK-357903, EMS-341400, EMS-223131, FR226807, FR-229934, EMR-6203, SGH-51866, IC485, TA-1790, DA-8159, NOX-911 o KS-505a o los compuestos divulgados en el documento WO 96/26940.

Es claro para la persona ordinariamente capacitada en la técnica que los ingredientes activos preferiblemente se administran/liberan de tal forma que sus efectos pico (es decir, sus actividades), al menos parcialmente se traslapan/coinciden y, preferentemente, se traslapan completamente. Con respecto a la testosterona, el efecto pico significa el incremento máximo con respecto a los estímulos eróticos y en la motivación sexual. Para un inhibidor de PDE5 el efecto pico es el incremento máximo en la actividad de la ruta de NANC (no adrenérgica no colinérgica) del sistema nervioso autónomo y con respecto al agonista de 5-HT1A, esto significa una desinhibición máxima del comportamiento. Este objetivo puede lograrse mediante el uso de diferentes estrategias.

Como se indicó anteriormente, para un efecto óptimo de la testosterona, un agonista de 5-HT1a y un inhibidor de PDE5, se desea que el efecto pico de dichos compuestos coincida. Sin embargo, incluso si los efectos pico solamente se traslapan parcialmente, esto aún da como resultado el efecto deseado (por ejemplo, el tratamiento de FSD). Existe un retraso en el tiempo para el efecto de un agonista de 5-HT1a de aproximadamente 1 hora y el efecto de un agonista de 5-HT1a dura varias horas (por ejemplo, Flexinoxan alcanza la concentración máxima en plasma después de 1-2 horas, y las dosis individuales tienen una vida media de 5,5 horas). Los inhibidores de PDE5 tales como vardenafilo y sildenafil típicamente alcanzan su concentración pico en plasma (que debería ser al menos de 35 ng/ml para sildenafil, 2 µg/l para vardenafilo y 40 µg/l para tadalafilo) después de aproximadamente 1 hora después de la administración y su efecto también está luego presente. Al liberar un agonista de 5-HT1a y un inhibidor de PDE5 aproximadamente al mismo

tiempo, sus efectos coinciden al menos parcialmente. Es claro para la persona ordinariamente capacitada en la técnica que un agonista de 5-HT1a y un inhibidor de PDE5 pueden ser formulados de tal forma que su liberación se retrase. Por ejemplo, los ingredientes activos cuentan con o están rodeados por un recubrimiento que se disuelve después de 2 horas. En tal caso, los ingredientes activos deben tomarse 1,5 - 3,5 horas antes de la actividad sexual. Otras variaciones son fácilmente llevadas a cabo por las personas ordinariamente capacitadas en la técnica y están dentro del alcance de la presente invención.

Para la presente divulgación, las rutas de administración predilectas son aquellas que son las menos invasivas (por ejemplo, oral, a través de la mucosa bucal o intranasal). La motivación para el comportamiento sexual no deberá estar negativamente influenciada por rutas invasivas de administración.

El uso como se describe en la presente invención puede formularse alternativamente como:

- (i) testosterona y un agonista de 5-HT1a para uso en un método para el tratamiento de la disfunción sexual; o
- (ii) testosterona, un inhibidor de PDE5 y un agonista de 5-HT1a para uso en un método para el tratamiento de la disfunción sexual.

La divulgación además proporciona una composición farmacéutica que comprende testosterona y un agonista de 5-HT1A, en donde dicha formulación se diseña para liberar esencialmente dicha 5-HT1A una hora y dicha testosterona 3,5 - 5,5 horas, antes de la actividad sexual.

La cantidad de testosterona por composición farmacéutica que comprende testosterona es de al menos 0,3 mg de testosterona y cuando mucho de 2,5 mg de testosterona. Dosis superiores o inferiores pueden depender necesariamente de los niveles de albúmina y de SHBG y el peso del sujeto a ser tratado. La cantidad adecuada del agonista de 5-HT1a depende del agonista de 5-HT1a utilizado, así como por ejemplo, del peso del paciente. Flexinoxan por ejemplo, se administra típicamente en una cantidad de 1 mg.

La divulgación también proporciona una composición farmacéutica que comprende testosterona, un inhibidor de PDE5 y un agonista de 5-HT1A, en donde dicha formulación se diseña para liberar esencialmente dicha 5-HT1A una hora, dicho inhibidor PDE5 1-2 horas y dicha testosterona 3,5 - 5,5 horas, antes de la actividad sexual. Una cantidad adecuada de un agonista de 5-HT1A es de aproximadamente 1 mg. Una ventaja de utilizar al menos tres diferentes ingredientes activos es que las cantidades individuales utilizadas pueden disminuirse si se compara con un tratamiento basado en dos ingredientes activos.

Los ingredientes activos (por ejemplo, testosterona, un inhibidor de PDE5 o un agonista de 5-HT1A) pueden estar presentes en cualquier forma adecuada, tal como en la forma de tabletas, cápsulas, multiparticulados, geles, películas, soluciones o suspensiones y pueden comprender diluyentes y/o excipientes y/o aglutinantes y/o disgregantes y/o lubricantes y/o agentes colorantes. También se pueden aplicar diferentes clases de patrones de liberación, tales como de liberación directa o de liberación retardada.

Debido a que los efectos de los diferentes ingredientes activos deben coincidir al menos parcialmente, y preferiblemente coincidir completamente, la divulgación preferiblemente también proporciona instrucciones en cuanto a la administración. Por consiguiente, la divulgación también proporciona un kit de partes que comprende al menos una composición farmacéutica que comprende testosterona y al menos una composición que comprende un agonista de 5-HT1a, en donde dicho kit comprende además instrucciones con respecto a la administración de dichas composiciones. En aún otra modalidad, la divulgación también proporciona un kit de partes que comprende al menos una composición farmacéutica que comprende testosterona, al menos una composición que comprende un inhibidor de PDE5, y al menos una composición que comprende un agonista de 5-HT1A, donde dicho kit incluye además instrucciones con respecto a la administración de dichas composiciones.

Deberá ser claro que, dependiendo de la formulación de los diferentes ingredientes activos, se pueden utilizar diferentes regímenes de administración.

Con el fin de mejorar adicionalmente los efectos del kit de partes de la divulgación, dicho kit puede comprender además medios para intervenciones cognitivas y de estimulación. Dicha información puede estar presente en cualquier soporte de datos (papel, CD, DVD), pasivo o interactivo, o puede ser un enlace a un sitio web, al menos parcialmente diseñado con el propósito de dicha estimulación cognitiva. Algunas veces se prefiere presentar dicha información estimuladora cognitiva subconscientemente, por ejemplo, subliminalmente.

Las combinaciones descritas en el presente documento de los ingredientes activos pueden estar acompañadas además de otros ingredientes activos adecuados.

La divulgación proporciona además un método para tratar a un hombre o una mujer que sufren de disfunción sexual, mediante proporcionándole a dicho hombre o a dicha mujer una combinación de testosterona y un agonista de 5-HT1A (y opcionalmente, un inhibidor de PDE5).

La invención se explicará con mayor detalle en los siguientes ejemplos no limitantes.

Parte experimental

5 Reportes de casos en medicaciones combinadas de testosterona y bupirona para la FSD

Exposición razonada

10 Una cantidad de mujeres que habían participado en nuestros ensayos de medicamento para la FSD han reportado fuertes sentimientos de inhibición, mientras consideran o tienen relaciones sexuales. A tres de estas mujeres se les prescribió una sola dosis de testosterona (T), combinada con una sola dosis de bupirona (B), a través de un médico calificado, en un ambiente de laboratorio. Se sabe que T vuelve al cerebro más receptivo a los estímulos sexuales, B fue administrado por su agonismo con el receptor de 5-HT<sub>1A</sub>, para reducir dicha inhibición.

15 Preparación

20 Se les suministró a todas las mujeres placebo o medicamento T/B en forma aleatoria en diferentes días. Se administró T (0,5 mg de suspensión, en forma sublingual) 4 horas antes y B (5 mg, tableta, en forma oral), 1,5 horas antes de las mediciones. Se midió la excitación física utilizando las mediciones del volumen sanguíneo del clítoris (CBV); la excitación sexual subjetiva se midió utilizando el cuestionario de autoevaluación de respuesta a la excitación sexual (SARSAQ). Además, se midió la amplitud del pulso vaginal (VPA) como una medida para anticipación física de la actividad sexual. CBV y VPA se midieron durante la observación de fragmentos de películas sin contenido erótico, y posteriormente de fragmentos de películas eróticas. Cada sesión de fragmentos de películas con y sin contenido erótico fue seguida por un SARSAQ. Los fragmentos de películas eróticas fueron progresivamente más explícitas durante las sesiones subsiguientes (un total de cuatro). Los resultados presentados a continuación se describen como el incremento relativo total en la excitación física (CBV y VPA, en valores en porcentaje) y en la excitación sexual subjetiva (SARSAQ, en puntos en la escala de Likert) durante los fragmentos de películas eróticas bajo condición de placebo y de T/B.

30 Caso A

35 Esta mujer fue diagnosticada tanto con trastorno del deseo sexual hipoactivo (HSDD, criterios de inclusión del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-IV-TR) como con trastorno de excitación sexual femenino (FSAD, criterios de inclusión del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-IV-TR). Ella se sentía sexualmente inhibida, situación de la que solamente se liberaba cuando bebía mucho. Interpreta los cumplidos acerca de su apariencia como una invitación directa para el sexo lo que inmediatamente desemboca en sentimientos de inhibición.

40 El incremento promedio del SARSAQ fue 0,44 puntos, alcanzando un máximo de 0,9 puntos durante la tercera sesión de fragmentos de películas neutras/eróticas. El incremento promedio en VPA fue de 1,3 puntos, alcanzando un máximo de 3,9 durante la segunda sesión. El incremento promedio en CBV fue de 10,2 alcanzando un máximo de 12,6 durante la tercera sesión.

Caso B

45 Esta mujer también fue diagnosticada tanto con HSDD como con FSAD. Ella dice que perdió el deseo sexual que tenía y encuentra muy difícil relajarse y se distrae muy fácilmente, causando con ello no poder estar físicamente excitada. El incremento promedio del SARSAQ fue de 2,03 puntos, alcanzando un máximo de 6,23 puntos durante la segunda sesión de fragmentos de películas neutras/eróticas. El incremento promedio en VPA fue de -0,4 puntos, alcanzando un máximo de -0,0 durante la primera sesión. El incremento promedio en CBV fue de 4,0 alcanzando un máximo de 5,8 durante la primera sesión.

Caso C

55 El caso C sufre de HSDD pero no de FSAD. Ella se esforzó mucho en tratar de recuperar el deseo sexual, pero por lo general se desanima debido a que según ella manifiesta, su compañero es demasiado dependiente emocionalmente.

60 El incremento promedio del SARSAQ fue de -0,44 puntos, alcanzando un máximo de 0,01 puntos durante la primera sesión de fragmentos de películas neutras/eróticas. Ella le reportó al médico que se sintió más sexualmente excitada durante el verum. El incremento promedio en VPA fue de 0,3 puntos, alcanzando un máximo de 0,3 durante la primera sesión. El incremento promedio en CEV fue de 17,5 alcanzando un máximo de 19,3 durante la primera sesión.

Conclusión general

65 El tratamiento combinado con T/B, incrementó la excitación sexual física (CBV) sobre el placebo, en los tres casos. La anticipación física de la actividad sexual (VPA) se incrementó en dos de los tres casos. Juntas, estas mediciones indican

una mejora importante en la excitación sexual física. El CBV se incrementó en ambos pacientes FSAD, VPA en uno de dos.

5 La excitación sexual subjetiva, medida a través del SARSAQ, se incrementó en dos de los tres casos, combinados ambos pacientes, HSDD y FSAD. Aunque los puntajes del SARSAQ del caso C no se incrementaron, ella reportó que se sintió más sexualmente excitada durante el verum.

10 Se espera mejorar adicionalmente estos resultados mediante el uso completo en vez de parcial de agonistas del receptor de 5-HT1A (Flesinoxan en lugar de buspirona), mediante la variación de la dosis del agonista del receptor de 5-HT1A y a través de la combinación del tratamiento T/B, con inhibidores de PDE5.

Experimento 1: testosterona y Flesinoxan en PSD

15 La eficacia de la administración combinada de testosterona y un agonista del receptor de 5-HT1A -Flesinoxan- sobre la VPA en respuesta a los pasajes de películas eróticas en mujeres con FSD.

En un diseño cruzado controlado con placebo aleatoriamente asignado, doble ciego, un grupo de 16 mujeres con disfunción sexual femenina (FSD) recibirán

20 1. testosterona (0,5 mg) y Flesinoxan (1 mg)

2. testosterona (0,5 mg) sola

25 3. Flesinoxan (1 mg) solo

4. placebo

en 4 días experimentales separados.

30 Los cuatro días experimentales estarán separados por (al menos) un periodo de tres días. En todas las administraciones de fármacos, los sujetos recibirán una cápsula que consiste ya sea de Flesinoxan, o un placebo, y una formulación líquida ya sea con testosterona o con placebo. La amplitud del pulso vaginal se medirá en respuesta a pasajes de películas eróticas y neutras, directamente después de la administración de la formulación líquida, y 4 horas después de la administración de una formulación líquida. Por lo tanto, la formulación líquida se tomará cuatro horas antes de la prueba, la cápsula una hora antes de la prueba. El efecto de la testosterona sublingual y el Flesinoxan se traslaparán debido a su retraso de tiempo diferente (3,5 - 4,5 horas y 0-1 horas, respectivamente).

35 Experimento 2: testosterona, Flesinoxan y sildenafil en FSD

40 La eficacia de la administración combinada de testosterona, un agonista del receptor de 5-HT1A -Flesinoxan- y un inhibidor de PDE5, sildenafil en la VPA en respuesta a pasajes de películas eróticas en mujeres con FSD.

En un diseño cruzado, controlado con placebo aleatoriamente asignado, doble ciego, un grupo de 16 mujeres con disfunción sexual (FSD) recibirán

45 1. testosterona (0,5 mg), Flesinoxan (1 mg) y sildenafil (10 mg)

2. testosterona (0,5 mg) y Flesinoxan (1 mg)

50 3. Flesinoxan (1 mg) y sildenafil (10 mg)

4. testosterona (0,5 mg) sola

55 5. Flesinoxan (1 mg) solo

6. placebo,

en 6 días experimentales separados.

60 Los seis días experimentales estarán por (al menos) un período de tres días. En todas las administraciones de fármacos, los sujetos recibirán una cápsula que consiste ya sea de Flesinoxan, y/o sildenafil o un placebo, y una formulación líquida ya sea con testosterona o placebo. La amplitud del pulso vaginal se medirá en respuesta a pasajes de películas eróticas y neutras, directamente después de la administración de la formulación líquida, y 4 horas después de la administración de una formulación líquida. De esta forma, la formulación líquida se tomará 4 horas antes de la prueba, la cápsula 1 hora antes de la prueba. El efecto de la testosterona sublingual, Flesinoxan y sildenafil, se traslaparán debido a sus diferentes retrasos de tiempo (3,5 - 4,5 horas, 0-1 hora y 0-1 hora, respectivamente).

65

5 Durante las sesiones experimentales de los experimentos 1-2, el sujeto debe insertarse una sonda vaginal en forma de tampón (un fotopletismógrafo) con el fin de medir la VPA. Después los sujetos verán un pasaje de una película neutra de 10 minutos, seguido por un pasaje de una película erótica de 5 minutos. Después de estas mediciones de la línea base, los sujetos recibirán una de las cuatro combinaciones de medicamentos como se describió anteriormente. Después del medicamento se mostrará otro grupo de pasajes de películas neutras (5 minutos) y eróticas (5 minutos). Se retirará luego la sonda vaginal. Después de 4 horas se hará otra medición de la VPA en respuesta a los pasajes de película neutras (5 minutos) y eróticas (5 minutos). Se controlará la presión sanguínea (en posición supina y de pie), la frecuencia cardíaca, el ritmo de la respiración, y la temperatura corporal durante todos los días del experimento.

10 Esta sesión experimental será precedida por una visita de selección. En esta visita de selección los sujetos serán entrevistados y examinados por un residente del departamento de ginecología del Hospital Flevo, Almere, para diagnosticar FSD y determinar la elegibilidad para la participación en el estudio. Se solicitará a los sujetos llenar un cuestionario; el índice de función sexual femenina (FSFI). Los sujetos se seleccionarán para excluir embarazo o lactancia, infecciones vaginales, operaciones importantes en la vagina y/o la vulva, enfermedades ginecológicas importantes no detectadas o problemas ginecológicos sin explicación. Se medirá el peso, la altura, la presión sanguínea (supina y de pie). Se analizará la condición cardiovascular y se verificará el ECG por anomalías significativas. Sujetos con un historial de enfermedad endocrinológica, neurológica o psiquiátrica y/o de tratamiento. Se harán análisis estándar de química sanguínea y hematología. Se solicita que los participantes no utilicen alcohol o fármacos psicoactivos la tarde antes del día del experimento. Durante el período de menstruación, los sujetos no serán analizados.

#### Experimento 3: testosterona y Flesinoxan en MSD

25 La eficacia de la administración combinada de testosterona y un agonista del receptor de 5-HT<sub>1A</sub> -Flesinoxan- en la función sexual masculina en respuesta a pasajes de películas eróticas en hombres con MSD.

En un diseño cruzado controlado con placebo aleatoriamente asignado, doble ciego, un grupo de 16 hombres con disfunción sexual masculina (MSD) recibirán

- 30 1. testosterona (0,5 mg) y Flesinoxan (1 mg)  
 2. testosterona (0,5 mg) sola  
 35 3. Flesinoxan (1 mg) solo  
 4. placebo

en 4 días experimentales separados.

40 La tumescencia y la rigidez del miembro sexual masculino se medirán en respuesta a estimulación audiovisual con películas neutras y eróticas (VSTR), directamente después de la administración del fármaco, y 1 hora después de la administración del fármaco, directamente seguido por la medición del tiempo de latencia eyaculatoria por estimulación vibrotáctil (VTS-ELT) y el tiempo refractario eréctil post-eyaculatorio. Los cuatro días experimentales estarán separados por (al menos) un período de tres días. En todas las administraciones de los fármacos, los sujetos recibirán una cápsula que consiste ya sea de Flesinoxan, o un placebo, y una formulación líquida ya sea con testosterona o con placebo. Se medirá la VSTR en respuesta a pasajes de películas neutras y eróticas, directamente después de la administración de la formulación líquida, y 4 horas después de la administración de la formulación líquida, cuando se mide también VTS-ELT. En consecuencia, la formulación líquida será tomada cuatro horas antes de la prueba, la cápsula 1 hora antes de la prueba. El efecto de la testosterona sublingual y Flesinoxan se traslapará debido a sus diferentes tiempos de retraso (3,5 - 4,5 horas y 0-1 hora, respectivamente).

#### Experimento 4: testosterona, Flesinoxan y sildenafil en MSD

55 La eficacia de la administración combinada de testosterona, un agonista del receptor de 5-HT<sub>1A</sub> -Flesinoxan- y un inhibidor de PDE5, sildenafil, sobre la función sexual masculina en respuesta a pasajes de películas eróticas en hombres con MSD.

En un diseño cruzado controlado por placebo aleatoriamente asignado, doble ciego, un grupo de 16 hombres con disfunción sexual masculina (MSD) recibirán

- 60 1. testosterona (0,5 mg), Flesinoxan (1 mg) y sildenafil (10 mg)  
 2. testosterona (0,5 mg) y Flesinoxan (1 mg)  
 65 3. Flesinoxan (1 mg) y sildenafil (10 mg)

4. testosterona (0.5 mg) sola

5. Flesinoxan (1 mg) solo

5 6. placebo

en 6 días experimentales separados.

10 La tumescencia y la rigidez del miembro sexual masculino se medirán en respuesta a estimulación audiovisual con películas neutras y eróticas (VSTR), directamente después de la administración del fármaco, y 1 hora después de la administración del fármaco, directamente seguido por la medición del tiempo de latencia eyaculatoria por estimulación vibrotáctil (VTS-ELT) y el tiempo refractario eréctil post-eyaculatorio. Los seis días experimentales estarán separados por (al menos) un período de tres días. En todas las administraciones de los fármacos, los sujetos recibirán una cápsula que consiste ya sea de Flesinoxan, o un placebo, y una formulación líquida ya sea con testosterona o con placebo. Se medirá la VSTR en respuesta a pasajes de películas neutras y eróticas, directamente después de la administración de la formulación líquida, y 4 horas después de la administración de la formulación líquida, cuando se mide también VTS-ELT. En consecuencia, la formulación líquida será tomada cuatro horas antes de la prueba, la cápsula una hora antes de la prueba. El efecto de la testosterona sublingual y Flesinoxan se traslapará debido a sus diferentes tiempos de retraso (3,5 - 4,5 horas y 0-1 hora, y 0-1 hora, respectivamente).

20 Esta sesión experimental será precedida por una visita de selección. En esta visita de selección los sujetos serán entrevistados y examinados por un residente del departamento de ginecología del Hospital Flevo, Almere, para diagnosticar MSD y determinar la elegibilidad para la participación en el estudio. Se solicitará a los sujetos llenar un cuestionario; el índice internacional del cuestionario de función eréctil (IIEF). Se medirá el peso, la altura, la presión sanguínea (supina y de pie). Se analizará la condición cardiovascular y se verificará el ECG por anomalías significativas. Se requiere que los participantes no utilicen alcohol o fármacos psicoactivos la tarde anterior y el día del experimento.

25 Referencias

30 1. Laumann, E.O., A. Paik, y R.C. Rosen, Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *Jama*, 1999. 281(6): p. 537-44.  
2. Wudy, S.A., y colaboradores, Androgen metabolism assessment by routine gas chromatography/mass spectrometry profiling of plasma steroids: Part 1, Unconjugated steroids. *Steroids*, 1992. 57(7): p. 319-24.

35

## Reivindicaciones

- 5 1. Testosterona o un metabolito o precursor de la misma y un agonista de 5-HT1A para uso en el tratamiento de la disfunción sexual, en donde dicho agonista de 5-HT1A es esencialmente liberado entre una hora y 1,5 horas antes y dicha testosterona o un metabolito o precursor de la misma, 3,5 - 5,5 horas antes de la actividad sexual de modo que los efectos pico del agonista de 5-HT1A y de testosterona o un metabolito o precursor de la misma se traslapan parcialmente.
- 10 2. La testosterona o un metabolito o precursor de la misma y un agonista de 5-HT1A para uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un inhibidor de la PDE5 para uso en el tratamiento de la disfunción sexual, en donde dicha 5-HT1A es esencialmente liberada entre una hora y 1,5 horas antes, dicho inhibidor de PDE5 1-2 horas y dicha testosterona o un metabolito o precursor de la misma 3,5 - 5,5 horas antes de la actividad sexual de forma que los efectos pico del agonista de 5-HT1A, del inhibidor de PDE5 y de la testosterona o un metabolito o precursor de la misma se traslapan parcialmente.
- 15 3. La testosterona o un metabolito o precursor de la misma y un agonista de 5-HT1A para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha testosterona o un metabolito o precursor de la misma y un agonista de 5-HT1A se proporcionan como una composición farmacéutica que comprende testosterona o un metabolito o un precursor de la misma y un agonista de 5-HT1A.
- 20 4. La testosterona o un metabolito o precursor de la misma y un agonista de 5-HT1A para uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicha testosterona o un metabolito o precursor de la misma, el agonista de 5-HT1A, y el inhibidor de PDE5 se proporcionan como una composición farmacéutica que comprende testosterona o un metabolito o precursor de la misma, un inhibidor de la PDE5 y un agonista de 5-HT1A.
- 25 5. La testosterona o un metabolito o precursor de la misma y un agonista de 5-HT1A para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha testosterona o un metabolito o precursor de la misma y un agonista de 5-HT1A se proporcionan como un kit de partes que comprende al menos una composición farmacéutica que comprende testosterona o un metabolito o precursor de la misma y al menos una composición que comprende un agonista de 5-HT1A.
- 30 6. La testosterona o un metabolito o precursor de la misma y un agonista de 5-HT1A para uso de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicha testosterona o un metabolito o precursor de la misma, el agonista de 5-HT1A, y el inhibidor de PDE5 se proporcionan como un kit de partes que comprende al menos una composición farmacéutica que comprende testosterona o un metabolito o precursor de la misma, al menos una composición que comprende un inhibidor de PDE5 y al menos una composición que comprende un agonista de 5-HT1A.
- 35 7. La testosterona o un metabolito o precursor de la misma y un agonista de 5-HT1A para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde dicha disfunción sexual es disfunción sexual femenina.
- 40 8. La testosterona o un metabolito o precursor de la misma y un agonista de 5-HT1A para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde dicha disfunción sexual es disfunción sexual masculina.
- 45 9. La testosterona o un metabolito o precursor de la misma y un agonista de 5-HT1A para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde el agonista de 5-HT1A es 8-OH-DPAT, Alnespirona, AP-521, Buspar, Buspirona, Dipropyl-5-CT, DU-125530, E6265, Ebalzotan, Eptapirona, Flesinoxan, Flibanserina, Gepirona, Ipsapirona, Lesopitrona, LY293284, LY301317, MKC242, R(+)-ZTH-301, Repinotan, SR57746A, Sunepitron, SUN-N4057, Tansosporina, U-92016A, Urapidilo, VML-670, Zalospirona o Zaprasidona.
- 50 10. La testosterona o un metabolito o precursor de la misma y un agonista de 5-HT1A para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el agonista de 5-HT1A es buspirona.