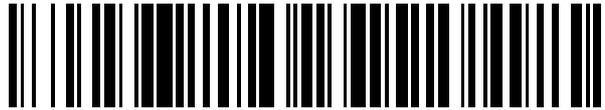


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 570**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/495** (2006.01)  
**A61K 31/137** (2006.01)  
**A61K 31/135** (2006.01)  
**A61P 15/00** (2006.01)  
**A61K 31/496** (2006.01)  
**A61P 15/10** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61K 31/497** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.04.2012 PCT/US2012/031991**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.10.2012 WO12138653**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.04.2012 E 12768489 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.12.2017 EP 2694065**

54 Título: **Composición para tratar el trastorno de deseo sexual hipoactivo**

30 Prioridad:

**04.04.2011 US 201161471505 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**09.04.2018**

73 Titular/es:

**S1 BIOPHARMA, INC. (100.0%)  
1 Independence Way, No. 102  
Jersey City, NJ 07305, US**

72 Inventor/es:

**SITCHON, NICOLAS, G.**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 662 570 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

Composición para tratar el trastorno de deseo sexual hipoactivo

**Solicitud relacionada**

5 Esta solicitud reivindica el beneficio y la prioridad de la solicitud de patente provisional de EE.UU. No. 61/471.505, presentada el 4 de Abril de 2011.

**Antecedentes de la invención**

10 El trastorno de deseo sexual hipoactivo (HSDD) se define como la falta o ausencia persistente o recurrente de fantasías sexuales y deseo de actividad sexual, que causa una notable angustia o dificultades interpersonales, y no se explica mejor por otro trastorno mental, una droga (legal o ilegal), o alguna otra afección médica. Los sinónimos de HSDD incluyen aversión sexual, es decir, aversión extrema a, ausencia de, y evitación de todo, o casi todo, contacto sexual con una pareja; deseo sexual inhibido; apatía sexual; pérdida de libido; disminución del deseo sexual; pérdida angustiosa del deseo sexual; y anorexia sexual. El HSDD se produce en ambos sexos. Se considera que es el más común de todos los trastornos sexuales femeninos, produciéndose posiblemente hasta en un 10% de las mujeres en los Estados Unidos.

15 La Disfunción Sexual Femenina (FSD) se describe como una interrupción en el funcionamiento sexual. El tipo más común de FSD es el HSDD adquirido, generalizado, definido por el DSM-IV-TR como: "La falta (o ausencia) persistente de fantasías sexuales o deseo de cualquier forma de actividad sexual marcada por angustia o dificultad interpersonal, y no explicada mejor por otro trastorno (excepto otra disfunción sexual), efectos fisiológicos directos de una sustancia (incluyendo medicamentos) o una afección médica general". La presencia de angustia o dificultad interpersonal es una parte integral del HSDD, y es fundamental para el diagnóstico de la afección. Aproximadamente 20 1 de cada 10 mujeres informaron un deseo sexual bajo con angustia asociada, lo que puede ser HSDD.

25 Una mayoría de los casos de HSDD están generalizados en un subtipo, aunque una minoría sustancial de los casos puede estar relacionada con la insatisfacción o la pérdida de interés en la pareja sexual. Cualquiera de los dos subtipos de HSDD puede conducir a sentimientos generales de insatisfacción en la persona y/o discordancia en sus relaciones personales, incluyendo, por ejemplo, discordancia marital. A menudo el HSDD, ya sea generalizado o situacional, no responde a la terapia de orientación, y frecuentemente termina en separación, búsqueda de una nueva pareja sexual y divorcio.

30 Modell et al. (J. Sex & Marital Therapy 2000, 26:231-240) discute un estudio en el que se usó bupropión de liberación sostenida en mujeres no deprimidas y hombres que tenían retraso o inhibición orgásmica no fisiológica. Aunque Modell concluye que la liberación sostenida de bupropión puede ser un agente útil en el tratamiento de la inhibición orgásmica y los trastornos de la excitación sexual en hombres y mujeres, Modell et al. cree no obstante que se necesita un protocolo de estudio de asignación aleatoria de doble ciego, controlado con placebo, para proporcionar una separación más completa del placebo de los efectos del fármaco sobre la función sexual, así como para dilucidar adicionalmente el efecto del bupropión sobre partes específicas del ciclo de respuesta sexual. 35 Segraves et al. (J Clinical Psychopharmacology 2004, 24(3):339-342) informa que se observa una mayor capacidad de respuesta sexual en mujeres premenopáusicas que reciben liberación sostenida de bupropión en base a un resultado que se midió mediante la evaluación del investigador y los cuestionarios autoadministrados.

40 Lance et al. (Urology 1995, 46(1):117-120) es una revisión retrospectiva de las respuestas informadas por los pacientes a la trazodona que se realizó para bosquejar la eficacia y el perfil de efectos secundarios de la trazodona, Aunque Lance et al. informa que la trazodona parece beneficiar a los pacientes masculinos más jóvenes con disfunción eréctil con pocos factores de riesgo conocidos, Lance et al cree que se necesita un ensayo prospectivo, controlado con placebo, para confirmar las observaciones del estudio piloto en el que se basó la revisión retrospectiva. Tordjman informa (Contraception-fertilité-sexualité 1986, 14(10):935-939) informa que 30 pacientes 45 femeninas, con deseo sexual inhibido (I.S.D.), fueron tratadas con trazodona. Aunque Tordjman informa que 18 de las 30 mujeres experimentaron un aumento notable en su libido, coincidiendo para 6 de ellas con una remisión de su episodio depresivo, 12 mujeres no informaron ninguna mejoría y, entre esas 12 mujeres, 2 mujeres informaron una remisión de su episodio depresivo sin notar ningún cambio perceptible en su libido.

Žourková et al. (Česká a slovenská psychiatrie 2008, 104S2:1068) informan que se usaron por separado trazodona y bupropión para tratar mujeres con HSDD, y que sus eficacias respectivas fueron aproximadamente iguales.

50 Como actualmente no existe un tratamiento aprobado para el HSDD en los Estados Unidos, una composición terapéutica y métodos para mejorar el HSDD es una necesidad insatisfecha para una parte significativa de la población y su calidad de vida. En la presente memoria se delinean composiciones y métodos de tratamiento que pueden ser útiles para abordar esta necesidad insatisfecha, en base a propiedades inesperadas hasta la fecha que poseen las composiciones en cuestión.

55

**Compendio de la invención**

La invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas.

5 En un aspecto, la invención proporciona composiciones para uso en el tratamiento de un paciente que padece o es susceptible de un trastorno sexual o síntoma del mismo (p.ej., disfunción sexual femenina (FSD), trastorno de deseo sexual hipoactivo (HSDD), trastorno del orgasmo femenino (FOD), trastorno de la excitación sexual femenina (FSAD), disfunción de dolor sexual, trastorno de excitación del interés sexual, disfunción sexual masculina (MSD), trastorno eréctil (ED)) en donde una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición delineada en la presente memoria es para ser administrada a un paciente necesitado de la misma. La composición comprende bupropión, trazodona y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En un aspecto la composición es la que comprende 10 trazodona en un intervalo de dosificación de 25-450 mg y bupropión en un intervalo de dosificación de 200-450 mg. En otro aspecto la composición es la que comprende trazodona en un intervalo de dosificación de 25-450 mg y bupropión en un intervalo de dosificación de 25-450 mg.

15 En una realización, la composición es la que comprende bupropión, que comprende bupropión en un intervalo de dosificación de 200-450 mg; que comprende bupropión en un intervalo de dosificación de 225-300 mg; o que comprende bupropión en un intervalo de dosificación de 200-275 mg; que comprende bupropión en un intervalo de dosificación de 100-450 mg; que comprende bupropión en un intervalo de dosificación de 100-275 mg; que comprende bupropión en un intervalo de dosificación de 25-275 mg; que comprende bupropión en un intervalo de dosificación de XX-YY mg, en donde XX es un número entero entre 5 y 400 y YY es un número entero entre 50 y 450.

20 En una realización, la composición es la que comprende trazodona, que comprende trazodona en un intervalo de dosificación de 25-450 mg; que comprende trazodona en un intervalo de dosificación de 75-150 mg; o que comprende trazodona en un intervalo de dosificación de 30-100 mg; que comprende trazodona en un intervalo de dosificación de XX-YY mg, en donde XX es un número entero entre 25 y 400 y YY es un número entero entre 50 y 450.

25 En un aspecto, la invención proporciona una composición que comprende bupropión, trazodona y un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en un método para tratar a un paciente que padece o es susceptible de un trastorno de deseo sexual hipoactivo (HSDD), en donde una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición es para ser administrada a un paciente necesitado de la misma.

30 En aspectos, el método es aquel en donde el trastorno sexual femenino (FSD) es HSDD. En aspectos, el método es aquel en donde el FSD es el trastorno del orgasmo femenino (FOD); en donde el FSD es el trastorno de excitación sexual femenina (FSAD); o en donde el FSD es un trastorno o disfunción de dolor sexual. En aspectos, el método es aquel en donde el FSD incluye una o más disfunciones simultáneas de deseo sexual, excitación, orgasmo y/o dolor. En aspectos, el método es aquel en donde el trastorno sexual masculino (MSD) es HSDD o ED masculino.

35 Por tanto, un aspecto es una composición de la presente memoria para uso en el tratamiento de la disfunción eréctil (ED) en un paciente.

Otro aspecto es una composición de la presente memoria para uso en el tratamiento del HSDD masculino en un paciente.

40 Otros aspectos incluyen aquellos en donde la composición se administra por vía oral; en donde la composición se administra por vía tópica; en donde el paciente es diagnosticado y tratado por depresión; en donde el paciente no está recibiendo tratamiento para la depresión; en donde al paciente se le prescribe al mismo tiempo un agente terapéutico adicional; o en donde al paciente no se le prescribe al mismo tiempo un agente terapéutico adicional; en donde al paciente se le administra al mismo tiempo un agente terapéutico adicional; o en donde al paciente no se le administra al mismo tiempo un agente terapéutico adicional.

45 En una realización, la composición es la que comprende bupropión, que comprende bupropión en un intervalo de dosificación de 100-450 mg qd; que comprende bupropión en un intervalo de dosificación de 200-450 mg qd; que comprende bupropión en un intervalo de dosificación de 100-300 mg qd; que comprende bupropión en un intervalo de dosificación de 225-300 mg qd; que comprende bupropión en un intervalo de dosificación de 100-275 mg qd; o que comprende bupropión en un intervalo de dosificación de 200-275 mg qd; que comprende bupropión en un intervalo de dosificación de XX-YY mg qd, en donde XX es un número entero entre 5 y 400 y YY es un número entero entre 50 y 450.

50 En una realización, la composición es la que comprende trazodona, que comprende trazodona en un intervalo de dosificación de 25-450 mg qd; que comprende trazodona en un intervalo de dosificación de 75-150 mg qd; o que comprende trazodona, en un intervalo de dosificación de 50-100 mg qd; que comprende trazodona en un intervalo de dosificación de XX-YY mg qd, en donde XX es un número entero entre 25 y 400 y YY es un número entero entre 50 y 450.

- 5 En una realización, la composición es la que comprende bupropión y trazodona, que comprende bupropión en un intervalo de dosificación de 50-450 mg y trazodona en un intervalo de dosificación de 25-450 mg; que comprende bupropión en un intervalo de dosificación de 200-450 mg y trazodona en un intervalo de dosificación de 25-450 mg; que comprende bupropión en un intervalo de dosificación de 100-300 mg qd y que comprende trazodona en un intervalo de dosificación de 75-150 mg qd; que comprende bupropión en un intervalo de dosificación de 225-300 mg qd y que comprende trazodona en un intervalo de dosificación de 75-150 mg qd; que comprende bupropión en un intervalo de dosificación de 100-275 mg qd y que comprende trazodona en un intervalo de dosificación de 50-100 mg qd; o que comprende bupropión en un intervalo de dosificación de 200-275 mg qd y que comprende trazodona en un intervalo de dosificación de 50-100 mg qd.
- 10 En un aspecto, la invención proporciona un kit que comprende una composición delineada en la presente memoria para uso en el tratamiento o mejora del HSDD o síntomas del mismo en un paciente.
- 15 En otro aspecto, la invención proporciona bupropión y trazodona, para uso en un método para tratar el trastorno de deseo sexual hipoactivo (HSDD) en un paciente. Los métodos de la presente memoria pueden comprender adicionalmente aquellos en donde el paciente se identifica como necesitado de tal tratamiento, y aquellos en donde el paciente se trata tras la administración de los compuestos y/o composiciones de la presente memoria. Los métodos pueden incluir aquellos en donde al paciente no se le han administrado previamente los compuestos y/o composiciones de la presente memoria, o en donde al paciente no se le han administrado previamente los compuestos y/o composiciones de la presente memoria a los niveles de dosificación o regímenes de administración indicados.
- 20 En aspectos, el paciente es aquel en donde el paciente no está siendo tratado con un agente inhibidor selectivo de la reabsorción de serotonina (SSRI).
- En aspectos, el paciente es aquel en donde el paciente está siendo tratado con un agente inhibidor selectivo de la reabsorción de serotonina (SSRI).
- 25 En aspectos, el paciente es aquel en donde el paciente se identifica como que tiene un HSDD inducido por un agente inhibidor selectivo de la reabsorción de serotonina (SSRI).
- En aspectos, el paciente es aquel en donde el paciente está siendo tratado con un compuesto inhibidor de PDE-5 (es decir, sildenafil, tadalafilo y similares).
- En aspectos, el paciente es aquel en donde el paciente no se está tratando al mismo tiempo con un compuesto inhibidor de PDE-5 (es decir, sildenafil, tadalafilo y similares).
- 30 En aspectos, el paciente es aquel en donde el paciente está siendo tratado con un agente endocrino (p.ej., testosterona).
- En aspectos, el paciente es aquel en donde el paciente no está siendo tratado al mismo tiempo con un agente endocrino (p.ej., testosterona).
- 35 En otro aspecto, los métodos de la presente memoria comprenden tomar una muestra (es decir, fluido, sangre, orina, saliva, tejido, etc.) y evaluar un marcador biológico (es decir, enzimas hepáticas, CYP3A4, y/o un marcador genético del transporte, tipo de receptor, densidad del receptor, afinidad del receptor, metabolismo o actividad de serotonina, subtipo de serotonina 1A o 2A, dopamina o un subtipo de receptor de dopamina) para medir el estado de salud del paciente antes, durante o después de la administración de las composiciones de la presente memoria .

### Descripción detallada de la invención

- 40 La invención se define mediante las reivindicaciones adjuntas.
- Los presentes inventores han descubierto ahora una estrategia terapéutica que aborda el trastorno de deseo sexual hipoactivo (HSDD) en un paciente.
- 45 La presente invención se refiere, al menos en parte, al descubrimiento de que una combinación de un antagonista de 5-HT<sub>2A</sub> (que es opcionalmente un agonista del receptor 5-HT<sub>1A</sub>), un inhibidor de la reabsorción de norepinefrina-dopamina (y opcionalmente un agente endocrino activo) proporciona resultados inesperados superiores y sinérgicos al abordar el trastorno de deseo sexual hipoactivo (HSDD) en un paciente.
1. Definiciones
- Antes de una descripción adicional de la presente invención, y para que la invención pueda entenderse más fácilmente, primero se definen y recogen aquí ciertos términos por conveniencia.
- 50 El término "administración" o "administrar" incluye vías de introducción del compuesto de la(s) invención(es) a un paciente para realizar su función pretendida. Los ejemplos de vías de administración que pueden usarse incluyen inyección (subcutánea, intravenosa, parenteral, intraperitoneal, intratecal), oral, bucal, sublingual, inhalación, rectal y

transdérmica. Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por formas adecuadas para cada vía de administración. Por ejemplo, estas preparaciones se administran en forma de comprimidos o cápsulas, mediante inyección, inhalación, loción para los ojos, ungüento, supositorio, etc. administración mediante inyección, infusión o inhalación; tópica por loción o ungüento; y rectal por supositorios. Se prefiere la administración oral. La inyección puede ser en bolo o puede ser una infusión continua. Dependiendo de la vía de administración, el compuesto de la invención puede recubrirse con o disponerse en un material seleccionado para protegerlo de las condiciones naturales que pueden afectar negativamente a su capacidad para realizar su función pretendida. El compuesto de la invención puede administrarse en solitario, o junto con otro agente como se describió anteriormente o bien con un vehículo farmacéuticamente aceptable, o ambos. El compuesto de la invención puede administrarse antes de la administración del otro agente, simultáneamente con el agente, o después de la administración del agente.

El término "alquilo" se refiere al radical de grupos alifáticos saturados, que incluyen grupos alquilo de cadena lineal, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos cicloalquilo (alicíclicos), grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo, y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo. El término alquilo incluye además grupos alquilo, que pueden incluir átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo que reemplazan uno o más carbonos de la cadena principal hidrocarbonada, por ejemplo, átomos de oxígeno, nitrógeno, azufre o fósforo. En realizaciones preferidas, un alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada tiene 30 o menos átomos de carbono en su cadena principal (p.ej., C1-C30 para cadena lineal, C<sub>3</sub>-C<sub>30</sub> para cadena ramificada), preferiblemente 26 o menos, y más preferiblemente 20 o menos, y aún más preferiblemente 4 o menos. Asimismo, los cicloalquilos preferidos tienen de 3 a 10 átomos de carbono en su estructura de anillo, y más preferiblemente tienen 3, 4, 5, 6 o 7 átomos de carbono en la estructura del anillo.

Además, el término alquilo, como se usa a lo largo de la memoria descriptiva y frases, pretende incluir tanto "alquilos no sustituidos" como "alquilos sustituidos", el último de los cuales se refiere a restos alquilo que tienen sustituyentes que reemplazan un hidrógeno en uno o más carbonos de la cadena principal hidrocarbonada. Tales sustituyentes pueden incluir, por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterocíclico, alquilarilo, o un resto aromático o heteroaromático. Los expertos en la técnica entenderán que los restos sustituidos en la cadena de hidrocarburo pueden estar sustituidos ellos mismos, si fuera apropiado. Los cicloalquilos pueden estar sustituidos adicionalmente, p.ej., con los sustituyentes descritos anteriormente. Un resto "alquilarilo" es un alquilo sustituido con un arilo (por ejemplo, fenilmetilo (bencilo)). El término "alquilo" también incluye grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y sustitución posible a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un enlace doble o triple respectivamente.

A menos que el número de carbonos se especifique de otro modo, "alquilo inferior", como se usa en la presente memoria, significa un grupo alquilo, como se definió anteriormente, pero que tiene de uno a diez carbonos, más preferiblemente de uno a seis, y aún más preferiblemente de uno a cuatro átomos de carbono en su estructura principal, que puede ser de cadena recta o ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo inferior incluyen metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, terc-butilo, hexilo, heptilo, octilo y otros. En una realización preferida, el término "alquilo inferior" incluye un alquilo de cadena lineal que tiene 4 o menos átomos de carbono en su cadena principal, por ejemplo, alquilo C1-C4.

Los términos "alcoxialquilo", "poliaminoalquilo" y "tioalcoxialquilo" se refieren a grupos alquilo, como se describió anteriormente, que incluyen además átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre que reemplazan uno o más carbonos de la cadena principal hidrocarbonada, p.ej., átomos de oxígeno, nitrógeno o azufre.

Los términos "alqueno" y "alquino" se refieren a grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y sustitución posible a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen al menos un enlace doble o triple, respectivamente. Por ejemplo, la invención contempla grupos ciano y propargilo.

El término "arilo", como se usa en la presente memoria, se refiere al radical de grupos arilo, incluyendo grupos aromáticos de anillo único de 5 y 6 miembros que pueden incluir de cero a cuatro heteroátomos, por ejemplo, benceno, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, benzoxazol, benzotiazol, triazol, tetrazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina, y similares. Los grupos arilo también incluyen grupos aromáticos condensados policíclicos tales como naftilo, quinolilo, indolilo y similares. Aquellos grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura del anillo también se pueden denominar "heterociclos de arilo", "heteroarilos" o "heteroaromáticos". El anillo aromático puede estar sustituido en una o más posiciones del anillo con sustituyentes tales como los descritos anteriormente, como por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxicarboniloxi, ariloxicarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alcoxicarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterocíclico, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático. Los grupos arilo también pueden estar condensados o unidos por puentes con anillos alicíclicos o heterocíclicos que no son aromáticos para formar un policiclo (p.ej., tetralina).

El término "que está asociado con" se refiere a una condición de proximidad entre una entidad o compuesto químicos, o porciones de los mismos, y una cavidad de unión o sitio de unión en una proteína. La asociación puede ser no covalente (en donde la yuxtaposición es favorecida energéticamente por enlaces de hidrógeno o interacciones de van der Waals o electrostáticas) o puede ser covalente.

- 5 La expresión "actividades biológicas" de un compuesto de la invención incluye todas las actividades incitadas por el compuesto de las invenciones en una célula sensible. Incluye actividades genómicas y no genómicas incitadas por estos compuestos.

10 "Composición biológica" o "muestra biológica" se refiere a una composición que contiene o deriva de células o biopolímeros. Las composiciones que contienen células incluyen, por ejemplo, sangre de mamífero, concentrados de glóbulos rojos, concentrados de plaquetas, concentrados de leucocitos, proteínas de células sanguíneas, plasma sanguíneo, plasma rico en plaquetas, un concentrado de plasma, un precipitado de cualquier fraccionamiento del plasma, un sobrenadante de cualquier fraccionamiento del plasma, fracciones proteicas del plasma sanguíneo, proteínas sanguíneas purificadas o parcialmente purificadas u otros componentes, suero, semen, calostro de mamífero, leche, saliva, extractos placentarios, un crioprecipitado, un criosobrenadante, un lisado celular, cultivo o medio de cultivo de células de mamífero, productos de fermentación, fluido de ascitis, proteínas inducidas en células sanguíneas, y productos producidos en cultivo celular por células normales o transformadas (p.ej., por medio de ADN recombinante o tecnología de anticuerpos monoclonales). Las composiciones biológicas pueden estar libres de células. En una realización preferida, una composición biológica o muestra biológica adecuada es una suspensión de glóbulos rojos. En algunas realizaciones, la suspensión de células sanguíneas incluye células sanguíneas de mamífero. Preferiblemente, las células sanguíneas se obtienen de un ser humano, un primate no humano, un perro, un gato, un caballo, una vaca, una cabra, una oveja o un cerdo. En realizaciones preferidas, la suspensión de células sanguíneas incluye glóbulos rojos y/o plaquetas y/o leucocitos y/o células de la médula ósea.

15 El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponibilidad de la pareja de imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles en su pareja de imagen especular.

20 El término "diastereómeros" se refiere a estereoisómeros con dos o más centros de disimetría y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí.

25 El término "cantidad eficaz" incluye una cantidad eficaz, en dosis y durante períodos de tiempo necesarios, para lograr el resultado deseado, por ejemplo, suficiente para tratar un trastorno de deseo sexual hipoactivo en un paciente. Una cantidad eficaz del compuesto de la invención puede variar de acuerdo con factores tales como el estado de la enfermedad, la edad y el peso del paciente, y la capacidad del compuesto de la invención para provocar una respuesta deseada en el paciente. Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Una cantidad eficaz también es aquella en la que los efectos terapéuticamente beneficiosos contrarrestan los efectos tóxicos o perjudiciales (p.ej., efectos secundarios) del compuesto de la invención.

30 Una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención (es decir, una dosificación eficaz) puede variar de aproximadamente 0,001 a 30 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de aproximadamente 0,01 a 25 mg/kg de peso corporal, más preferiblemente de aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal, e incluso más preferiblemente de aproximadamente 1 a 10 mg/kg, de 2 a 9 mg/kg, de 3 a 8 mg/kg, de 4 a 7 mg/kg o de 5 a 6 mg/kg de peso corporal. El experto en la materia apreciará que ciertos factores pueden influir en la dosificación requerida para tratar eficazmente a un paciente, que incluyen, pero no se limitan a, la gravedad de la enfermedad o trastorno, tratamientos previos, la salud general y/o la edad del paciente y otras enfermedades presentes. Además, el tratamiento de un paciente con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención puede incluir un único tratamiento o, preferiblemente, puede incluir una serie de tratamientos. En un ejemplo, un paciente se trata con un compuesto de la invención en el intervalo de aproximadamente 0,1 a 20 mg/kg de peso corporal, una vez por semana durante aproximadamente 1 a 10 semanas, preferiblemente entre 2 y 8 semanas, más preferiblemente entre aproximadamente 3 a 7 semanas, e incluso más preferiblemente durante aproximadamente 4, 5 o 6 semanas. También se apreciará que la dosificación eficaz de un compuesto de la invención utilizado para el tratamiento puede aumentar o disminuir en el curso de un tratamiento particular. Los regímenes de administración de la presente memoria, donde se designan, están de acuerdo con las siguientes abreviaturas: SID o QD = Una vez al día; BID = dos veces al día, TID = tres veces al día; QID = cuatro veces al día; q.h.s = todas las noches.

35 El término "enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Una mezcla equimolar de dos enantiómeros se denomina "mezcla racémica" o "racemato". Los compuestos de esta invención pueden contener uno o más centros asimétricos y, por lo tanto, se presentan como racematos y mezclas racémicas, enantiómeros individuales, diastereómeros individuales y mezclas diastereoméricas. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente en la presente invención. Los compuestos de esta invención también se pueden representar en formas tautoméricas múltiples, en tales casos, la invención incluye expresamente todas las formas tautoméricas de los compuestos descritos en la presente memoria. Todas las tales formas isoméricas de tales compuestos se incluyen expresamente en la presente

invención. Todas las formas cristalinas de los compuestos descritos en la presente memoria están expresamente incluidas en la presente invención.

El término "haloalquilo" pretende incluir grupos alquilo como se definen anteriormente que están mono-, di- o polisustituidos por halógeno, por ejemplo, fluorometilo y trifluorometilo.

5 El término "halógeno" designa -F, -Cl, -Br o -I.

El término "hidroxilo" significa -OH.

El término "heteroátomo", como se emplea en la presente memoria, significa un átomo de cualquier elemento distinto de carbono o hidrógeno. Los heteroátomos preferidos son nitrógeno, oxígeno, azufre y fósforo.

10 El término "homeostasis" se reconoce en la técnica como el mantenimiento de condiciones estáticas o constantes en un entorno interno.

La expresión "propiedades biológicas mejoradas" se refiere a cualquier actividad inherente en un compuesto de la invención que mejora su eficacia in vivo. En una realización preferida, este término se refiere a cualquier propiedad terapéutica mejorada cualitativa o cuantitativa de un compuesto de la invención, tal como toxicidad reducida.

15 El término "opcionalmente sustituido" pretende abarcar grupos que no están sustituidos o están sustituidos por otros que no sean hidrógeno en una o más posiciones disponibles, típicamente 1, 2, 3, 4 o 5 posiciones, por uno o más grupos adecuados (que pueden ser el mismo o diferente). Dichos sustituyentes opcionales incluyen, por ejemplo, hidroxilo, halógeno, ciano, nitro, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alqueno C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alquino C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, éter de alquilo C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alcanona C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, alquiltio C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, amino, mono- o di-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)amino, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalcoxi C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcanoilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, alcanoiloxi C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>, alcoxycarbonilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, -COOH, -CONH<sub>2</sub>, mono- o di-(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)aminocarbonilo, -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, y/o mono o di(alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)sulfonamido, así como grupos carbocíclicos y heterocíclicos. La sustitución opcional también se indica mediante la frase "sustituido con de 0 a X sustituyentes", donde X es el número máximo de sustituyentes posibles. Ciertos grupos opcionalmente sustituidos están sustituidos con de 0 a 2, 3 o 4 sustituyentes seleccionados independientemente (es decir, están sin sustituir o sustituidos con hasta el número máximo de sustituyentes indicado).

25 El término "isómeros" o "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen una constitución química idéntica, pero difieren con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

El término "modular" se refiere a un aumento o disminución, p.ej., la alteración en el trastorno de deseo sexual hipoactivo y/o síntomas del mismo en un paciente de manera que se logra un resultado final deseado, p.ej., un resultado terapéutico.

30 El término "obtener" como en "obtener un compuesto útil en el tratamiento del trastorno de deseo sexual hipoactivo" pretende incluir comprar, sintetizar o adquirir el compuesto.

35 Las frases "administración parenteral" y "administrada por vía parenteral", como se emplean en la presente memoria, significan modos de administración distintos de la administración enteral y tópica, habitualmente mediante inyección, e incluye, sin limitación, inyección e infusión intravenosa, intramuscular, intraarterial, intratecal, intracapsular, intraorbital, intracardíaca, intradérmica, intraperitoneal, transtraqueal, subcutánea, subcuticular, intraarticular, subcapsular, subaracnoidea, intraespinal e intraesternal.

40 Los términos "policíclico" o "radical policíclico" se refieren al radical de dos o más anillos cíclicos (por ejemplo, cicloalquilo, cicloalqueno, cicloalquino, arilo y/o heterocíclico) en el que dos o más átomos de carbono son comunes a dos anillos adyacentes, p.ej., los anillos son "anillos condensados". Los anillos que están unidos mediante átomos no adyacentes se denominan anillos "unidos por puente". Cada uno de los anillos del policiclo puede estar sustituido con sustituyentes tales como los descritos anteriormente, como por ejemplo, halógeno, hidroxilo, alquilcarboniloxi, arilcarboniloxi, alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, alquiltiocarbonilo, alcoxilo, fosfato, fosfonato, fosfinato, ciano, amino (incluyendo alquilamino, dialquilamino, arilamino, diarilamino y alquilarilamino), acilamino (incluyendo alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, carbamoilo y ureido), amidino, imino, sulfhidrilo, alquiltio, ariltio, tiocarboxilato, sulfatos, sulfonato, sulfamoilo, sulfonamido, nitro, trifluorometilo, ciano, azido, heterocíclico, alquilo, alquilarilo o un resto aromático o heteroaromático.

50 El término "profármaco" o "pro-fármaco" incluye compuestos con restos que pueden metabolizarse in vivo. En general, los profármacos son metabolizados in vivo por esterasas o por otros mecanismos a fármacos activos. Los ejemplos de profármacos y sus usos son bien conocidos en la técnica (Véase, p.ej., Berge et al. (1977) "Pharmaceutical Salts", J. Pharm. Sci. 66:1-19) Los profármacos pueden prepararse in situ durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre o hidroxilo con un agente esterificante adecuado. Los grupos hidroxilo pueden ser convertidos en ésteres por medio de un tratamiento con un ácido carboxílico. Los ejemplos de restos de profármaco incluyen restos de éster de alquilo inferior ramificados o no ramificados, sustituidos y no sustituidos, (por ejemplo, ésteres de ácido

propionico), ésteres de alqueno inferior, ésteres de alquilo inferior de dialquilamino inferior (p.ej., éster de dimetilaminoetilo), ésteres de acilaminoalquilo inferior (p.ej., éster de acetiloximetilo), ésteres de alquilo inferior de aciloxilo (por ejemplo, éster de pivaloiloximetilo), ésteres de arilo (éster de fenilo), ésteres de aril-alquilo inferior (p.ej., éster de bencilo), ésteres de arilo y aril-alquilo inferior sustituido (p.ej., con sustituyentes metilo, halo o metoxi), amidas, amidas de alquilo inferior, di-amidas de alquilo inferior e hidroxiamidas. Los restos de profármaco preferidos son ésteres de ácido propionico y ésteres de acilo. Los profármacos que se convierten en formas activas mediante otros mecanismos in vivo también están incluidos.

La expresión "una cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto se refiere a una cantidad de un compuesto de la invención cualquier fórmula en la presente memoria o descrita de otro modo en la presente memoria que es eficaz, tras la administración de una o múltiples dosis al paciente, en prevenir o tratar un trastorno sexual.

La expresión "toxicidad reducida" pretende incluir una reducción en cualquier efecto secundario no deseado provocado por un compuesto de la invención cuando se administra in vivo.

El término "paciente" incluye organismos que son capaces de padecer un trastorno sexual o que podrían beneficiarse de otro modo de la administración de un compuesto o composición de la invención, tal como un ser humano (masculino o femenino) y animales no humanos (macho o hembra). Los seres humanos preferidos incluyen pacientes humanos que padecen o son propensos a padecer un trastorno de deseo sexual hipoactivo o un estado asociado, como se describe en la presente memoria. La expresión "animales no humanos" de la invención incluye todos los vertebrados, p.ej., mamíferos, p.ej., roedores, p.ej., ratones, y no mamíferos, tales como primates no humanos, p.ej., ovejas, perros, vacas, pollos, anfibios, reptiles, etc.

La expresión "susceptible a un trastorno de deseo sexual hipoactivo" pretende incluir pacientes con riesgo de desarrollar trastorno de deseo sexual hipoactivo, por ejemplo, pacientes previamente diagnosticados como que tienen, o tienen antecedentes familiares o médicos, de trastorno de deseo sexual hipoactivo.

Las frases "administración sistémica", "administradas sistémicamente", "administración periférica" y "administrada periféricamente", como se emplean en la presente memoria, significan la administración de un compuesto de la(s) invención(es), fármaco u otro material, de forma que entre en el sistema del paciente y, por lo tanto, está sujeto al metabolismo y a otros procesos similares, por ejemplo, administración subcutánea.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la invención se refiere a la cantidad de un agente que es eficaz, tras la administración de dosis únicas o múltiples al paciente, en modular el trastorno de deseo sexual hipoactivo y/o síntomas de trastorno de deseo sexual hipoactivo, o en mejorar al paciente (objetivamente o bien subjetivamente, según el paciente o el médico) más allá de lo esperado en ausencia de tal tratamiento.

Con respecto a la nomenclatura de un centro quiral, los términos de configuración "d" y "l" son como se definen por las recomendaciones de la IUPAC. En cuanto al uso de los términos, diastereómero, racemato, epímero y enantiómero se usarán en su contexto normal para describir la estereoquímica de las preparaciones.

## 2. Compuestos de la invención

Los compuestos de la invención se definen en las reivindicaciones. Se describen adicionalmente otros compuestos capaces de modular el trastorno de deseo sexual hipoactivo en un paciente. Tales compuestos incluyen un antagonista de 5-HT<sub>2A</sub>, un agonista del receptor 5-HT<sub>1A</sub>, un inhibidor de la reabsorción de norepinefrina-dopamina y un agente activo endocrino. Las composiciones de la invención incluyen además un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos descritos en la presente memoria incluyen un antagonista de 5-HT<sub>2A</sub>, que es un compuesto que demuestra actividad antagonista contra el receptor 5-HT<sub>2A</sub>; un inhibidor de la reabsorción de norepinefrina-dopamina; que es un compuesto que exhibe actividad de inhibición en la reabsorción de norepinefrina-dopamina; un agonista del receptor 5-HT<sub>1A</sub>, que es un compuesto que demuestra actividad agonista contra el receptor 5-HT<sub>1A</sub>; y un agente activo endocrino, que es un agente activo en la modulación del sistema endocrino. También se describe un compuesto (p.ej., un compuesto de la presente invención) capaz de modular el trastorno de deseo sexual hipoactivo; y ésteres, sales, isómeros y profármacos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Los isómeros naturales o sintéticos pueden separarse de varias formas conocidas en la técnica. Los métodos para separar una mezcla racémica de dos enantiómeros incluyen cromatografía usando una fase estacionaria quiral (véase, p.ej., "Chiral Liquid Chromatography", W.J. Lough, Ed. Chapman and Hall, Nueva York (1989)). Los enantiómeros también pueden separarse mediante técnicas de resolución clásicas. Por ejemplo, puede usarse la formación de sales diastereoméricas y cristalización fraccionada para separar enantiómeros. Para la separación de enantiómeros de ácidos carboxílicos, pueden formarse las sales diastereoméricas mediante la adición de bases quirales enantioméricamente puras tales como brucina, quinina, efedrina, estricnina y similares. Alternativamente, pueden formarse ésteres diastereoméricos con alcoholes quirales enantioméricamente puros tales como mentol, seguido de separación de los ésteres diastereoméricos e hidrólisis para producir el ácido carboxílico enantioméricamente enriquecido libre. Para la separación de los isómeros ópticos de compuestos amino, la adición

de ácidos carboxílicos o sulfónicos quirales, tales como ácido canforsulfónico, ácido tartárico, ácido mandélico o ácido láctico, puede dar como resultado la formación de las sales diastereoméricas.

### 3. Usos de los compuestos de la invención

5 En una realización, la invención proporciona compuestos para uso en métodos para tratar el trastorno de deseo sexual hipoactivo (HSDD) en un paciente que comprende administrar al paciente una composición delineada en la presente memoria. En ciertas realizaciones, el paciente es un mamífero, por ejemplo, un primate, por ejemplo, un ser humano. En aspecto, la enfermedad, trastorno o síntoma del mismo con los que están relacionados los compuestos, composiciones y métodos de tratamiento es uno descrito en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4ª edición – Text Revision, (DSM-I-TRV), Asociación Americana de Psiquiatría.

10 En ciertas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención puede administrarse en combinación con otro compuesto farmacéuticamente activo. Los ejemplos de compuestos farmacéuticamente activos incluyen compuestos conocidos por tratar el trastorno de deseo sexual hipoactivo (HSDD) en un paciente. Pueden encontrarse otros compuestos farmacéuticamente activos que pueden usarse en Harrison's Principles of Internal Medicine, decimotercera edición, Eds. T.R. Harrison et al. McGraw-Hill N.Y., NY; y el Physicians Desk Reference 50ª Edición 1997, Oradell New Jersey, Medical Economics Co. El compuesto de la invención y el compuesto farmacéuticamente activo pueden administrarse al paciente en la misma composición farmacéutica o en diferentes composiciones farmacéuticas (al mismo tiempo o en momentos diferentes).

La determinación de una cantidad terapéuticamente eficaz para el trastorno de deseo sexual hipoactivo (HSDD), una cantidad profilácticamente eficaz para el trastorno de deseo sexual hipoactivo del compuesto de la invención, puede ser realizada fácilmente por el médico o veterinario (el "médico asistente"), como un experto en la técnica, mediante el uso de técnicas conocidas y observando los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Las dosificaciones pueden variarse dependiendo de los requisitos del paciente a juicio del médico tratante; la gravedad de la afección que se trata y el compuesto particular que se emplea. Para determinar la cantidad o dosis terapéuticamente eficaz para el trastorno de deseo sexual hipoactivo y la cantidad o dosis profilácticamente eficaz para el trastorno de deseo sexual hipoactivo, el médico asistente considera una serie de factores, que incluyen, pero no se limitan a: el trastorno de deseo sexual hipoactivo específico involucrado; características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; el tiempo deseado del tratamiento; la especie de mamífero; su tamaño, edad y salud general; la enfermedad específica involucrada; el grado de o implicación o la gravedad de la enfermedad; la respuesta del paciente individual; el compuesto particular administrado; el modo de administración; las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosis seleccionado; el tipo de tratamiento concurrente (es decir, la interacción del compuesto de la invención con otros agentes terapéuticos coadministrados); y otras circunstancias relevantes.

La administración de la dosificación puede ser en una única forma de dosificación o formas de dosificación múltiples. Las dosificaciones pueden administrarse concurrentemente, simultáneamente o secuencialmente. Las dosificaciones pueden ser una dosificación única inmediatamente antes de la actividad sexual, o pueden ser una o más dosis diarias sin tener en cuenta el tiempo antes de la actividad sexual. El tratamiento puede iniciarse con dosis más pequeñas, que son menores que la dosis óptima del compuesto. A partir de entonces, la dosificación puede aumentarse en pequeños incrementos hasta que se alcance el efecto óptimo bajo las circunstancias. Por conveniencia, la dosificación diaria total puede dividirse y administrarse en porciones durante el día si así se desea. Se espera que una cantidad terapéuticamente eficaz y una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto de la invención de la invención varíe de aproximadamente 0,1 miligramos por kilogramo de peso corporal por día (mg/kg/día) a aproximadamente 100 mg/kg/día.

La identificación de aquellos pacientes que necesitan un tratamiento profiláctico para el trastorno de deseo sexual hipoactivo está dentro de la capacidad y el conocimiento de un experto en la materia. Algunos de los métodos para la identificación de pacientes que están en riesgo de desarrollar un trastorno de deseo sexual hipoactivo que puede tratarse mediante el método de la invención se aprecian en las técnicas médicas, tal como los antecedentes familiares y la presencia de factores de riesgo asociados con el desarrollo de ese estado de enfermedad en el paciente (p.ej., uso de fármacos antidepresivos, anticonceptivos hormonales, quimioterapias antihormonales y/o citotóxicas, sedantes, fármacos antipsicóticos, antiepilépticos, estabilizadores del estado de ánimo, opiáceos, alcohol o narcóticos). Un médico experto en la técnica puede identificar fácilmente tales pacientes candidatos, mediante el uso de, por ejemplo, pruebas clínicas, exploración física y antecedentes médicos/familiares.

Como se emplea en la presente memoria, "obtener una muestra biológica de un paciente" incluye obtener una muestra para su uso en los métodos descritos en la presente memoria. Una muestra biológica se describe anteriormente.

55 En otro aspecto, un compuesto de la invención se envasa en una cantidad terapéuticamente eficaz con un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. La composición se puede formular para tratar a un paciente que padece o es susceptible de un trastorno de deseo sexual hipoactivo, y se envasa con instrucciones para tratar a un paciente que padece o es susceptible de un trastorno de deseo sexual hipoactivo.

El paciente puede estar en riesgo de un trastorno de deseo sexual hipoactivo, puede presentar síntomas de un trastorno de deseo sexual hipoactivo, puede ser susceptible a un trastorno de deseo sexual hipoactivo y/o puede haber sido diagnosticado con un trastorno de deseo sexual.

5 Si la modulación del estado indica que el paciente puede tener una respuesta clínica favorable al tratamiento, el paciente puede tratarse con el compuesto. Por ejemplo, al paciente se le puede administrar una dosis o dosis terapéuticamente eficaces del compuesto.

10 Los kits de la invención incluyen kits para tratar un trastorno de deseo sexual hipoactivo en un paciente. El kit puede incluir los compuestos de la invención e instrucciones de uso. Las instrucciones de uso pueden incluir información sobre la dosificación, el método de administración, el almacenamiento del kit, etc. En aspectos, los kits (y los métodos para usarlos) comprenden instrucciones que indican que las composiciones y/o métodos de tratamiento están contraindicados (o no para ser administrados a) pacientes que: (i) requieren y/o están tomando medicamentos metabolizados por CYP3A4, CYP 2B6 o CYP 2D6; (ii) toman cualquier hormona sexual distinta a un anticonceptivo hormonal aprobado; (iii) toman más de una bebida alcohólica por día (por ejemplo, 12 onzas de cerveza, 4 onzas de vino, etc.).

15 Alternativamente, los efectos del compuesto de la invención pueden caracterizarse in vivo usando modelos de animales.

#### 4. Composiciones farmacéuticas

20 La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de un compuesto descrito en la presente memoria y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, la cantidad eficaz es eficaz para tratar un trastorno de deseo sexual hipoactivo, como se describió previamente.

25 En una realización, el compuesto de la invención se administra al paciente usando una formulación farmacéuticamente aceptable, p.ej., una formulación farmacéuticamente aceptable que proporciona la administración sostenida del compuesto de la invención a un paciente durante al menos 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, una semana, dos semanas, tres semanas o cuatro semanas después de que se administre la formulación farmacéuticamente aceptable al paciente.

30 En ciertas realizaciones, estas composiciones farmacéuticas son adecuadas para administración tópica u oral, bucal o sublingual a un paciente. En otras realizaciones, como se describe en detalle a continuación, las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse especialmente para administración en forma sólida o líquida, incluyendo aquellas adaptadas para lo siguiente: (1) administración oral, por ejemplo, inmersiones (acuosas o no), soluciones o suspensiones acuosas), comprimidos, bolos, polvos, gránulos, pastas; (2) administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, pomada o aerosol aplicado a la piel; (4) por vía intravaginal o intrarrectal, por ejemplo, como un pesario, crema o espuma; o (5) aerosol, por ejemplo, como un aerosol acuoso, una preparación liposomal o partículas sólidas que contienen el compuesto o composición de la presente invención.

40 La frase "farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellos compuestos de las invenciones de la presente invención, composiciones que contienen tales compuestos, y/o formas de dosificación que están, dentro del alcance de un juicio médico bien fundado, adecuadas para el uso en contacto con los tejidos de los seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica u otro problema o complicación, acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

45 La frase "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante, implicado en llevar o transportar el producto químico en cuestión de un órgano, o una parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo. Cada vehículo es "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tales como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes amortiguadores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua exenta de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones de tampón fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas.

También pueden estar presentes en las composiciones agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como laurilsulfato de sodio y estearato de magnesio, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de revestimiento, agentes edulcorantes, aromatizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

5 Los ejemplos de antioxidantes farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) antioxidantes solubles en agua, tales como ácido ascórbico, hidrocloreuro de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio y similares; (2) antioxidantes solubles en aceite, tales como palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), lecitina, galato de propilo, alfa-tocoferol y similares; y (3) agentes quelantes de metales, tales como ácido cítrico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), sorbitol, ácido tartárico, ácido fosfórico y similares.

10 Las composiciones que contienen un compuesto de la(s) invención(es) incluyen las adecuadas para administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal, en aerosol y/o parenteral. Las composiciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica de la farmacia. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material de vehículo para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped que se trata, el modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material de vehículo para producir una forma de dosificación única será generalmente la cantidad del compuesto que produzca un efecto terapéutico. Generalmente, de un cien por ciento, esta cantidad variará de aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente noventa y nueve por ciento de ingrediente activo, preferiblemente de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 70 por ciento, más preferiblemente de aproximadamente 10 por ciento a aproximadamente 30 por ciento

20 Los métodos para preparar estas composiciones incluyen la etapa de llevar a asociación un compuesto de la(s) invención(es) con el vehículo y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan llevando a asociación uniformemente e íntimamente un compuesto de la invención con vehículos líquidos, o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y después, si es necesario, dando forma al producto.

25 Las composiciones de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en forma de cápsulas, sellos, píldoras, comprimidos, pastillas (usando una base aromatizada, generalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto), polvos, gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite, o como elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) y/o como enjuagues bucales y similares, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada de un compuesto de la(s) invención(es) como ingrediente activo. Un compuesto también se puede administrar como un bolo, electuario o pasta.

30 En formas de dosificación sólida de la invención para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y similares), el ingrediente activo se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: (1) cargas o extendedores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; (2) aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; (3) humectantes, tales como glicerol; (4) agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos y carbonato de sodio; (5) agentes retardantes de la disolución, tales como parafina; (6) aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; (7) agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol acetilico y monoestearato de glicerol; (8) absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; (9) lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos; y (10) agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes amortiguadores. Composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como cargas en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

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

50 Los comprimidos y otras formas de dosificación sólidas de las composiciones farmacéuticas de la presente invención, tales como grageas, cápsulas, píldoras y gránulos, pueden opcionalmente marcarse o prepararse con recubrimientos y cortezas, tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos bien conocidos en la técnica farmacéutica-formuladora. También pueden formularse para proporcionar una liberación lenta o controlada del ingrediente activo presente en los mismos usando, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa en proporciones variables para proporcionar el perfil de liberación deseado, otras matrices de polímeros, liposomas y/o microesferas. Pueden esterilizarse, por ejemplo, mediante filtración a través de un filtro que retenga bacterias, o incorporando agentes esterilizantes en forma de composiciones sólidas estériles que pueden disolverse en agua estéril, o en algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes del uso. Estas composiciones también pueden contener

- opcionalmente agentes opacificantes y pueden ser de una composición en la que liberen el (los) ingrediente(s) activo(s) solamente, o preferentemente, en una cierta porción del tracto gastrointestinal, opcionalmente, de forma retardada. Los ejemplos de composiciones envolventes que pueden usarse incluyen sustancias poliméricas y ceras. El ingrediente activo también puede estar en forma microencapsulada, si fuera apropiado, con uno o más de los excipientes descritos anteriormente.
- 5
- Las formas de dosificación líquidas para la administración oral del compuesto de la(s) invención(es) incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del ingrediente activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente utilizados 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, maní, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y mezclas de los mismos.
- 10
- Además de diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, colorantes, perfumantes y conservantes.
- 15
- Las suspensiones, además del compuesto activo de la(s) invención(es) pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isoestearílicos etoxilados, polioxietilensorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y tragacanto, y mezclas de los mismos.
- 20
- Las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal pueden presentarse como un supositorio, que puede prepararse mezclando uno o más compuestos de la(s) invención(es) con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera de supositorio o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a la temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirá en el recto o en la cavidad vaginal y liberará el agente activo.
- 25
- Las composiciones de la presente invención que son adecuadas para administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen dichos vehículos que se conocen en la técnica como apropiados.
- 30
- Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de la(s) invención(es) incluyen polvos, pulverizaciones, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo de la(s) invención(es) puede(n) mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, tampón o propelente que puedan ser necesarios.
- 35
- Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además del compuesto de la(s) invención(es) de la presente invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de los mismos.
- 40
- Los polvos y pulverizaciones pueden contener, además de un compuesto de la(s) invención(es), excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, como butano y propano.
- 45
- El compuesto de la(s) invención(es) puede administrarse alternativamente mediante aerosol. Esto se lleva a cabo preparando un aerosol acuoso, una preparación liposómica o partículas sólidas que contienen el compuesto. Podría usarse una suspensión no acuosa (p.ej., propelente de fluorocarbono). Se prefieren nebulizadores sónicos porque minimizan la exposición del agente al cizallamiento, que puede dar como resultado la degradación del compuesto.
- 50
- Normalmente, se fabrica un aerosol acuoso formulando una solución o suspensión acuosa del agente junto con vehículos y estabilizantes farmacéuticamente aceptables convencionales. Los vehículos y estabilizadores varían con los requisitos del compuesto particular, pero típicamente incluyen tensioactivos no iónicos (Tweens, Pluronic o polietilenglicol), proteínas inocuas como albúmina de suero, ésteres de sorbitán, ácido oleico, lecitina, aminoácidos tales como glicina, tampones, sales, azúcares o alcoholes de azúcar. Los aerosoles se preparan generalmente a partir de soluciones isotónicas.
- 55
- Los parches transdérmicos tienen la ventaja adicional de proporcionar la administración controlada de un compuesto de la(s) invención(es) al cuerpo. Dichas formas de dosificación pueden prepararse disolviendo o dispersando el agente en el medio apropiado. Los potenciadores de la absorción también pueden usarse para aumentar el flujo del ingrediente activo a través de la piel. La velocidad de dicho flujo puede controlarse proporcionando una membrana controladora de la velocidad o dispersando el ingrediente activo en una matriz o gel polimérico.
- Las formulaciones oftálmicas, ungüentos oculares, polvos, soluciones y similares, también se contemplan dentro del alcance de la invención.

Las composiciones farmacéuticas de la invención adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más compuestos de la(s) invención(es) en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes de su uso, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto o agentes de suspensión o espesantes.

Los ejemplos de vehículos acuosos y no acuosos adecuados que pueden emplearse en las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol, polietilenglicol y similares), y mezclas adecuadas de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez adecuada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de materiales de revestimiento, tales como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos.

Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes y agentes dispersantes. La prevención de la acción de microorganismos puede asegurarse mediante la inclusión de diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol, ácido fenolsorbico y similares. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares, cloruro de sodio y similares en las composiciones. Además, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede conseguirse mediante la inclusión de agentes que retrasan la absorción, tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

En algunos casos, para prolongar el efecto de un fármaco, es deseable disminuir la absorción del fármaco por inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede llevarse a cabo mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene una escasa solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una forma de fármaco administrada por vía parenteral se lleva a cabo disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

Las formas de depósito inyectables se preparan formando matrices microencapsuladas del compuesto de la(s) invención(es) en polímeros biodegradables tales como polilactida-poliglicolida. Dependiendo de la relación de fármaco a polímero, y la naturaleza del polímero particular empleado, puede controlarse la velocidad de liberación del fármaco. Los ejemplos de otros polímeros biodegradables incluyen poli(ortoésteres) y poli(anhídridos). Las formulaciones inyectables de depósito también se preparan atrapando el fármaco en liposomas o microemulsiones que son compatibles con el tejido corporal.

Cuando el compuesto de la(s) invención(es) se administran como productos farmacéuticos, a seres humanos y animales, pueden administrarse per se o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, 0,1 a 99,5% (más preferiblemente, 0,5 a 90%) de ingrediente activo en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Independientemente de la vía de administración seleccionada, el compuesto de la(s) invención(es), que puede usarse en una forma hidratada adecuada, y/o las composiciones farmacéuticas de la presente invención, se formulan en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables por métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

Los niveles de dosificación reales y el transcurso del tiempo de administración de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas de la invención pueden variarse para obtener una cantidad del ingrediente activo que sea eficaz para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente, composición y modo particulares de administración, sin ser tóxico para el paciente. Un intervalo de dosis ejemplar es de 0,1 a 10 mg por día.

Una dosis preferida del compuesto de la invención para la presente invención es la máxima que un paciente pueda tolerar y no desarrolle efectos secundarios graves. Preferiblemente, el compuesto de la invención de la presente invención se administra a una concentración de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal, aproximadamente 0,001 - aproximadamente 10 mg/kg o aproximadamente 0,001 mg - aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. También se pretende que los intervalos intermedios a los valores mencionados anteriormente formen parte de la invención.

## Ejemplos

La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que pretenden ilustrar, pero no limitar, el alcance de la invención.

### Materiales

Compuestos de Molécula Pequeña - bupropión, trazodona y testosterona (y su sal, solvatos, hidratos, isómeros, enantiómeros, diastereómeros, racematos, todos los cuales se incluyen en la presente memoria) están disponibles a partir de fuentes comerciales y/o se sintetizan fácilmente usando métodos y reactivos conocidos en la técnica. El

bupropión también se conoce como, es decir,  $\beta$ -ceto-3-cloro-N-terc-butilanfetamina, es decir, ( $\pm$ )-2-(terc-butilamino)-1-(3-clorofenil)propan-1-ona; la trazodona también se conoce como, es decir, 2-{3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-il]propil}[1,2,4]triazolo [4,3-a]piridin-3(2H)-ona.

#### Ejemplo 1

- 5 Protocolo clínico - a los pacientes en un estudio secuencial, de ciego simple, se les administra bupropión y trazodona en dosis crecientes a las 3-4 semanas cada uno, es decir, a partir de una línea de base de placebo de 3 semanas (o 4), a una dosis intermedia (a otras 3-4 semanas), a una dosis máxima (a 3-4 semanas finales). Los comentarios/informes de los pacientes sobre subjetivos (por ejemplo, impresiones, sensaciones, respuesta general) y objetivos (por ejemplo, tiempo de respuesta, medidas de rendimiento, respuesta del compañero) se cotejan y se analizan frente a la dosificación. Cada estudio también incluye uno o más paciente(s) que sirven como control (para demostrar el efecto sinérgico entre los dos activos) que recibirían solo bupropión, mientras que al segundo y al tercero se les administrará una combinación de productos en dosis fija diferente que tiene una relación definida de ingredientes activos (p.ej., bupropión y trazodona).

#### Ejemplo 2

- 15 Método. Un voluntario masculino sano de 36 años en una relación matrimonial estable durante dos años sin trastornos sexuales actuales, se expuso secuencialmente a cuatro tratamientos, cada uno durante 4 semanas: (1) Tratamiento B: liberación instantánea (IR) Bup 150 mg en la mañana y 100 mg por la tarde; (2) Tratamiento T: IR Trz 50 mg t.i.d.; (3) Tratamiento  $L_{bajo}$ , IR Trz 25 mg b.i.d. más IR Bup 150 mg por la mañana y 100 mg por la noche; y (4) Tratamiento  $L_{alto}$ , IR Trz 50 mg t.i.d. más IR Bup 75 mg t.i.d. Se produjo una suspensión de 1-4 semanas entre cada tratamiento. El nivel y la frecuencia del deseo sexual se calificaron diariamente, como no mejorado (0), algo mejorado (1) o mejorado notablemente (2). Se contaron los eventos sexuales, y se calificaron tres dominios (excitación sexual, orgasmo y satisfacción general con el evento). Cada una de las variables de eventos sexuales se convirtió en una impresión global de mejoría de un paciente (PGI: mejoró o no mejoró hoy en comparación con la línea de base antes del tratamiento). Los 3 dominios de las mejoras de eventos sexuales se sumaron para el análisis. El Bup ya se recomienda como tratamiento para HSDD; la Trz no. Por tanto, el ensayo exacto de Fisher se aplicó post hoc a las PGIs para el Tratamiento B frente al Tratamiento  $L_{bajo}$  ( $L_{bajo}$ ) y frente al Tratamiento  $L_{alto}$  ( $L_{alto}$ ).

- Resultados. Para el deseo sexual, la puntuación media con  $L_{bajo}$  y  $L_{alto}$  fue aproximadamente el doble que con el Tratamiento B (prueba t pareada de dos colas,  $p < 0,0001$ ), y el Tratamiento B fue superior al Tratamiento T. Para la excitación, el orgasmo y la satisfacción general con un evento sexual,  $L_{bajo}$  se asoció con alguna mejora más que con el Tratamiento B en la tercera y cuarta semanas de uso.  $L_{alto}$  se asoció con mejoras significativamente mayores que con el Tratamiento B en la tercera y cuarta semanas de uso y en el total durante las cuatro semanas. La prueba exacta de Fisher, de dos colas, mostró la combinación de bupropión más trazodona superior,  $p < 0,05$ , para la suma de 3 dominios de mejora del evento sexual. Este estudio realizado con la combinación de bupropión más trazodona mostró mayores beneficios en la excitación sexual, el orgasmo y la satisfacción del evento, después de la exposición durante 4 semanas, en comparación con el bupropión solo o la trazodona sola. Los efectos se produjeron a o por debajo de la dosis objetivo de bupropión o trazodona en su etiquetado actual (antidepresivo).

- Un investigador independiente calificó después los resultados del deseo como no mejorado = 0, algo mejorado = 1, y mejorado notablemente = 2. Bajo el consejo del investigador independiente, el paciente dicotomizó sus resultados de eventos sexuales en una impresión global simple de mejora del paciente: mejorados o no mejorados hoy (en comparación con la línea de base antes del tratamiento). El investigador independiente, cuando le dijeron que los resultados eran positivos para el paciente pero antes de ver cualquiera de los datos, decidió aplicar ensayos categóricos a las comparaciones más obvias entre tratamientos: durante las primeras dos semanas, las segundas dos semanas y para las cuatro semanas de tratamiento, combinación de dosis bajas de bupropión más trazodona frente a dosis correspondiente de bupropión; y una dosis alta de la combinación de bupropión más trazodona frente a la misma dosis de trazodona. El ensayo utilizado para la puntuación del deseo fue un ensayo t pareado de dos colas. El ensayo utilizado para las variables de dos categorías fue un ensayo exacto de dos colas de Fisher. Ambos eran del sitio web graphpad.com.\*

\* <http://graphpad.com/quickcalcs/chisquaredl.cfm>

Tabla. Puntuaciones de deseo y recuentos de dominio de eventos sexuales mejorados por tratamiento

Tratamiento	Puntuación de deseo diario 0-2, total, % de máx. (max. = 28), <b>media ± SD, valor p frente a Bup<sup>1</sup></b>	PGI mejorada para eventos sexuales, suma de 3 dominios <sup>3</sup>	
		n/N,% mejorado	valor p frente a Bup <sup>2</sup>
Bup semanas 1-2	9, 32% <b>0,65±0,74</b>	4/15, 27%	
Bup semanas 3-4	14, 50%	2/15, 13%	
Bup total	<b>0,82±0,55</b>	6/30, 20%	
semanas 1-2	2, 7% <b>0,14 ± 0,53 p = 0,051</b>	3/12, 25%	n.s.
Trz semanas 3-4	0, 0%	3/18, 17%	
Trz total	2, 4% <b>0,07+0,38 p &lt;0,0001</b>	6/30, 20%	n.s.
L <sub>bajo</sub> semanas 1-2	14, 50% <b>0,64 ± 0,74, n.s.</b>	3/15, 20%	n.s.
L <sub>bajo</sub> semanas 3-4	28, 100%	11/21, 52%	
L <sub>bajo</sub> total	<b>1,50 ± 0,88 P &lt;0,0001</b>	14/36, 39%	n.s.
L <sub>alto</sub> semanas 1-2	20, 71% <b>1,43 ± 0,94 p = 0,021</b>	6/15, 40%	n.s.
L <sub>alto</sub> semanas 3-4	28, 100%	13/18, 72%	
L <sub>alto</sub> total	<b>1,71+0,71, p &lt;0,0001</b>	20/33, 61%	0,0019
1. Valores P frente a tratamiento Bup correspondiente, ensayo t pareado, dos colas 2. Valores P frente a tratamiento Bup correspondiente, ensayo exacto de Fisher de dos colas 3. La suma de n mejorado en excitación, orgasmo y satisfacción general Nota: los valores P mayores que 0,1 se omiten en la tabla. B o Bup es bupropión solo, T o Trz es trazodona sola, L <sub>bajo</sub> es la dosis más baja de la combinación Bup/Trz, L <sub>alto</sub> es la dosis más alta de la combinación Bup/Trz.			

5 Para el deseo sexual, la respuesta a T (Tratamiento T) fue baja, a B (Tratamiento B) fue intermedia, y a L<sub>bajo</sub> y L<sub>alto</sub> a veces fue fuerte en las primeras dos semanas y uniformemente fuerte (mejora calificada como notable todos los días) en las segundas dos semanas de tratamiento. Las diferencias entre cada dosis de L frente a B fueron altamente significativas estadísticamente, p <0,0001.

B fue notablemente superior a T, p <0,05 para todas las comparaciones.

10 Para la suma de las mejoras en excitación, orgasmo y satisfacción general con un evento sexual, L<sub>bajo</sub> mostró significativamente más mejoras que con B en la tercera y cuarta semanas de uso, 52% frente a 20%, p <0,05. L<sub>alto</sub> se asoció con mejoras significativamente mayores que con B en la tercera y cuarta semanas de uso (72% frente a 13%) y en el total de las cuatro semanas (61% frente a 20%). El ensayo exacto de Fisher, de dos colas, mostró la combinación de bupropión más trazodona superior, p <0,05, para cada una de estas sumas de 3 dominios de mejora del evento sexual.

Para las mejoras en el orgasmo o la satisfacción general por un evento sexual, las cifras parecían demasiado pequeñas y las tendencias numéricas en general eran demasiado débiles para mostrar diferencias estadísticamente significativas. Para la excitación, sin embargo,  $L_{alto}$  se asoció con mejoras significativamente mayores que con B en la tercera y cuarta semanas de uso (100% frente a 0%) y en el total durante las cuatro semanas (91% frente a 20%). El ensayo exacto de Fisher, de dos colas, mostró la combinación de bupropión más trazodona superior,  $p < 0,05$ , para cada una de estas sumas de 3 dominios de mejora de eventos sexuales. Una tendencia numérica también favoreció  $L_{alto}$  en semanas 1-2 por 4/5 contra 2/5 (80% contra 40%).

La aplicabilidad de estos resultados masculinos a pacientes femeninos con HSDD es posible dadas las similitudes de la disfunción del deseo en hombres y mujeres [Laumann 1999], y se probará a continuación.

10 Ejemplo 3

Diseño de estudio adicional. Se realiza un estudio adicional como se delinea en el esquema a continuación.

Esquema del diseño del estudio

Semana	0	1	2	3	4	5
Día	1-7	8-15	15-21	22-29	29-35	36
Período	Cribado	Primera dosis	Fracaso	Segunda dosis	Suspensión	Evaluaciones finales
Grupo uno	X	Fármaco en dosis baja B + fármaco en dosis baja T	X	Fármaco en dosis alta B + fármaco en dosis alta T	X	X
Grupo dos	X	Fármaco en dosis alta B	X	Fármaco en dosis alta T	X	X
B o BUP= SR bupropión T o TRZ = SR trazodona						

15

Diagrama de flujo de la recogida de datos del estudio

Período	Cribado	Primer y octavo día de cada tratamiento	Evaluación final
Nota: cada paciente se somete a 2 tratamientos, durante 1 semana cada uno seguido de una suspensión de 1 semana	Evaluación final		
Consentimiento informado	X		
recuerdo de FSFI-1 semana; recuerdo de FSDS-R-1 semana Ambos son auto-calificados (s)	X	X	X
Historial psiquiátrico [calificado por el médico (c)]	X		
Historia relacional/marital (c)	X		
PHQ-9 [autoevaluado (s)]	X		
Inventario de ansiedad Beck (s)	X		

Inventario de interés sexual y deseo - F (c)	X		
Lista de verificación para los trastornos sexuales femeninos DSM-IV y DSM-5; Diagnósticos de FSD (c)	X		
Ensayo de ajuste marital (MAT) (s)	X		X
Examen físico	X		P.r.n. solamente
Analitos de laboratorio	X		X
ECG, 12 derivaciones	X		X
Registro de actividad sexual (s)	X	X	X
Escala de deseo sexual relación angustia (SDRDS) si está disponible de autores	X	X	X
Signos vitales (presión sanguínea supina y de pie, pulso) <sup>2</sup>	X	Antes de la dosis y 1, 2, 4, 8 y 24 horas después de la dosis	X
Consulta de AE y lista de verificación <sup>2</sup>			
Niveles de fármaco en sangre		Antes de la dosis y 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24 horas después de la dosis	
Batería de ensayos cognitivos		Antes de la dosis y 1, 2 y 4 horas después de la dosis	
Escalas de calificación numérica verbal de 6 estados de sensación	X		
Ensayos de la pareja (puede hacerse en casa si usa HTS)	<b>IIEF MAT (p)</b> <b>SDRDS (p)</b>		<b>IIEF MAT (p)</b> <b>SDRDS (p)</b>

Semana 0: consentimiento informado, evaluaciones de cribado [Historia médica, psiquiátrica, social/de relaciones y sexual; diagnósticos], medidas de disfunción sexual y evaluaciones de seguridad [examen físico, ECG, analitos estándar de seguridad en el laboratorio]

5 Semana 1: Tratamiento #1

Grupo 1

Combinación de dosis baja de bupropión más trazodona: 250 mg BUP + 75 mg TRZ/día, administrado como 150 mg SR BUP por la mañana y 100 mg SR BUP por la noche y 75 mg SR trazodona q.d.; y batería de ensayos. La batería de ensayos incluye una dosis única de PK, PK de estado estacionario y farmacodinámica. La farmacodinamia incluye una batería de ensayos cognitivos y escalas de calificación numérica (NRS) de los estados de sensación, que se realizarán en la mañana del primer y último día de dosificación, antes de la dosis y 1, 2, 4 y 8 horas después de la dosis. La batería de ensayos cognitivos incluye tiempo de reacción de elección, recuerdo de palabras, reconocimiento de imágenes, memoria de trabajo numérica y espacial. El NRS autoevaluado de los estados de sensación para la sedación/activación incluye somnolencia, mareos, nervios, agitación e hiperactividad. Los ensayos cognitivos se realizarán dentro de -20 minutos antes de la hora; el muestreo de sangre se realizará exactamente a la hora; y VAS se realizará dentro de +15 minutos después de la hora.

O

Grupo 2

150 mg SR BUP por la mañana y 100 mg SR BUP por la tarde

Semana 2: suspensión #1

Semana 3: Tratamiento # 2:

5 Grupo 1

Combinación de dosis altas de bupropión más trazodona (250 mg BUP + 150 mg TRZ/día, administrada como 150 mg SR BUP por la mañana y 100 mg SR BUP por la tarde y 150 mg SR trazodona q.d.) y batería de ensayos o

Grupo 2

10 150 mg SR trazodona q.d.

Semana 4: Suspensión #2

Ejemplo 4

Las composiciones de la invención pueden prepararse combinando los agentes activos (es decir, bupropión y trazodona) con uno o más de los siguientes excipientes:

15 CERA DE CARNAUBA, HIDROCLORURO DE CISTEÍNA, HIPROMELOSAS, ESTEARATO DE MAGNESIO, CELULOSA, MICROCRISTALINA, POLIETILENO, GLICOL, POLISORBATO 80, DIÓXIDO DE TITANIO, AZUL FD & C NO. 1;

20 Fosfato de hidroxipropildialmidón (Contramid®), hipromelosa, estearilfumarato de sodio, dióxido de silicio coloidal, óxido de hierro amarillo, óxido de hierro rojo, talco, polietilenglicol 3350, dióxido de titanio, poli(alcohol vinílico), tinta negra (calidad alimentaria).

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición que comprende trazodona, bupropión y un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de la disfunción sexual femenina (FSD).
- 5 2. La composición para el uso según la reivindicación 1, en donde la FSD es un trastorno de orgasmo femenino (FOD).
3. La composición para el uso según la reivindicación 1, en donde la FSD es un trastorno de excitación sexual femenina (FSAD).
4. La composición para el uso según la reivindicación 1, en donde la FSD es una disfunción de dolor sexual.
- 10 5. La composición para el uso según la reivindicación 1, en donde la FSD es un trastorno de deseo sexual hipoactivo (HSDD).
6. Una composición que comprende trazodona, bupropión y un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de la disfunción sexual masculina (MSD) en un paciente.
7. Una composición que comprende trazodona, bupropión y un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento de la disfunción eréctil (ED) en un paciente.
- 15 8. Una composición que comprende trazodona, bupropión y un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento del trastorno de excitación de interés sexual en un paciente.
9. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende trazodona en un intervalo de dosificación de 25-450 mg y bupropión en un intervalo de dosificación de 50-450 mg.
- 20 10. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende trazodona en un intervalo de dosificación de 25-450 mg y bupropión en un intervalo de dosificación de 200-450 mg.
11. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende trazodona en un intervalo de dosificación de 75-150 mg qd y bupropión en un intervalo de dosificación de 100-300 mg qd.
12. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende trazodona en un intervalo de dosificación de 50-100 mg qd y bupropión en un intervalo de dosificación de 100-275 mg qd.
- 25 13. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende trazodona en un intervalo de dosificación de 75-150 mg qd y bupropión en un intervalo de dosificación de 225-300 mg qd.
14. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende trazodona en un intervalo de dosificación de 50-100 mg qd y bupropión en un intervalo de dosificación de 200-275 mg qd.
- 30 15. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, que comprende trazodona en un intervalo de dosificación de 25-450 mg.
16. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde la composición es adecuada para administración oral.
17. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde la composición es adecuada para administración tópica.
- 35 18. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde la composición se administra por vía oral.
19. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde la composición se administra por vía tópica.
- 40 20. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde el paciente es diagnosticado y tratado por depresión.
21. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde el paciente no está recibiendo tratamiento para la depresión.
22. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde al paciente se le prescribe al mismo tiempo un agente terapéutico adicional.
- 45 23. La composición para el uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15, en donde al paciente no se le prescribe al mismo tiempo un agente terapéutico adicional.

24. Una composición de liberación prolongada que comprende bupropión, trazodona y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de la disfunción sexual femenina (FSD), trastorno de deseo sexual hipoactivo (HSDD), trastorno del orgasmo femenino (FOD), trastorno de la excitación sexual (FSAD) , disfunción de dolor sexual o ED en un paciente.
- 5 25. Un kit que comprende una composición que comprende bupropión, trazodona y un vehículo farmacéuticamente aceptable, y una etiqueta que proporciona instrucciones para la administración de la composición a un paciente, para uso en el tratamiento o la mejora del trastorno de deseo sexual hipoactivo (HSDD) o síntomas del mismo en el paciente.
- 10 26. Una composición de dosificación única que comprende bupropión, trazodona y un vehículo farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de la disfunción sexual femenina (FSD), trastorno de deseo sexual hipoactivo (HSDD), trastorno del orgasmo femenino (FOD), trastorno de la excitación del interés sexual (FSAD), disfunción de dolor sexual o ED en un paciente.
27. Bupropión y trazodona para uso en el tratamiento de la disfunción sexual femenina (FSD) en un paciente.
- 15 28. Bupropión y trazodona para uso en el tratamiento del trastorno de deseo sexual hipoactivo (HSDD) en un paciente.
29. Bupropión y trazodona para uso en el tratamiento del trastorno de orgasmo femenino (FOD) en un paciente.
30. Bupropión y trazodona para uso en el tratamiento del trastorno de la excitación del interés sexual (FSAD) en un paciente.
- 20 31. Bupropión y trazodona para uso en el tratamiento de la disfunción de dolor sexual en un paciente.
32. Bupropión y trazodona para uso en el tratamiento de la disfunción eréctil (ED) en un paciente.
33. Bupropión y trazodona para uso en el tratamiento de la disfunción sexual masculina (MSD) en un paciente.