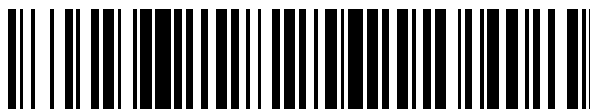


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 744 206**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 31/568 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.11.2006** **PCT/NL2006/000542**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.05.2007** **WO07055563**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2006** **E 06824238 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.06.2019** **EP 1965802**

54 Título: **Combinaciones farmacéuticas que comprenden testosterona y tadalafilo en el tratamiento de la disfunción sexual femenina**

30 Prioridad:

11.11.2005 EP 05077577

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

24.02.2020

73 Titular/es:

EB IP LYBRIDO B.V. (100.0%)
Louis Armstrongweg 88
1311 RL Almere, NL

72 Inventor/es:

TUITEN, JAN JOHAN ADRIAAN y
BLOEMERS, JOHANNES MARTINUS MARIA

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 744 206 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

Combinaciones farmacéuticas que comprenden testosterona y tadalafilo en el tratamiento de la disfunción sexual femenina.

La invención se refiere al campo de la disfunción sexual femenina. Se refiere específicamente a la influencia de la combinación de testosterona o un análogo de la misma y el tadalafilo en la salud sexual en mujeres con disfunción sexual femenina (tal como el trastorno de excitación sexual femenina (FSAD) o el trastorno de deseo sexual femenino (FSDD)). Además describe la influencia de la combinación de testosterona o un análogo de la misma y un compuesto capaz de inhibir al menos en parte la constricción del músculo liso, por ejemplo, un compuesto capaz de inhibir al menos en parte el tono adrenérgico. La invención describe además otras terapias combinatorias en el tratamiento de la disfunción sexual femenina.

La disfunción sexual femenina (FSD) se refiere a diversos trastornos o alteraciones de la función sexual, que incluyen la falta de interés en la actividad sexual, la falta repetida de lograr o mantener la excitación sexual, la incapacidad de 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 Unidos¹. El bajo deseo sexual (22% de prevalencia) y los problemas de excitación sexual (14% de prevalencia) pertenecen a las categorías más comunes de disfunción sexual de las mujeres. Estas categorías son convenientes para proporcionar definiciones de trabajo y un léxico aceptado para investigadores y terapeutas. Sin embargo, puede ser incorrecto suponer que estos trastornos son completamente independientes entre sí. Tanto los estudios de casos como los estudios epidemiológicos demuestran que estos trastornos se pueden superponer y ser interdependientes. En algunos casos, puede ser posible identificar el trastorno primario que condujo a los demás, pero en muchos casos, esto puede ser imposible.

En varios estudios se ha demostrado que los inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) mejoran la función eréctil en hombres con disfunción eréctil, en promedio cerca de la función normal¹⁵. En el pene, el óxido nítrico (NO) liberado de los nervios y el endotelio, induce la producción de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). El cGMP es un mecanismo clave para relajar el músculo liso, necesario para la inducción de una erección. Este nucleótido es hidrolizado por las fosfodiesterasas, de las cuales la actividad principal en los cuerpos cavernosos se debe a la PDE5. Por lo tanto, durante la estimulación sexual, la acción de NO/cGMP sobre la función eréctil se verá potenciada por los inhibidores de PDE5. Los genitales de ambos sexos tienen orígenes embriológicos comunes. Recientemente, se ha demostrado que el clítoris consiste en un complejo de tejido eréctil, que incrusta la pared vaginal anterior (O'connel et al 1998). La erección del clítoris y la pared anterior de la vagina están altamente implicadas en la excitación y respuesta sexual femenina. Recientemente se ha demostrado que el sildenafil, un inhibidor de la PDE5, mejora el rendimiento sexual en mujeres sexuales funcionales. Además, recientemente se ha descubierto que la relajación del músculo liso y la congestión del clítoris de la rata es causada por los mismos mecanismos intra y extracelulares que en la erección del pene (Gragasin, *et al.*, 2004).

Aunque tanto en hombres como en mujeres hay un mecanismo vascular especializado similar implicado en la respuesta genital, un aumento en la amplitud del pulso vaginal (VPA) no se puede considerar equivalente a una erección. Una condición necesaria pero no suficiente para una erección es la dilatación de las arterias y el aumento de la entrada de sangre. En el pene hay cuerpos (cuerpo cavernoso (dos) y cuerpo esponjoso (uno) que contienen pequeños compartimentos irregulares (espacios vasculares). Los músculos lisos en las paredes sinusoidales cavernosas normalmente se contraen tónicamente bajo el control de un tono simpático activo (adrenérgico). La relajación del músculo liso cavernoso de los cuerpos produce el llenado y agrandamiento de los compartimentos con sangre, lo que irá acompañado de una erección. Aunque se desconocen los mecanismos precisos, se cree que las inervaciones simpáticas e inervaciones nerviosas (óxido nítrico) NANC (no colinérgicas no adrenérgicas) impulsadas por el parasimpático ambas son las principales mediadoras en la relajación de los músculos lisos corporales. En el pene, las inervaciones simpáticas de los vasos sanguíneos son escasas, mientras que los músculos lisos trabeculares están ricamente inervados por este sistema. En contraste, los vasos sanguíneos del pene están ricamente inervados por el sistema parasimpático, mientras que las inervaciones de los músculos lisos trabeculares por este sistema son escasas. En consecuencia, hay efectos relativamente independientes de estas dos partes del sistema nervioso periférico en los procedimientos implicados en la aparición de una erección. La iniciación de la dilatación de las arterias del pene y el posterior aumento del flujo sanguíneo al tejido cavernoso están regulados por el sistema nervioso parasimpático (el inicio de un aumento de esta actividad colinérgica depende de las señales del cerebro). Sin embargo, sin la relajación de los músculos lisos no habrá erección. La reducción del tono simpático y la consiguiente relajación de los músculos lisos parece ser un requisito previo relativamente independiente para el inicio de una erección. De este modo, la erección del pene ocurre en respuesta a una mayor actividad de las inervaciones parasimpáticas sacras y una disminución de la actividad de las vías simpáticas. En el pene, el óxido nítrico (NO) liberado por los nervios NANC y el endotelio, induce la producción de monofosfato de guanosina cíclico (cGMP). El cGMP es un mecanismo clave para relajar el músculo liso, necesario para la inducción de una erección. La producción y liberación de NO podría estar influenciada por una disminución en la actividad de la rama simpática, por ejemplo, a través de la reducción resultante de la inhibición heterotrópica de la rama parasimpática, que está mediada por el mismo ganglio simpático posganglionar.

Para el tratamiento del trastorno sexual femenino se han sugerido y aplicado una serie de tratamientos diferentes, con mayor o menor grado de éxito. Estos tratamientos no han sido completamente exitosos o los efectos

secundarios son apenas aceptables. La presente invención proporciona múltiples combinaciones nuevas de sustancias terapéuticas, preferiblemente administradas en un esquema de dosificación conveniente particular, combinación que es eficaz y no tiene efectos secundarios graves, como se define en las reivindicaciones.

De este modo, la invención, como se define en las reivindicaciones, proporciona el uso de una combinación de testosterona o un análogo de la misma y tadalafilo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción sexual femenina, en el que dicha testosterona o un análogo de la misma y el tadalafilo son liberados esencialmente al mismo tiempo y en el que dicha testosterona o un análogo de la misma se proporciona de manera que haya un máximo de testosterona o un análogo de la misma en la circulación sanguínea del sujeto al que se administra. De acuerdo con esta parte de la invención, aunque no se considera unido por la teoría, se requiere un efecto sobre el sistema nervioso central y el sistema periférico, por lo que la señal al sistema central es provista por testosterona o un análogo de la misma (que tiene el mismo tipo de actividad) y la señal periférica es proporcionada por tadalafilo. De acuerdo con la invención, el nivel de testosterona libre debería ser un nivel máximo de testosterona libre en plasma de al menos aproximadamente 0,010 nmol/L, que por lo general ocurrirá entre 1 y 20 minutos después de la administración de testosterona. Aproximadamente tres horas y media a cinco horas y media después de este máximo de testosterona en plasma, hay un máximo de efecto de testosterona, esto es, hay un retraso en el efecto de la testosterona en la excitación genital en mujeres sexualmente funcionales. Hasta hace poco, se pensaba que el tadalafilo debería administrarse un par de horas después de que la testosterona fuera al menos parcialmente eficaz en el tratamiento de la FSD. Sin embargo, ahora se describe que la testosterona o un análogo de la misma y el tadalafilo se pueden liberar esencialmente al mismo tiempo (lo que resulta en una superposición del efecto del tadalafilo y el efecto de la testosterona) y que esto da como resultado el tratamiento de la FSD.

El término "esencialmente al mismo tiempo" se debe entender que significa que preferiblemente la testosterona o un análogo de la misma y el tadalafilo se liberan dentro del sujeto que se va a tratar dentro de los 30 minutos el uno del otro, preferiblemente 25-30 minutos, más preferiblemente 20- 25 minutos, incluso más preferiblemente 15-20 o 10-15 minutos y más preferiblemente los dos compuestos se liberan en el sujeto dentro de 5 a 10 minutos el uno del otro.

Dependiendo de la formulación de testosterona o un análogo de la misma y dependiendo de la formulación de tadalafilo hay diferentes posibilidades. Por ejemplo, la testosterona (o un análogo de la misma) y el tadalafilo están formulados para proporcionar la liberación del compuesto activo un par de horas (por ejemplo, 2 horas) después de la administración (esto es, liberación retardada) de tal manera que se liberan prácticamente al mismo tiempo, por ejemplo, dentro de 30 minutos el uno del otro. Si la testosterona (o un análogo de la misma) y el tadalafilo se formulan de tal manera, las formulaciones se deben tomar al menos de 3 a 4½ horas más el tiempo de liberación (en este ejemplo, 2 horas) antes de la actividad sexual. Para la persona experta está claro que, dependiendo de la cantidad de tiempo usado/tomado para la actividad sexual, es posible que haya variaciones en el momento exacto de administración de las formulaciones. Estas variantes se incluyen en la presente invención. Sin embargo, también es posible formular testosterona (o un análogo de la misma) y tadalafilo de manera que ambos se liberen esencialmente tras la administración. En dicho caso, las formulaciones se deben tomar aproximadamente 3-4½ horas antes de la actividad sexual. Además, la testosterona (o un análogo de la misma) y el tadalafilo se pueden formular por separado (en cuyo caso las formulaciones se pueden tomar al mismo tiempo o posteriormente) o los compuestos se pueden formular en una y la misma formulación en cuyo caso los compuestos se toman al mismo tiempo. Debería estar claro para el experto en el arte que se pueden realizar una variedad de cambios en las formulaciones que están todas dentro del alcance de la presente invención. En una realización preferida, la testosterona (o un análogo) de la misma y el tadalafilo se administran o toman al mismo tiempo, lo que reduce el riesgo de olvidar tomar una de las formulaciones (en todo o en el tiempo) y, de este modo, aumenta el cambio de un tratamiento eficaz. Sin embargo, está claro que en caso de que el sujeto femenino que se va a tratar sea muy preciso con respecto a la toma de medicamentos, la testosterona (o un análogo de la misma) y el tadalafilo también se pueden tomar por separado a tiempo. En las realizaciones descritas anteriormente, se debe tener cuidado de que la liberación de los ingredientes activos (esto es, tadalafilo y testosterona) sean tales que se liberen esencialmente al mismo tiempo.

La testosterona se administra preferiblemente en una formulación en la que hay un máximo (de corta duración) (alta, esto es, 10-100 veces mayor de los niveles en suero de testosterona normales) de testosterona en la circulación sanguínea del sujeto al que se administra. El término "de corta duración" significa que hay un fuerte aumento del nivel de testosterona en suero y aproximadamente 1-20 minutos después de la administración se obtiene un nivel de testosterona en suero máximo. El nivel en suero máximo disminuye bruscamente y después de aproximadamente 120 minutos, el nivel en suero de testosterona vuelve al nivel anterior a la administración de testosterona. Por lo tanto, la invención proporciona un uso, en el que la testosterona o un análogo de la misma se proporciona en forma de una formulación sublingual, preferiblemente una formulación sublingual que comprende ciclodextrinas como portador. Otro ejemplo de una ruta de administración apropiada es por vía buco-mucosa o intranasal, que también se puede realizar con el uso de una formulación de ciclodextrina u otros excipientes, diluyentes y similares habituales. Un ejemplo típico de una formulación se da en hidroxipropil-beta ciclodextrina, pero otras beta ciclodextrinas y otros excipientes, diluyentes y similares habituales están dentro de la habilidad de la técnica para preparar una formulación que comprende testosterona o un análogo de la misma, que libera esencialmente toda la testosterona dentro de un breve estallido. Dicho estallido por lo general tendrá lugar dentro de un corto intervalo de

tiempo (por ejemplo, dentro de 60-120 segundos, más preferiblemente dentro de 60 segundos) tras la administración, lo que conducirá a niveles máximos de testosterona en sangre aproximadamente 1-20 minutos más tarde. En una realización preferida, el producto farmacéutico está diseñado para administración sublingual e incluso más preferida 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 inferior.

La testosterona en la circulación está por lo general unida por SHBG (globulina de unión a la hormona esteroidea) y por la albúmina. Es importante que el nivel en plasma máximo de testosterona como se define en la presente invención esté presente y se calcule como testosterona libre, por lo que una fracción no unida por albúmina y SHBG. De este modo, la dosis de testosterona administrada debe ser lo suficientemente alta como para saturar la albúmina y SHBG (esto es, la concentración de testosterona debe ser lo suficientemente alta como para superar la unión completa de testosterona por SHBG o albúmina), u otra forma de evitar la unión a la albúmina o SHBG debe ser diseñado, tal como el uso de un competidor para el sitio de unión a testosterona en SHBG.

Para la presente invención, las rutas de administración de elección son aquellas que son las menos invasivas (por ejemplo, por vía oral, buco-mucosa o intranasal). La motivación para el comportamiento sexual no debe verse influenciada negativamente por las vías invasivas de administración.

En una realización preferida, dicha composición que comprende testosterona está diseñada para liberar toda la testosterona esencialmente de forma inmediata (por ejemplo, en 60 segundos) en el sitio objetivo. La cantidad de testosterona por composición farmacéutica que comprende testosterona es al menos 0.3 mg de testosterona y como máximo 2.5 mg de testosterona. Pueden ser necesarias dosis más altas o más bajas dependiendo de los niveles de albúmina y SHBG y el peso del sujeto que se va a tratar. La composición farmacéutica que comprende tadalafilo comprende al menos 5 mg de tadalafilo y como máximo 20 mg de tadalafilo. Nuevamente, esta dosis puede variar con el peso del paciente.

La testosterona también se conoce con el nombre químico 17-β-hidroxiandrost-4-en-3-ona que se puede obtener de diversas maneras: se puede aislar y purificar de la naturaleza o producirse sintéticamente de cualquier manera. El término "o un análogo de la misma" incluye cualquier metabolito o precursor útil de testosterona, por ejemplo el metabolito dihidrotestosterona. Si se usa un análogo de testosterona, los plazos descritos en este documento pueden estar sujetos a algún cambio, pero esto puede ser fácilmente determinado por la persona experta sin ninguna carga indebida.

El tadalafilo se designa químicamente como pirazino[1',2':1,6]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona, 6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-, (6R,12aR)-. Además del ingrediente activo, tadalafilo, cada comprimido contiene los siguientes ingredientes: croscarmelosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, óxido de hierro, lactosa monohidrato, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, laurilsulfato de sodio, talco, dióxido de titanio y triacetina. Como ya se describió anteriormente, los comprimidos se pueden tomar como tales o se formulan en una formulación, por ejemplo, de liberación lenta.

Para mejorar aún más los efectos de un kit de partes, dicho kit puede comprender además medios para intervenciones cognitivas y estimulación. Tal información puede estar presente en cualquier soporte de datos (papel, CD, DVD), pasiva o interactiva, o puede ser un enlace a un sitio web al menos parcialmente diseñado con el propósito de dicha estimulación cognitiva. A veces se prefiere presentar dicha información cognitiva estimuladora subconscientemente, por ejemplo, subliminalmente.

Para potenciar aún más los efectos del kit, se puede agregar una sustancia a dicho kit que estimula la vía dopaminérgica mesolímbica en el sujeto. Esta vía se refiere a un tipo de sistema de recompensa relativamente diferente que ayuda a proporcionar un aumento en la búsqueda de recompensas implicadas en el comportamiento sexual. Ejemplos de tales compuestos son apomorfina, un agonista de dopamina D2; aripiprazol, un agonista parcial de dopamina D2; pergolida, un agonista no selectivo de dopamina (DA); pramipexol, un nuevo agonista del receptor de dopamina con preferencia por D3 en comparación con los receptores D2 y D4; bromocriptina, un agonista no selectivo de dopamina (DA); clorhidrato de ropinirol, un agonista de dopamina no ergolina con una especificidad *in vitro* relativamente alta y actividad intrínseca completa en los subtipos de receptores de dopamina D₂ y D₃; se une con mayor afinidad a D₃ que a los subtipos de receptores D₂ o D₄; roxindol, un potente agonista de dopamina D3 (autorreceptor)-"selectivo"; cabergolina, un agonista de dopamina D2; lisurida, un agonista no selectivo de la dopamina (DA) y los antagonistas de los autorreceptores; (+)- AJ 76, un antagonista del autorreceptor de dopamina (DA) que prefiere D3; (+)-UH232, un estimulante de la transmisión dopaminérgica, que puede antagonizar preferencialmente los autorreceptores de los terminales nerviosos de dopamina, así como los bloqueadores de la recaptación; bupropion, un inhibidor de la captación neuronal de norepinefrina, serotonina y dopamina; amineptina, un inhibidor de la recaptación de dopamina (relativamente) selectivo; GBR 12909 (vanoxerina), un inhibidor de la recaptación de dopamina; y amantadina; un antagonista del receptor NMDA y un inhibidor de la recaptación de dopamina.

Para potenciar aún más los efectos del kit, se agrega (opcionalmente) una sustancia que inhibe el tono adrenérgico central y periférico, esto es, inhibe o amortigua las concentraciones de norepinefrina extracelular central y periférica. La activación de los adrenoreceptores alfa 2 ubicados en el sistema nervioso central da como resultado la inhibición del tono simpático. Ejemplos de tales compuestos son clonidina, un agonista de adrenoreceptor alfa 2; imidazolina, un agonista adrenoreceptor alfa 2 parcial; y dexmedetomidina, un agonista del adrenoreceptor alfa 2. El antagonismo de los receptores alfa 1 adrenérgicos en la periferia bloquea los efectos del tono adrenérgico (norepinefrina). Ejemplos de tales compuestos son la prazosina, la timoxamina (moxisilita), NMI-870, HMP12 o la fentolamina

El bajo deseo sexual, los problemas de excitación sexual y el orgasmo obstaculizado son candidatos para el tratamiento psicofarmacológico. Estas categorías de problemas sexuales también están vinculadas a tres fases (transitorias y superpuestas) de la respuesta sexual humana (deseo sexual, excitación sexual y orgasmo), que están reguladas por funciones de neurotransmisores relativamente independientes. Tradicionalmente, los comportamientos motivados se han dividido en componentes apetitivos y consumatorios. Las actividades destinadas a obtener recompensa y satisfacción pertenecen al componente apetitivo. El procedimiento motivacional apetitivo fundamental es una función cerebral intrínseca, y está especialmente relacionada con el valor predictivo de los estímulos para la recompensa. El procesamiento de información motivacionalmente relevante (esto es, estímulo que predice la recompensa) provoca un aumento en la actividad del sistema dopaminérgico (DA) mesoaccumbens (esto es, neuronas DA del área tegmental ventral (VTA) que inervan el núcleo accumbens (NAS)), un componente del sistema de dopamina mesolímbico. La actividad de este sistema aumenta durante el comportamiento de enfoque flexible cuando se anticipa la recompensa relacionada con la cópula². El aumento de la actividad en estas vías dopaminérgicas facilita la motivación sexual, en particular el comportamiento sexual anticipatorio³. El aripiprazol es, entre otros, un ejemplo de un fármaco que influye en las vías dopaminérgicas, y que se puede usar en combinación con testosterona o un análogo de la misma y un inhibidor de la PDE5 para afectar la motivación y el comportamiento sexual. El aripiprazol es un agonista parcial de alta afinidad del receptor de dopamina D2 y el receptor de serotonina 5-HT1a, y antagonista del receptor de 5-HT2a. El aripiprazol se describe como un estabilizante del sistema de dopamina debido a sus acciones agonistas parciales en el receptor D2, especialmente los receptores presinápticos D2, por los cuales tiene una mayor afinidad. La estimulación de los autorreceptores ubicados en los terminales nerviosos de dopamina da como resultado una inhibición de la síntesis y liberación de dopamina. De este modo, en un estado dopaminérgico bajo del sistema DA mesoaccumbens, el aripiprazol antagonizaría los receptores D2 presinápticos, liberando los núcleos DA que proyectan NAS en el VTA de la autoinhibición. La corteza prefrontal medial (mPFC) media la inhibición del comportamiento. La dopamina en el mPFC juega un papel importante en la inhibición del comportamiento. Ilustrativo del papel inhibidor de mPFCDA es la inhibición del sistema DA mesoaccumbens; las altas concentraciones extracelulares de mPFC-DA inhiben la actividad de DA mesoaccumbal, y las bajas concentraciones extracelulares de mPFC-DA activan la actividad de DA mesoaccumbal a través de la desinhibición. Por lo tanto, es concebible que un papel dopaminérgico en la FSD no se limite a la DA mesoaccumbal, sino que se extienda a mPFCDA, donde los síntomas de la FSD se mejoran con una alta actividad de mPFC-DA, aunque mediante la inhibición de la DA accumbal o mediante la inhibición de otros cognitivos o factores emocionales implicados en FSAD. La acción agonista parcial del aripiprazol tendrá un efecto positivo en el alivio de la FSD (síntomatología) a través del agonismo del receptor presináptico D2 en el mPFC, inhibiendo así la liberación de DA en esta área. La anticipación de la recompensa sexual producirá la excitación de los genitales, en los que participan al menos tres neurotransmisores clave: acetilcolina, norepinefrina y óxido nítrico. Tanto la acetilcolina como el óxido nítrico promueven las erecciones en los hombres y la lubricación e hinchazón en las mujeres. La norepinefrina inhibe las erecciones en los hombres y la lubricación e hinchazón en las mujeres. El orgasmo, la fase consumatoria de la respuesta sexual humana se facilita por las fibras noradrenérgicas espinales descendentes y la inervación de los genitales, y se inhibe por las fibras serotoninérgicas espinales descendentes.

El kit de partes es útil para cualquier individuo que padezca cualquier forma de FSD, ya sea por causas psicológicas o fisiológicas o combinaciones de las mismas. De este modo, también es útil para sujetos que tienen FSD debido a otras medicinas y/o fármacos, tales como los SSRI; sujetos que padecen hipogonadismo, etcétera.

Los tratamientos con una dosis de testosterona combinada con tadalafilo producen alteraciones en las funciones cerebrales y corporales que harán posible el aprendizaje de asociaciones positivas entre estímulos sexuales, excitación genital y experiencia subjetiva. Además, el tratamiento de la FSD con una combinación de testosterona y tadalafilo se aumenta preferiblemente mediante un tratamiento de "inducción de aproximación". Para crear un cambio psicológico más permanente, los procedimientos corporales centrales activados por testosterona y tadalafilo bajo estimulación sexualmente relevante deben ser percibidos y deben asociarse con un tono hedónico positivo o con la activación del sistema de enfoque conductual. La percepción de las reacciones corporales al centrar la atención en la excitación genital es posible gracias a la testosterona (por lo que la excitación genital se potencia sinérgicamente por el tadalafilo) y se puede enfatizar mediante instrucciones verbales. Un tono hedónico positivo no se puede dar por sentado en la población de pacientes con FSD. Para lograr un tono positivo, los pacientes pueden estar expuestos a estímulos positivos durante la fase eficaz de los medicamentos (esto es, al menos 3 horas después de la ingesta de testosterona). Estos estímulos motivados positivamente consisten en imágenes de caras felices de personas del sexo sexualmente preferido del paciente, posiblemente incluyendo la cara de la pareja. Las imágenes de los rostros se presentan subliminalmente, de manera que el sistema de enfoque conductual se activa de manera discreta.

El tratamiento de la FSD podría consistir en crear una situación en la que el paciente aprenda a asociar la excitación genital con un tono hedónico positivo o la activación del sistema de enfoque conductual. Esto requiere la estimulación de la excitación genital (por estímulos sexuales y tadalafilo), atención sostenida a los estímulos sexuales y a la excitación genital (hecha posible por la testosterona) y la activación del sistema de enfoque conductual (por la presentación subliminal de imágenes de caras felices).

La invención proporciona además un método para tratar a una mujer que sufre de disfunción sexual femenina proporcionando a dicha mujer una combinación de tadalafilo y testosterona o un análogo de la misma como se define en las reivindicaciones.

Además del uso de testosterona (o un análogo de la misma) y un inhibidor de la PDE5 en general y tadalafilo en específico, las combinaciones de testosterona (o un análogo de la misma) con al menos otro compuesto también son apropiadas en el tratamiento de la FSD. Un ejemplo de reemplazo del inhibidor de la PDE5 es un compuesto que es al menos capaz de inhibir parcialmente la constricción del músculo liso en general y preferiblemente es un compuesto que al menos es capaz de inhibir parcialmente (o amortiguar) el tono adrenérgico. Se debe leer que la inhibición o la amortiguación del tono adrenérgico dan como resultado: (i) una disminución en la cantidad de norepinefrina disponible en los adrenoreceptores (por ejemplo, inhibiendo la síntesis o emisión de norepinefrina a través del agonismo del autorreceptor) y/o (ii) una disminución en el efecto de la norepinefrina disponible en el adrenoreceptor postsináptico (por ejemplo, bloqueando los receptores adrenérgicos postsinápticos), y/o (iii) una disminución en el efecto de la activación del adrenoreceptor postsináptico (por ejemplo, al interferir aguas abajo de la norepinefrina). En otra realización más, la invención por lo tanto proporciona el uso de una combinación de testosterona o un análogo de la misma y un compuesto capaz de inhibir al menos en parte el tono adrenérgico, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la FSD, en la que dicha testosterona o un análogo de la misma se proporciona de manera que haya un máximo de testosterona o un análogo de la misma en la circulación sanguínea del sujeto al que se administra. En una realización preferida, dicho compuesto capaz de inhibir al menos en parte el tono adrenérgico es un antagonista de adrenoreceptor alfa 1, tal como prazosin, timoxamina (moxisilita), NMI-870, HMP12 o fentolamina, o agonistas de adrenoreceptor alfa 2, tal como clonidina (un agonista de adrenoreceptor alfa 2), imidazolina (un agonista de adrenoreceptor alfa 2 parcial) o dexmedetomidina (un agonista de adrenoreceptor alfa 2). Ejemplos de compuestos capaces de inhibir al menos en parte la constricción del músculo liso son un antagonista de Rho quinasa, un antagonista de neuropéptido Y o un antagonista de angiotensina II.

Las concentraciones y formulaciones apropiadas de testosterona (o un análogo de la misma) son como se describe anteriormente.

Para el experto en el arte está claro que los compuestos mencionados anteriormente (por ejemplo, los antagonistas de los adrenoreceptores mencionados) se deben dosificar y liberar de tal manera que su efecto coincida, al menos en parte, con el efecto de la testosterona, esto es, el efecto de dichos compuestos debe estar presente 3.5-5.5 horas después de la liberación de testosterona (o un análogo de la misma). El experto en el arte puede, en base a la cinética farmacológica de dichos compuestos, determinar fácilmente una formulación apropiada, así como una concentración apropiada para dichos compuestos.

La PDE5 es parte de la cadena parasimpática y la presencia de PDE5 da como resultado la inhibición de la relajación del músculo liso y, de este modo, la contracción posterior del tejido muscular liso. La inhibición de PDE5 a través de inhibidores de PDE5 es una forma de tratar la FSD. Sin embargo, también es posible facilitar una respuesta impulsada de forma parasimpática (esto es, facilitar la relajación del músculo liso) mediante el uso de compuestos tales como un nitrato orgánico (por ejemplo, nitroglicerina, que es un estimulante de la guanilil ciclasa), un abridor de canal K⁺ (por ejemplo, BMS-2231321), un agonista de PGE1 (por ejemplo, alprostadil o prostaciclina o un agonista del polipéptido intestinal vasoactivo (VIP) (por ejemplo aviptadil) o administrando óxido nítrico (por ejemplo por inhalación) o glutamato de L-arginina (precursor de NO).

Se describe además el uso de testosterona (o un análogo de la misma) en combinación con cualquiera de los compuestos mencionados anteriormente (por ejemplo, un compuesto capaz de inhibir o amortiguar al menos en parte el tono adrenérgico) en combinación con un inhibidor de PDE5, tal como vardenafil, sildenafil o tadalafilo o cualquiera de los otros inhibidores de PDE5 conocidos. La cantidad de inhibidores de PDE5 todavía se está expandiendo y los ejemplos no limitantes son los siguientes: E-4021, E-8010, E-4010, AWD-12-217 (zaprinast), AWD 12-210, UK-343,664, UK-369003, UK-357903, BMS-341400, BMS-223131, FR226807, FR-229934, EMR-6203, Sch-51866, IC485, TA-1790, DA-8159, NCX-911 o KS-505a. Se pueden encontrar otros ejemplos en el documento WO 96/26940.

Como ya se describió, el tadalafilo se puede administrar de tal manera que se libere al mismo tiempo que la testosterona. Sin embargo, también se puede proporcionar como se describe a continuación para vardenafil o sildenafil.

El vardenafil o el sildenafil se proporcionan preferiblemente de tal manera que su efecto máximo se superpone al menos parcialmente con el efecto de la testosterona. Para obtener dicha superposición, primero se proporciona testosterona (preferiblemente como una formulación sublingual) y se proporciona preferiblemente vardenafil o sildenafil aproximadamente 1.5 - 2.5 horas después de la administración de testosterona, incluso más

preferiblemente de manera que la C_{max} surge aproximadamente 3 a 4 horas después de máximo de testosterona libre en plasma. Esto se realiza, por ejemplo, mediante una versión de liberación sostenida de sildenafil o vardenafil, o mediante una formulación de liberación retardada.

Un ejemplo típico para la administración oral de vardenafil se da en vardenafil HCl que se designa químicamente como piperazina, 1-[[3-(1,4-dihidro-5-metil-4-oxo-7-propilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-il)-4-etoxifenil] sulfonil]-4-etil-, monoclóhidrato. Además del ingrediente activo, vardenafil HCl, cada comprimido 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-1Hpirazolo[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoxifenil]sulfonil]-4-metilpiperazina. Además del ingrediente activo, citrato de sildenafil, cada comprimido contiene los siguientes ingredientes: celulosa microcristalina, fosfato de calcio dibásico anhidro, croscarmelosa de sodio, estearato de magnesio, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de titanio, lactosa, triacetina y laca de aluminio FD & C Azul # 2.

La cantidad de testosterona por composición farmacéutica que comprende testosterona es al menos 0.3 mg de testosterona y como máximo 2.5 mg de testosterona. Pueden ser necesarias dosis más altas o más bajas dependiendo de los niveles de albúmina y SHBG y el peso del sujeto que se va a tratar. La composición farmacéutica que comprende un inhibidor de la PDE5 comprende al menos 25 mg de sildenafil (o 5 mg de vardenafil, o 5 mg de tadalafil) y como máximo 100 mg de sildenafil (o 20 mg de vardenafil, o 20 mg de tadalafil), o dosis comparables de otros inhibidores de PDE5. Nuevamente, estas dosis pueden variar con el peso del paciente. Por las razones ya descritas anteriormente, un kit puede comprender además un compuesto capaz de competir con testosterona o un análogo de la misma para la unión de SHBG).

La combinación mencionada anteriormente de compuestos (por ejemplo, testosterona (o un análogo de la misma) y un compuesto capaz de inhibir al menos en parte el tono adrenérgico y opcionalmente un inhibidor de la PDE5) puede empaquetarse convenientemente como un kit de partes, preferiblemente acompañado con instrucciones sobre cómo y cuándo administrar los compuestos separados (o combinados).

Dicho kit puede comprender además medios para intervenciones cognitivas que dirigen la atención a la excitación genital durante condiciones apropiadas para una estimulación sexual suficiente o medios para intervenciones cognitivas que inducen la activación del sistema de enfoque conductual o un tono hedónico positivo por exposición subliminal a imágenes de caras felices de personas del sexo sexualmente preferido del paciente. O un kit de partes puede comprender además un agonista de la vía de la dopamina.

En ausencia de inhibidor de la PDE5, PDE5 se une a cGMP e inhibe el cierre de los canales de calcio y la apertura de los canales de potasio (esto es, inhibe la hiperpolarización del músculo liso), y de este modo inhibe la relajación del músculo liso. La interacción entre PDE5 y cGMP se logra mediante la interacción del dominio N-terminal GAF-A de PDE5, que es un objetivo potencial para el desarrollo de fármacos. En otra realización más, la invención proporciona el uso de una combinación de testosterona o un análogo de la misma y un compuesto capaz de inhibir al menos en parte la interacción entre un dominio GAF-A y cGMP (por ejemplo, un bloqueador GAF-A) en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción sexual femenina, en la que dicha testosterona o un análogo de la misma se proporciona de manera que haya un máximo de testosterona o un análogo de la misma en la circulación sanguínea del sujeto al que se administra. La presencia de, por ejemplo, un bloqueador de GAF-A evitaría al menos en parte la unión de PDE5 a cGMP, lo que daría como resultado la relajación de las células musculares lisas.

Las formulaciones apropiadas para testosterona (o un análogo de la misma) se proporcionan anteriormente.

Para el experto en el arte, está claro que el compuesto capaz de inhibir al menos en parte la interacción entre un dominio GAF-A y cGMP (por ejemplo, un bloqueador GAF-A) debe dosificarse y liberarse de tal manera que su efecto coincida al menos en parte con el efecto de la testosterona, esto es, el efecto de dichos compuestos debe estar presente 3.5-5.5 horas después del máximo en plasma inducido en la testosterona (o un análogo de la misma). El experto en el arte puede, en base a la cinética farmacológica de dicho compuesto, determinar fácilmente una formulación apropiada, así como una concentración apropiada para dichos compuestos.

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

Parte experimental

Experimento 1: eficacia de la administración de testosterona unida a la ciclodextrina en combinación con la administración de tadalafil en VPA en respuesta a extractos de películas eróticas en mujeres con FSD

En un diseño cruzado doble ciego, asignado al azar y controlado con placebo, un grupo de 16 mujeres con disfunción sexual femenina (FSD) recibirán tadalafil (10 mg) solo, testosterona sublingual unida a la ciclodextrina (0.5 mg) sola, tadalafil y testosterona sublingual unida a la ciclodextrina (respectivamente 10 mg y 0.5 mg) o un placebo durante 4 días experimentales separados. La amplitud del pulso vaginal se medirá en respuesta a extractos de película neutra y erótica, directamente después de la administración del fármaco y 4 horas después de la

administración del fármaco. Los cuatro días experimentales estarán separados por (al menos) un período de tres días. En todas las administraciones de fármacos, los sujetos recibirán una cápsula que consiste en ya sea tadalafilo o un placebo, y una suspensión líquida de ciclodextrina con o sin testosterona (que es insípida). Ambos se tomarán al mismo tiempo. El lapso de tiempo en efecto de testosterona sublingual unida a la ciclodextrina (aproximadamente 4 horas) se superpondrá con altas (aproximadamente > 95% de tadalafilo C_{max}) concentraciones en suero de tadalafilo (T_{max} de tadalafilo 2 horas; $T_{1/2}$ = 17.5 horas).

Durante la sesión experimental, el sujeto debe insertar la sonda vaginal en forma de tampón (un fotopletismógrafo) para medir el VPA. Luego, los sujetos verán un fragmento neutro de 10 minutos, seguido de un fragmento de película erótica de 5 minutos. Después de estas mediciones de referencia, los sujetos reciben una de las cuatro combinaciones de medicamentos como se describió anteriormente. Después de la medicación, se muestra otro conjunto de fragmentos de película neutra (5 minutos) y erótica (5 minutos). Luego se extraerá la sonda vaginal. Después de 4 horas, se realizará otra medición de VPA en respuesta a fragmentos de película neutra (5 minutos) y erótica (5 minutos). La presión arterial (supino y de pie), la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria y la temperatura corporal se controlarán durante los días experimentales.

El experimento estará precedido por una visita de selección. En esta visita de selección, los sujetos son entrevistados y examinados por un residente del departamento de ginecología del hospital de Flevo, Almere, para diagnosticar FSD y determinar la elegibilidad para participar en el estudio. Se les pedirá a los sujetos que completen un cuestionario; el índice de función sexual femenina (FSFI). Los sujetos serán seleccionados para excluir el embarazo o la lactancia, infecciones vaginales, operaciones mayores en la vagina y/o la vulva, enfermedades ginecológicas importantes no detectadas o quejas ginecológicas inexplicables. Se medirá el peso, la altura, la presión arterial (en decúbito supino y de pie). Se evaluará la condición cardiovascular y se verificará el ECG para detectar anomalías significativas.

Sujetos con antecedentes de enfermedad y/o tratamiento endocrinológico, neurológico o psiquiátrico. Se realizarán pruebas estándar de química sanguínea y hematología. Los participantes deben no consumir alcohol o fármacos psicoactivos la noche anterior y el día de la experimentación. Durante el período de la menstruación, los sujetos no serán evaluados.

Experimento 2: eficacia de la administración de testosterona unida a la ciclodextrina en combinación con la administración de prazosina en VPA en respuesta a extractos de películas eróticas en mujeres con FSD

En un diseño cruzado doble ciego, asignado aleatoriamente, controlado con placebo, un grupo de 16 mujeres con disfunción sexual femenina (FSD) recibirán prazosina (0.5 mg) sola, testosterona sublingual unida a la ciclodextrina (0.5 mg) sola, tadalafilo y testosterona sublingual unida a la ciclodextrina (respectivamente 0.5 mg y 0.5 mg) o un placebo durante 4 días experimentales separados. La amplitud del pulso vaginal se medirá en respuesta a extractos de película neutra y erótica, directamente después de la administración del fármaco y 4 horas después de la administración del fármaco. Los cuatro días experimentales estarán separados por (al menos) un período de tres días. En todas las administraciones de medicamentos, los sujetos recibirán una cápsula que consiste en ya sea prazosina o un placebo, y una suspensión líquida de ciclodextrina con o sin testosterona (que es insípida). El retraso en efecto de testosterona sublingual unida a la ciclodextrina (aproximadamente 4 horas) debe superponerse con altas (aproximadamente > 95% de prazosina C_{max}) concentraciones en suero de prazosina (T_{max} de prazosina 1-2 horas; $T_{1/2}$ = 2 - 3 horas). Por lo tanto, la prazosina se debe administrar de tal manera que la C_{max} de la prazosina surja aproximadamente 3 a 4 horas después del máximo de testosterona libre en plasma. Por lo tanto, la prazosina se debe administrar aproximadamente 2.5 horas después de la administración sublingual de testosterona, o la prazosina debe modificarse para que se libere aproximadamente 2.5 horas después de la administración, o para que la C_{max} surja aproximadamente 3 a 4 horas después del máximo de testosterona libre en plasma.

En este ejemplo experimental, se usa una formulación de liberación retardada de prazosina (2.5 horas).

Durante la sesión experimental, el sujeto debe insertar la sonda vaginal en forma de tampón (un fotopletismograma) para medir el VPA. Luego, los sujetos verán un fragmento neutro de 10 minutos, seguido de un fragmento de película erótica de 5 minutos. Después de estas mediciones de referencia, los sujetos reciben una de las cuatro combinaciones de medicamentos como se describió anteriormente. Después de la medicación, se muestra otro conjunto de fragmentos de película neutra (5 minutos) y erótica (5 minutos). Luego se extraerá la sonda vaginal. Después de 4 horas, se realizará otra medición de VPA en respuesta a fragmentos de película neutra (5 minutos) y erótica (5 minutos). La presión arterial (en decúbito supino y de pie), la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria y la temperatura corporal se controlarán durante los días experimentales.

El experimento estará precedido por una visita de selección. En esta visita de selección, los sujetos son entrevistados y examinados por un residente del departamento de ginecología del hospital de Flevo, Almere, para diagnosticar FSD y determinar la elegibilidad para participar en el estudio. Se les pedirá a los sujetos que completen un cuestionario; el índice de función sexual femenina (FSFI). Los sujetos serán evaluados para excluir el embarazo o la lactancia, infecciones vaginales, operaciones mayores en la vagina y/o la vulva, enfermedades ginecológicas importantes no detectadas o quejas ginecológicas inexplicables. Se medirá el peso, la altura, la presión arterial (en

decúbito supino y de pie). Se evaluará la condición cardiovascular y se verificará el ECG para detectar anomalías significativas.

- 5 Sujetos con antecedentes de enfermedad y/o tratamiento endocrinológico, neurológico o psiquiátrico. Se realizarán pruebas estándar de química sanguínea y hematología. Los participantes deben no consumir alcohol o fármacos psicoactivos la noche anterior y el día de la experimentación. Durante el período de la menstruación, los sujetos no serán evaluados.

Referencias

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

REIVINDICACIONES

1. Uso de una combinación de testosterona o un análogo de la misma que tenga el mismo tipo de actividad y tadalafilo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción sexual femenina, en el que el tadalafilo se libera al mismo tiempo que dicha testosterona o un análogo de la misma, y en el que dicha testosterona o un análogo de la misma se proporciona como una formulación sublingual, buco-mucosa o intranasal de manera que se obtiene un nivel en suero máximo de testosterona 1-20 minutos después de la administración de manera que los efectos máximos de la testosterona o un análogo de la misma y el tadalafilo se superponen.
2. Uso según la reivindicación 1, en el que dicha testosterona o un análogo de la misma y el tadalafilo se liberan dentro de los 30 minutos entre sí.
3. Una combinación de testosterona o un análogo de la misma que tiene el mismo tipo de actividad y tadalafilo, para su uso en el tratamiento de la disfunción sexual femenina, en el que el tadalafilo se libera al mismo tiempo que dicha testosterona o un análogo de la misma, y en el que dicha testosterona o un análogo de la misma se proporciona como una formulación sublingual, buco-mucosa o intranasal de manera que se obtiene un nivel en suero máximo de testosterona 1-20 minutos después de la administración de manera que los efectos máximos de la testosterona o un análogo de la misma y el tadalafilo se superponen.
4. La combinación para su uso según la reivindicación 3, en la que dicha testosterona o un análogo de la misma y el tadalafilo se liberan dentro de los 30 minutos entre sí.
5. La combinación para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 3-4, en la que dicho tadalafilo y dicha testosterona o un análogo de la misma se formulan por separado.
6. La combinación para uso de una cualquiera de las reivindicaciones 3-4, en la que dicho tadalafilo y dicha testosterona o un análogo de la misma se formulan en la misma formulación.
7. La testosterona o un análogo de la misma que tiene el mismo tipo de actividad, para su uso en el tratamiento de la disfunción sexual femenina, en combinación con tadalafilo, en el que dicha testosterona o un análogo de la misma y el tadalafilo se liberan al mismo tiempo y en el que dicha testosterona o un análogo de la misma se proporciona como una formulación sublingual, buco-mucosa o intranasal de manera que se obtiene un nivel en suero máximo de testosterona 1-20 minutos después de la administración, de manera que los efectos máximos de la testosterona o un análogo de la misma y el tadalafilo se superponen.
8. El tadalafilo, para su uso en el tratamiento de la disfunción sexual femenina, en combinación con testosterona o un análogo de la misma que tenga el mismo tipo de actividad, en el que dicha testosterona o un análogo de la misma y el tadalafilo se liberan al mismo tiempo y en el que dicha testosterona o un análogo de la misma se proporciona como una formulación sublingual, buco-mucosa o intranasal de manera que se obtiene un nivel en suero máximo de testosterona 1-20 minutos después, de manera que los efectos máximos de la testosterona o un análogo de la misma y el tadalafilo se superponen.