

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 393 582**

51 Int. Cl.:

A61K 31/138 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06002333 .0**

96 Fecha de presentación: **22.08.2000**

97 Número de publicación de la solicitud: **1671628**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.06.2006**

54 Título: **Procedimiento de utilización de inhibidores de la recaptación de serotonina selectivos de inicio rápido de acción para el tratamiento de las disfunciones sexuales**

30 Prioridad:

03.09.1999 US 152435 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

26.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

26.12.2012

73 Titular/es:

**APBI HOLDINGS, LLC (100.0%)
3151 SOUTH 17TH STREET
WILMINGTON, NORTH CAROLINA 28412, US**

72 Inventor/es:

THOR, KARL BRUCE

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 393 582 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

Procedimientos de utilización de inhibidores de la recaptación de serotonina selectivos de inicio rápido de acción para el tratamiento de las disfunciones sexuales.

La invención se refiere a las utilizaciones para la prevención, el tratamiento, o el control de la disfunción sexual en mamíferos, particularmente la eyaculación precoz en hombres, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de dapoxetina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en un régimen de según necesidad poco antes de la actividad sexual.

Una erección normal se produce como resultado de un suceso vascular coordinado en el pene, que resulta habitualmente desencadenado neurológicamente e incluye la vasodilatación y la relajación de músculos lisos en el pene y sus vasos arteriales. La entrada arterial provoca el agrandamiento de la sustancia de los cuerpos cavernosos. La salida venosa queda atrapada por este agrandamiento, permitiendo elevadas presiones sanguíneas de manera sostenida dentro del pene, que normalmente resultan suficientes para causar rigidez. Los músculos en el perineo también ayudan a crear y mantener la rigidez peniana. La erección también puede inducirse desde el sistema nervioso central mediante pensamientos o fantasías sexuales, y habitualmente resulta reforzada localmente por mecanismos reflejos. La mecánica eréctil en las mujeres es sustancialmente similar para el clítoris. Sin embargo, en el hombre la eyaculación típicamente viene acompañada de un orgasmo.

Sin embargo, la eyaculación precoz es una de las dolencias sexuales más comunes. Se estima que afecta como máximo a entre 30 y 40 por ciento de los hombres, es decir, a aproximadamente 36 millones de hombres en Estados Unidos (Derogatis, L.R., *Med. Aspects Hum. Sexuality* 14:1168-76, (1980); Frank E. *et al.*, *Engl. J. Med.* 299:111-115, (1978); Schein, M. *et al.*, *Fam. Pract. Res. J.* 7(3):122-134, (1988)]. La eyaculación precoz implica una eyaculación persistente o recurrente con una estimulación sexual mínima antes, durante o poco después de la penetración, y antes de que la persona lo desee. Esta eyaculación que se produce antes de lo deseado con frecuencia resulta decepcionante y puede conducir a otras disfunciones sexuales, entre ellas las dificultades de erección, la anorgasmia femenina, un bajo deseo sexual y la aversión sexual (Rust J. *et al.*, *Br. J. Psychiat.* 152:629-631, 1988)). La terapia del comportamiento, tal como la maniobra de pausa de Semans, la técnica de pausa-presión de Masters y Johnson o el procedimiento de inicio-parada de Kaplan, se considera el estándar de oro en el tratamiento de la eyaculación precoz (Seftel, A.D., Altohob, S.E., "Premature Ejaculation", *Diagnosis and Management of Male Sexual Dysfunction*, editado por J.J. Mulcahy, New York, NY, Igaku-Shoin, (1997), capítulo 11, páginas 196-203). Aunque estas técnicas resultan inofensivas, habitualmente indoloras, y resultan exitosas a tasas de entre el 60% y el 95% (Seftel; Hawton, K. *et al.*, *Behav. Res. Ther.* 24:377, (1986)), requieren la colaboración de la pareja y las mejoras resultan de corta duración (Bancroft, J. y Coles, L., *Brit. Med. J.* 1:1575, (1976) y De Amicus, L.A. *et al.*, *Arch. Sex. Behav.* 14:467, (1985).

La eyaculación precoz raramente presenta una causa física; sin embargo, pueden estar implicados la inflamación de la glándula prostática o algunos trastornos del sistema nervioso. El tratamiento puede implicar determinados inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, tales como fluoxetina, paroxetina o sertralina (*Merck Manual of Medical Information*, páginas 421-422, Home Edition, Merck Research Laboratories, 1997; ver también las patentes US nº 5.597.826 (sertralina), nº 5.276.042 (paroxetina) y nº 5.151.448 (fluoxetina)). Aunque la latencia de eyaculación se ve afectada por mecanismos psicológicos y/o cognitivos, también están implicados factores somáticos (Althof, S.E., *Psychiatr. Clin. N. Amer.* 18(1):85-94, (1995); Rowland, D.L. *et al.*, *J. Sex. Marital. Ther.* 19:189, (1993). La eyaculación se encuentra mediada parcialmente a través de un reflejo neural estimulado por entradas sensoriales al pene, y que terminan en contracciones de músculos lisos y estriados que producen la emisión y expulsión seminal. Segaves planteó la hipótesis de que un incremento de la activación serotoninérgica podría estar relacionado con la inhibición del orgasmo (*Arch. Gen. Psychiatry* 46:275-284, (1989)) e informa de que la eyaculación se encuentra aparentemente mediada por la activación del receptor alfa₁, presumiblemente a nivel periférico, desempeñando las fibras colinérgicas un papel modulador. La implicación del sistema serotoninérgico en la eyaculación podría producirse a nivel cerebral o de la médula espinal.

Se ha informado de que varios fármacos psiquiátricos presentan efectos secundarios de inhibición de la eyaculación. De esta manera, se ha estudiado la farmacoterapia oral para la eyaculación precoz de antidepresivos tricíclicos o de determinados fármacos inhibidores selectivos de recaptación de serotonina como alternativa a la terapia de comportamiento (ver, por ejemplo, *Merck Manual of Medical Information*, páginas 421-422, Home Edition, Merck Research Laboratories, (1997). Los estudios de etiqueta abierta y controlados han informado de que estos compuestos incrementan la latencia eyaculatoria intravaginal de manera efectiva, evitando los efectos secundarios en los sujetos con eyaculación precoz.

Por ejemplo, la patente US nº 5.672.612 da a conocer composiciones amorfas de hidrocloreto de paroxetina-etanol para la utilización como agente terapéutico para la eyaculación precoz. Esta referencia también informa de que la disfunción sexual típicamente asociada a antidepresivos, incluyendo el retraso y la eliminación completa de la eyaculación, ha sido tratada por numerosos informes de casos, estudios y artículos. Ver, por ejemplo, *Depression* 2:233-240 (1994/1995); *J. Clin. Psychiatry* 54:209-212 (1993); *J. Clin. Psychopharmacol.* 3:76-79 (1983). Los antidepresivos SSRI aparentemente son una opción segura de tratamiento para los pacientes con eyaculación

precoz, particularmente en casos de fracaso del tratamiento psicológico, aunque otros fármacos ansiolíticos, tales como el clordiazepóxido (LIBRIUM®) y el diazepam (VALIUM®) no resultan adecuados para el tratamiento de la eyaculación precoz. Ver también *Clin. Neuropharmacology* 20(5):466-471 (1997) (tratamiento de la eyaculación precoz con fluoxetina) y *Clin. Neuropharmacology* 20(3):210-214 (mianserina para el tratamiento de la disfunción sexual inducida por SSRI).

La patente US nº 5.151.448 da a conocer la administración crónica de fluoxetina, preferentemente por vía oral, en una cantidad en el intervalo comprendido entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 80 mg al día, con preferencia aproximadamente 20 mg al día para el tratamiento de la eyaculación precoz. Las composiciones se administran durante un periodo de tiempo de por lo menos aproximadamente 3 meses, preferentemente durante por lo menos aproximadamente 6 meses. En algunos casos, la fluoxetina se administra crónicamente durante el periodo en el que el paciente sigue sexualmente activo.

La patente US nº 5.276.042 da a conocer la administración crónica de paroxetina, preferentemente por vía oral, en una cantidad en el intervalo comprendido entre aproximadamente 3 mg y aproximadamente 30 mg al día, con preferencia aproximadamente 10 mg al día, para el tratamiento de la eyaculación precoz. Las composiciones se administran durante un periodo de tiempo de por lo menos aproximadamente 3 meses, preferentemente durante por lo menos aproximadamente 6 meses. En algunos casos, la paroxetina se administra crónicamente durante el periodo en el que paciente sigue sexualmente activo.

La patente US nº 5.597.826 da a conocer la administración de sertralina y un agonista o antagonista del receptor 1 de serotonina (5-HT₁) y la utilización de dichas composiciones para tratar o prevenir una condición seleccionada de una larga lista de trastornos, incluyendo la disfunción sexual, tal como la eyaculación precoz. Estas composiciones se dan a conocer para su administración diaria, por ejemplo una a cuatro veces al día.

McMahon informa del tratamiento de 37 hombres potentes con eyaculación precoz con 50 mg de sertralina por vía oral y con un placebo en un ensayo cruzado de simple ciego aleatorizado y controlado. Se prolongó el tratamiento crónico de etiqueta abierta en 29 pacientes que consiguieron incrementar la latencia eyaculatoria por encima de los niveles pretratamiento con el fármaco activo. McMahon, *J. Urology* 159(6):1935-1938 (1998). McMahon concluyó que la sertralina resultaba aparentemente un tratamiento por vía oral útil y bien tolerado para la eyaculación precoz tras 1 a 2 semanas, manteniendo varios pacientes dicho control tras el tratamiento crónico durante varios meses.

Las patentes US nº 5.770.606 y nº 5.624.677 dan a conocer impotencia o disfunción eréctil psicogénicas que pueden identificarse en los pacientes y tratarse sin efectos secundarios sustanciales no deseados mediante la administración sublingual de formas de dosificación de apomorfina con el fin de mantener una concentración en plasma no superior a aproximadamente 5,5 nanogramos por ml.

Se ha informado de que determinados inhibidores selectivos de recaptación de serotonina resultan útiles para diversas indicaciones. Por ejemplo, la patente US nº 5.135.947 da a conocer 1-fenil-3-naftaleniloxipropanaminas y procedimientos de utilización de las mismas para tratar una diversidad de trastornos que se han asociado a una neurotransmisión reducida de la serotonina en los mamíferos, incluyendo la obesidad, la depresión, el alcoholismo, el dolor, la pérdida de memoria, la ansiedad, el tabaquismo y similares.

Las referencias indicadas anteriormente se refieren principalmente a la administración crónica de agentes terapéuticos destinados al tratamiento de la eyaculación precoz, pero no discuten la administración en un régimen de según necesidad. Tal como se ha discutido anteriormente, el tratamiento de la eyaculación precoz puede implicar la administración de determinados inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, tales como fluoxetina, paroxetina o sertralina, con el fin de retrasar la eyaculación. Este tipo de fármaco funciona incrementando la cantidad de serotonina en el cuerpo y puede administrarse diariamente (*Merck Manual of Medical Information*, páginas 421-422, Home Edition, Merck Research Laboratories, (1997)).

Paick *et al.* informaron recientemente de la investigación de la autoterapia con comprimidos de sertralina mediante administración crónica seguida de la administración según necesidad el día de la relación sexual. Paick, J.S. *et al.*, *J. Urology* 159(S5):241 (junio de 1998). Este estudio se llevó a cabo con 24 varones durante seis semanas, y los autores informaron de que se administraron dosis de 50 mg durante 2 semanas seguido de autoterapia con 50 mg o 100 mg de sertralina según necesidad a las 5 de la tarde en el tratamiento de la eyaculación precoz. Los autores concluyeron que esta terapia podría posiblemente resultar tan atractiva como la terapia de autoinyección en el tratamiento de la disfunción eréctil.

McMahon y Touma, *J. Urol.* 161:1826-1839 (1999) demostraron en 26 pacientes que padecían eyaculación precoz que la dosificación prn con un comprimido de 20 mg de paroxetina 3 a 4 horas antes de la relación sexual resultaba en un incremento estadísticamente significativo de la latencia eyaculatoria en la segunda a cuarta semanas de tratamiento con paroxetina, aunque no en la primera semana, indicando que se requerían 1 a 2 semanas de "dosis de cebado" de paroxetina. Se incrementó significativamente la frecuencia del coito sólo tras 3 semanas de terapia con paroxetina prn.

En un artículo posterior, McMahon y Touma, *International J. Impotence Research* 11:241-246 (1999) demostraron que 20 mg prn de paroxetina mejoraban la latencia eyaculatoria en tan sólo el 42% de sus pacientes y el incremento se informaba de que sólo era estadísticamente significativo tras 4 semanas de tratamiento, nuevamente indicando la necesidad de una "dosis de cebado" de paroxetina. Además, el 37% de los pacientes que inicialmente mostraban mejoras en la latencia eyaculatoria con la dosificación continua de paroxetina posteriormente perdieron el beneficio tras cambiar a la dosificación prn. De manera similar, Salem *et al.*, *J. Urol.* 163(S4):197 (2000) demostraron que el 100% de los pacientes que inicialmente mostraron mejoras en la latencia eyaculatoria con la dosificación continua de fluoxetina posteriormente perdieron el beneficio tras cambiar a la dosificación prn.

El tratamiento adecuado de la eyaculación precoz implica no sólo inhibir la eyaculación precoz, sino también garantizar que el paciente posee un mayor control sobre el momento de la eyaculación. Las opciones disponibles para tratar la eyaculación precoz también requieren típicamente dosis diarias para mantener niveles adecuados en plasma. La utilización diaria o crónica de los SSRI convencionales y compuestos relacionados para esta terapia pueden resultar en efectos adversos, esperados a dosis altas o continuadas de estos compuestos. Además, la administración crónica diaria de los SSRI convencionales es un requisito incómodo para el paciente. Además, el periodo de latencia, desde el momento de dosificación hasta iniciar una actividad sexual, asociado con los SSRI convencionales, constituye otro obstáculo que el paciente debe superar. Finalmente, no experimentar un beneficio del fármaco con una sola, o con la primera, administración del fármaco también resulta incómodo. De esta manera, se desea encontrar un compuesto y un procedimiento para la terapia de la disfunción sexual, en particular para proporcionar un mayor control sobre el momento de la eyaculación. En particular, se desea conseguir el efecto terapéutico beneficioso de prevenir, tratar o controlar la disfunción sexual reduciendo o evitando los efectos adversos asociados con los actuales protocolos de administración de la terapia para la disfunción sexual. En particular, se desea conseguir de manera consistente la máxima respuesta terapéutica dentro de un marco temporal conveniente tras la administración de una terapia farmacológica entre inmediatamente antes y 4 horas antes en un régimen de según necesidad con el fin de permitir que el paciente coordine la terapia farmacológica con el momento del coito tras una sola dosis, o tras la primera dosis.

La solicitud de patente sudafricana nº 93/0694 se refiere a la utilización de fluoxetina, dapoxetina, duloxetina, amersergide, 228729 y zatosetrón para tratar muchos trastornos que comprenden la disfunción sexual.

M.H. Beers y R. Berkow, *The Merck Manual of Diagnosis and Therapy*, 17ª edición, págs. 1558-1559 divulga los SSRI para el tratamiento de la eyaculación precoz tomados diariamente o 1 a 4 horas antes del encuentro sexual.

Paick *et al.*, *The Journal of Urology*, vol. 159, nº 5, 1996, página 241, se refiere a la terapia con sertralina en el tratamiento de la eyaculación precoz.

La invención comprende usos que aplican la dosificación según necesidad, también conocida como dosificación *pro re nata* (denominada en la presente memoria "dosificación prn") con el fin de prevenir, tratar y controlar la terapia de la disfunción sexual. Sin limitarse a ninguna teoría en particular, se cree que estos procedimientos y compuestos proporcionan una terapia para conseguir por lo menos uno de entre los siguientes: incrementar los efectos de las monoaminas consiguiendo por lo menos uno de entre los efectos siguientes: incrementar el efecto de las monoaminas en el mamífero, incrementar la serotonina en el mamífero, o inhibir o evitar la recaptación de serotonina en las terminaciones nerviosas en el mamífero. La dosificación prn reduce y/o evita los efectos adversos que pueden producirse con la terapia crónica de un agente terapéutico. De esta manera, los procedimientos para prevenir, tratar o controlar la disfunción sexual comprenden administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del agente activo a un paciente que necesita de terapia entre inmediatamente antes y aproximadamente 12 horas antes de la actividad sexual prevista del paciente según la invención. Preferentemente se administra una cantidad terapéuticamente efectiva del agente activo al paciente que necesita de terapia entre inmediatamente antes y aproximadamente 10 horas antes de la actividad sexual prevista del paciente, más preferentemente entre inmediatamente antes y aproximadamente 8 horas antes de la actividad sexual prevista del paciente, y todavía más preferentemente entre inmediatamente antes y aproximadamente 4 horas antes de la actividad sexual prevista del paciente. Además, puede administrarse una cantidad terapéuticamente efectiva al paciente que necesita de terapia inmediatamente antes de la actividad sexual prevista del paciente. De esta manera, la presente invención elimina la necesidad de administrar crónica o diariamente el agente activo previamente a la actividad sexual prevista.

Típicamente el paciente es un mamífero, tal como un perro, caballo, rata, ratón o ser humano, aunque en particular el paciente es un ser humano. En una forma de realización preferente, el ser humano es un hombre que padece o presenta riesgo de padecer disfunción sexual, tal como eyaculación precoz.

Según un aspecto de la presente invención está prevista la utilización de dapoxetina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o al control de la disfunción sexual en un mamífero en un régimen de según necesidad, y en la que el medicamento debe administrarse concurrentemente y/o secuencialmente con un compuesto terapéutico adicional seleccionado de entre un eicosanoide o un inhibidor de la fosfodiesterasa.

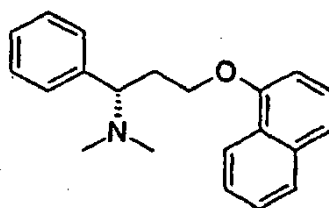
Según un segundo aspecto de la presente invención está prevista la utilización de un primer compuesto terapéutico seleccionado de entre un eicosanoide o un inhibidor de la fosfodiesterasa para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o al control de la disfunción sexual en un mamífero, en la que el medicamento debe administrarse concurrentemente y/o secuencialmente con dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y en un régimen de según necesidad.

Según un tercer aspecto de la presente invención están previstos unos productos que contienen dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un compuesto terapéutico adicional seleccionado de entre un eicosanoide o un inhibidor de la fosfodiesterasa como una preparación combinada para la utilización concurrente y/o secuencial, y en un régimen de según necesidad, para su utilización en el tratamiento o el control de la disfunción sexual en un mamífero.

Según un cuarto aspecto de la presente invención está previsto un primer compuesto terapéutico destinado al tratamiento o al control de la disfunción eréctil seleccionado de entre un eicosanoide o un inhibidor de la fosfodiesterasa para su utilización en el tratamiento o el control de la disfunción sexual en un mamífero para la administración concurrentemente y/o secuencialmente con dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y en un régimen de según necesidad.

Según un sexto aspecto de la presente invención están prevista la dapoxetina y un compuesto terapéutico adicional seleccionado de entre un eicosanoide o un inhibidor de la fosfodiesterasa para su utilización en el tratamiento o el control de la disfunción eréctil, y en un régimen de según necesidad.

La dapoxetina es un ejemplo de un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina de inicio rápido de acción. Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "dapoxetina" se refiere al compuesto que presenta la fórmula siguiente:



que también se denomina (S)-(+)-N,N-dimetil-1-fenil-3-(1-naftaleniloxy)-propanamina o (S)-(+)-N,N-dimetil- α -[2-(1-naftaleniloxy)etil]-bencenometanamina. El experto en la materia apreciará que la presente invención implica la administración de dapoxetina como una base libre o como una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, tal como la sal HCl.

Las utilizaciones descritas en la presente memoria se cree que proporcionan una terapia superior o mejorada respecto a los procedimientos y las composiciones de la técnica anterior que implican paroxetina, fluoxetina, venlafaxina, fluvoxamina, o sertralina en ausencia de dapoxetina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

La presente invención proporciona una mejora de la flexibilidad de la planificación temporal con respecto a cuándo se administra la cantidad terapéuticamente efectiva del inhibidor selectivo de recaptación de serotonina de inicio rápido de acción en relación a la participación del paciente en la actividad sexual y, de esta manera, representa una mejora en el programación de las dosis.

La presente invención también proporciona un beneficio inesperado de la dosificación prn de dapoxetina sobre la dosificación prn o la dosificación continua de otros SSRI de inicio no rápido de acción, tales como la paroxetina, la fluoxetina y la sertralina, en el aspecto de que la mejora de la latencia eyaculatoria con la dosificación prn de dapoxetina se produce tras la primera dosis o tras una sola dosis.

La presente invención también muestra una mejora en la capacidad de los SSRI de dosificación prn, preferentemente dapoxetina para tratar el abanico completo de pacientes de PE, tales como aquellos que se consideran a sí mismos severos (ver las tablas 13a y 13b) o moderados (ver las tablas 14a y 14b), y de los pacientes quienes presentan una latencia eyaculatoria de línea base inferior a un minuto (ver las tablas 10a y 10b) o inferior a dos minutos (ver las tablas 11a y 11b). La dapoxetina también incrementó la latencia eyaculatoria de los pacientes con latencias de línea base superiores o iguales a un minuto (ver las tablas 16a y 16b) o superiores o iguales a dos minutos (ver las tablas 15a y 15b). Estos últimos datos establecen que la administración de un SSRI de inicio rápido de acción resultaría beneficiosa para un hombre que no padezca de eyaculación precoz *per se*, pero que de todas maneras desea retrasar la eyaculación.

La presente invención proporciona un beneficio adicional en el aspecto de que permite la administración de una dosis terapéuticamente efectiva de dapoxetina sin provocar la acumulación del fármaco cuando se administra diariamente, debido a que el fármaco presenta una vida media corta.

5 La figura 1 muestra el inicio rápido de acción, alcanzando la concentración pico en plasma seguido de su rápida metabolización (es decir, una vida media corta) en 20 voluntarios administrados una dosis de 40 mg de dapoxetina en el tiempo cero del 14º día de dosificación diaria.

10 La figura 2 ilustra el cambio de latencia eyaculatoria en minutos *versus* tiempo tras la dosificación de placebo, de 20 mg de dapoxetina y de 40 mg de dapoxetina.

La presente invención representa una mejora de la terapia general respecto a la tecnología para el tratamiento de la disfunción sexual disponible en la actualidad.

15 Se describe un producto manufacturado que comprende material de empaquetamiento y un agente farmacéutico contenido dentro de dicho material de empaquetamiento, en el que dicho agente farmacéutico resulta efectivo para tratar la eyaculación precoz en un hombre, y en el que dicho material de empaquetamiento comprende una etiqueta que indica que dicho agente farmacéutico puede utilizarse para tratar la eyaculación precoz en el hombre, y en el que dicho agente farmacéutico comprende dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

20 La dapoxetina se administra a un mamífero para, por ejemplo, incrementar el efecto de las monoaminas, para incrementar o potenciar los efectos de la serotonina y/o para inhibir o evitar la recaptación de la serotonina en las terminaciones nerviosas

25 La presente invención utiliza dapoxetina, en particular de (a)(±)-N,N-dimetil-1-fenil-3-(1-naftaleniloxi)-propanamina, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; de (b) (S)-(+)-N,N-dimetil-1-fenil-3-(1-naftaleniloxi)-propanamina (dapoxetina) o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma; y de (c)(R)-(-)-N,N-dimetil-1-fenil-3-(1-naftaleniloxi)-propanamina, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, así como de cualquier metabolito activo de los mismos. En particular, entre los metabolitos activos se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, mono-desmetil dapoxetina y di-desmetil dapoxetina. Típicamente el compuesto administrado incluye únicamente una de estas formas alternativas, pero puede incluir más de uno en cantidades variables.

30 Tal como se utiliza en la presente memoria los términos "Me", "Et", "Pr", "EtOAc", "THF" y "DMF" se refieren a metilo, etilo, propilo, acetato de etilo, tetrahidrofurano y dimetilformamida, respectivamente.

35 Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "actividad sexual" se refiere a una actividad que implica la excitación sexual en la que el paciente desea evitar la disfunción sexual, tal como la eyaculación precoz. Entre los ejemplos de actividad sexual se encuentran el contacto sexual, la masturbación, el coito y similares. Resulta preferente el coito.

40 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "excitación sexual" se refiere a la ingurgitación de sangre en un órgano sexual. Entre los ejemplos de órganos sexuales se encuentran el pene y el clítoris.

45 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "ingurgitación" se refiere a un incremento del flujo de sangre hacia un órgano sexual.

Tal como se utiliza en la presente memoria el término "coito" se refiere a la estimulación física entre individuos que implica los genitales de por lo menos una persona, tal como la penetración.

50 Tal como se utiliza en la presente memoria el término "penetración" se refiere a la inserción o periodo de inserción del pene en un orificio. Un ejemplo de un orificio es la vagina.

55 Tal como se utiliza en la presente memoria la expresión "inhibidor selectivo de recaptación de serotonina de inicio rápido de acción" se refiere a un fármaco con un perfil farmacocinético en el que T_{max} es consistentemente inferior a aproximadamente 4 horas. En formas de realización alternativas, "un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina de inicio rápido de acción" se refiere a un fármaco con un perfil farmacocinético en el que T_{max} es consistentemente inferior a aproximadamente 3 horas o consistentemente inferior a aproximadamente 2 horas. La dapoxetina es un ejemplo de un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina de inicio rápido de acción.

60 Tal como se utiliza en la presente memoria la expresión "un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina de acción corta" se refiere a un fármaco con un perfil farmacocinético en el que $T_{1/2}$ es inferior a aproximadamente 20 horas. En las formas de realización alternativas, "un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina de acción corta" se refiere a un fármaco con un perfil farmacocinético en el que $T_{1/2}$ es inferior a aproximadamente 13 horas o menos o es inferior a aproximadamente 7 horas.

65

El término "racémico tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a una mezcla de los enantiómeros (R) y (S) de un compuesto en la que los enantiómeros (R) y (S) se encuentran presentes en una relación de aproximadamente 1:1.

La expresión "sustancialmente libre de su estereoisómero (R)" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere, por ejemplo, a que el compuesto contiene una proporción significativamente superior de dapoxetina en relación a su estereoisómero (R). En una forma de realización preferente de la presente invención, el compuesto contiene por lo menos aproximadamente 90% en peso de dapoxetina y aproximadamente 10% en peso o menos de su estereoisómero (R). En una forma de realización más preferente de la presente invención, la expresión "sustancialmente libre de su estereoisómero (R)" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a que el compuesto contiene por lo menos aproximadamente 95% en peso de dapoxetina y aproximadamente 5% en peso o menos de su estereoisómero (R). En una forma de realización todavía más preferente, el término "sustancialmente libre de su estereoisómero (R)" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a que el compuesto contiene por lo menos aproximadamente 99% en peso de dapoxetina y aproximadamente 1% o menos de su estereoisómero (R). En una forma de realización especialmente preferente, la expresión "sustancialmente libre de su estereoisómero (R)" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a que el compuesto contiene casi 100% en peso de dapoxetina.

La expresión "sustancialmente libre de su estereoisómero (S)" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere, por ejemplo, a que el compuesto contiene una proporción significativamente superior de (R)-(-)-N,N-dimetil-1-fenil-3-(1-naftaleniloxi)-propanamina en relación a su estereoisómero (S). En una forma de realización preferente de la presente invención, el compuesto contiene por lo menos aproximadamente 90% en peso de (R)-(-)-N,N-dimetil-1-fenil-3-(1-naftaleniloxi)-propanamina y aproximadamente 10% en peso o menos de su estereoisómero (S). En una forma de realización más preferente de la presente invención, la expresión "sustancialmente libre de su estereoisómero (S)" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a que el compuesto contiene por lo menos aproximadamente 95% en peso de (R)-(-)-N,N-dimetil-1-fenil-3-(1-naftaleniloxi)-propanamina y aproximadamente 5% en peso o menos de su estereoisómero (S). En una forma de realización más preferente, la expresión "sustancialmente libre de su estereoisómero (S)" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a que el compuesto contiene por lo menos aproximadamente 99% en peso de (R)-(-)-N,N-dimetil-1-fenil-3-(1-naftaleniloxi)-propanamina y aproximadamente 1% o menos de su estereoisómero (S). En una forma de realización especialmente preferente, la expresión "sustancialmente libre de su estereoisómero (S)" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a que el compuesto contiene casi 100% en peso de (R)-(-)-N,N-dimetil-1-fenil-3-(1-naftaleniloxi)-propanamina.

La dapoxetina y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden prepararse fácilmente mediante procedimientos bien conocidos por los expertos en la materia. Ver, por ejemplo, la patente US nº 5.135.947, publicada el 4 de agosto de 1992. Además, para la preparación de diversos intermediarios útiles de la dapoxetina, ver, por ejemplo, la patente US nº 5.292.962, publicada el 8 de marzo de 1994.

Se describe un inhibidor de la recaptación de serotonina selectivo de inicio rápido de acción o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que puede administrarse a un animal en combinación con un compuesto capaz de incrementar o potenciar el efecto de las monoaminas o de la serotonina en un mamífero, resulta adecuada para la utilización en los procedimientos y los compuestos de la presente invención. Entre los compuestos incrementadores de monoamina preferentes se incluyen, aunque sin limitarse a los ellos, amitriptilina (ELAVIL y VANATRIPTM), amitriptilina y clordiacépoído (LIMBITROLTM), amitriptilina y perfenacina (ETRAFONTM y TRIAVILTM), amoxapina (ASENDINTM), clomipramina (ANAFRANILTM), citalopram (CELEXATM), dapoxetina, desipramina (NORPRAMINTM y PERTOFRANETM), doxepina (ADAPINTM, SINEQUANTM, XEPINTM y ZONALONTM), duloxetina, fluoxetina (PROZACTM), fluvoxamina (LUVOXTM), imipramina (JANIMINETM, TOFRANILTM y TOFRANIL-PMTM), isocarboxacida (MARPLANTM), mirtazapina (REMERONTM), nortriptilina (PAMELORTM), paroxetina (PAXILTM), fenelcina (NARDILTM), protriptilina (VIVACTILTM); refazodona (SERZONETM), selegilina (ALZENETM, CARBEX, DEPRENYLTM y ELDEPRYLTM), sertralina (ZOLOFTTM), tranilcipromina (PARNATETM), trazadona (DESYRELTM), trimipramina (SURMONTILTM) y venlafaxina (EFFEXORTM).

Los diversos compuestos indicados anteriormente con un nombre comercial se encuentran generalmente disponibles comercialmente. Los expertos en la técnica farmacéutica pueden preparar u obtener fácilmente los compuestos restantes. Por ejemplo, un experto en la materia puede sintetizar fácilmente la dapoxetina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, así como los metabolitos o los estereoisómeros ópticamente puros o sales de la misma, para la utilización en los compuestos y procedimientos de la invención, siguiendo las enseñanzas de la patente US nº 5.135.947. Ver también W.J. Wheeler *et al.*, "A Chiral Synthesis of Dapoxetine Hydrochloride, a Serotonin Re-uptake Inhibitor, and its ¹⁴C Isotopomer", *J. Labeled Compounds Radiopharmaceuticals* 31(4):305-315 (1992).

Las expresiones "composición o composiciones", "agente o agentes activos" y "compuesto o compuestos" tal como se utilizan en la presente memoria comprenden cada una de ellas lo siguiente: (a) una composición o composiciones para incrementar el efecto de las monoaminas; (b) una composición o composiciones para incrementar la serotonina en el mamífero; (c) una composición o composiciones que inhiben o bloquean la recaptación de serotonina en las

terminaciones nerviosas en el mamífero; y (d) un inhibidor o inhibidores selectivos de recaptación de serotonina; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Las expresiones "composición o composiciones", "agente o agentes activos" y "compuesto o compuestos" también incluyen cualquier isómero ópticamente puro o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, así como cualquier metabolito activo, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, del compuesto o compuestos anteriormente indicados.

Los agentes terapéuticos adicionales adecuados **son los** eicosanoides, tales como alprostadil e inhibidores de fosfodiesterasa, tales como citrato de sildenafil (VIAGRA®) e IC 351.

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a las sales de los compuestos dados a conocer en la presente memoria que resultan sustancialmente no tóxicos para los organismos vivos. Entre las sales farmacéuticamente aceptables típicas se incluyen aquellas sales preparadas mediante reacción de los compuestos de la presente invención con un ácido orgánico o mineral farmacéuticamente aceptable. Estas sales se conocen como sales de adición de ácido. Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen los compuestos que han sido formulados para presentar una T_{max} inferior a aproximadamente 4 horas.

Los ácidos utilizados con frecuencia para formar sales de adición de ácido son ácidos inorgánicos, tales como ácido hidrocórico, ácido hidrobromico, ácido hidroyódico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico y similares, y ácidos orgánicos, tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido p-bromofenilsulfónico, ácido carbónico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético y similares. Entre los ejemplos de dichas sales farmacéuticamente aceptables se encuentran el sulfato, piro-sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfito, fosfato, monohidrogenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, bromuro, yoduro, acetato, propionato, decanoato, caprilato, acrilato, formato, hidrocloreuro, dihidrocloreuro, isobutirato, caproato, heptanoato, propiolato, oxalato, malonato, succinato, suberato, sebacato, fumarato, maleato, butín-1,4-dioato, hexín-1,6-dioato, benzoato, clorobenzoato, metilbenzoato, hidroxibenzoato, metoxibenzoato, ftalato, xilenosulfonato, fenilacetato, fenilpropionato, fenilbutirato, citrato, lactato, α -hidroxibutirato, glicolato, tartrato, metanosulfonato, propanosulfonato, naftaleno-1-sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, mandelato y similares. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables preferentes son aquellas formadas con ácidos minerales, tales como ácido hidrocórico y ácido hidrobromico, y aquellas formadas con ácidos orgánicos, tales como ácido maleico y ácido metanosulfónico.

Debe apreciarse que no resulta crítico el contraíón particular que forma una parte de cualquier sal de la presente invención habitualmente, con la condición de que la sal en global sea farmacológicamente aceptable y el contraíón no contribuya con cualidades no deseada a la sal en global. Se entiende además que las sales indicadas anteriormente pueden formar hidratos o pueden existir en una forma sustancialmente anhidra.

Los compuestos farmacéuticos utilizados en la presente invención, que son estériles en caso apropiado, incluyen cualquiera de los compuestos anteriormente indicados, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, como el ingrediente activo. Los compuestos pueden contener también un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente, otros ingredientes terapéuticos.

Los compuestos para la utilización en la presente invención pueden incluir excipientes o portadores adecuados, tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, ligantes, agentes desintegrantes y similares. Entre los ejemplos de dichos excipientes se incluyen agua, solución salina, solución de Ringer, solución de dextrosa, solución de Hank y otras soluciones acuosas salinas fisiológicamente equilibradas. También pueden utilizarse vehículos no acuosos, tales como los aceites fijados, aceite de sésamo, oleato de etilo o los triglicéridos. Entre otras formulaciones útiles se incluyen las suspensiones que contienen agentes potenciadores de la viscosidad, tales como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Los excipientes también pueden contener cantidades menores de aditivos, tales como sustancias que potencian la isotonicidad y la estabilidad química. Entre los ejemplos de tampones se incluyen el tampón fosfato, el tampón bicarbonato y el tampón Tris, mientras que entre los ejemplos de conservantes se incluyen timerosal, o-cresol, formalina y alcohol bencílico. Las formulaciones estándares pueden ser inyectables líquidos o sólidos que pueden introducirse en un líquido adecuado en forma de una suspensión o solución para la inyección. De esta manera, en una formulación no líquida el excipiente puede comprender dextrosa, albúmina de suero humano, conservantes, etc., a los que puede añadirse agua o solución salina estériles previamente a la administración.

Entre las formas de dosificación se incluyen los comprimidos, pastillas, dispersiones, suspensiones, soluciones, cápsulas, comprimidos oblongos, sellos, parches, cápsulas de gel, jarabes, elixires, geles, polvos, magmas, pastillas para chupar, pomadas, cremas, pastas, tiritas, lociones, discos, supositorios, pulverizadores nasales u orales, aerosoles y similares.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de dosificación oral más ventajosa, en cuyo caso se utilizan portadores farmacéuticos sólidos. Si se desea, los comprimidos pueden recubrirse mediante técnicas acuosas o no acuosas estándares.

Además de las formas de dosificación comunes indicadas anteriormente, los compuestos de la presente invención también pueden administrarse para facilitar la administración según necesidad mediante medios de liberación controlada o dispositivos de administración bien conocidos para los expertos en la materia, tales como los descritos en las patentes US nº 3.845.770, nº 3.916.899, nº 3.536.809, nº 3.598.123, nº 4.008.719, nº 5.674.533, nº 5.059.595, nº 5.591.767, nº 5.120.548, nº 5.073.543, nº 5.639.476, nº 5.354.556 y nº 5.733.566.

Dichas composiciones farmacéuticas pueden utilizarse para proporcionar la liberación lenta o controlada de uno o más ingredientes activos en las mismas utilizando, por ejemplo, hidroxipropilmetil celulosa, otras matrices de polímero, geles, membranas permeables, sistemas osmóticos, recubrimientos multicapa, micropartículas, liposomas, microesferas o similares, o una combinación de los mismos con el fin de proporcionar el perfil de liberación deseado en proporciones variables. Las formulaciones de liberación controlada adecuadas conocidas por los expertos en la materia, incluyen las indicadas en la presente memoria, pueden seleccionarse fácilmente para la utilización con los compuestos farmacéuticos y procedimientos de la invención. De esta manera, las formas de dosificación unitaria única para la administración oral, tales como comprimidos, cápsulas, cápsulas de gel, comprimidos oblongos y similares, que se encuentran adaptados para la liberación controlada se encuentran dentro del alcance de la presente invención. La expresión "formulación o formulaciones de liberación controlada" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a una formulación adaptada para proporcionar la liberación prolongada del ingrediente o ingredientes activos durante la necesidad de terapia. Por ejemplo, aunque en ningún caso limitando la invención, una formulación de liberación controlada según la invención puede liberar ingrediente o ingredientes activos a lo largo de un periodo de tiempo de 2 a 8 horas.

Todos los productos farmacéuticos de liberación controlada presentan el objetivo común de mejorar la terapia farmacológica en comparación con la conseguida mediante sus contrapartidas de liberación no controlada. Idealmente la utilización de una preparación de liberación controlada diseñada óptimamente en el tratamiento médico según la invención se caracteriza por la utilización de un mínimo de sustancia farmacológica para curar o controlar la condición durante la necesidad de terapia. Entre las ventajas de las formulaciones de liberación controlada según la invención se pueden incluir: 1) actividad del fármaco que se prolonga durante la duración de la necesidad de terapia; 2) reducción de la concentración pico en plasma del ingrediente o ingredientes activos; y 3) mejor cumplimiento por parte del paciente.

La mayoría de las formulaciones de liberación controlada se han diseñado para liberar inicialmente una cantidad de fármaco que produce rápidamente el efecto terapéutico deseado, y para liberar de manera gradual y continua las otras cantidades de fármaco con el fin de mantener este nivel de efecto terapéutico a lo largo de un periodo de tiempo suficiente para proporcionar la terapia según necesidad. Con el fin de mantener este nivel constante de fármaco en el cuerpo mientras necesite terapia, el fármaco debe liberarse desde la forma de dosificación a una tasa que sustituya la cantidad de fármaco que está siendo metabolizada y excretada por el cuerpo. El fármaco también debe liberarse a una tasa suficiente para facilitar la absorción en el flujo sanguíneo durante la necesidad de terapia.

La liberación controlada de un ingrediente activo puede estimularse con diversos inductores, por ejemplo pH, temperatura, enzimas, agua u otras condiciones fisiológicas o compuestos. La expresión "componente de liberación controlada" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a un compuesto o a compuestos, incluyendo pero sin limitarse a ellos, polímeros, matrices de polímero, geles, membranas permeables, liposomas, microesferas o similares, o una combinación de los mismos, que facilita la liberación controlada del ingrediente activo según necesidad para la terapia.

Además, se apreciará que los compuestos utilizados en la presente invención pueden administrarse como formas de dosificación farmacéutica de desintegración o disolución rápidas que un experto en la materia puede preparar fácilmente. Estas formulaciones resultan útiles, por ejemplo, para pacientes humanos con dificultades para tragar comprimidos o cápsulas convencionales, y también resultan útiles para la administración sublingual y bucal de los fármacos.

Las observaciones a partir de los análisis finales del estudio mencionado en la sección de ejemplo permiten predecir que un SSRI de inicio de acción no rápido formulado para proporcionar un inicio de acción rápido debe suponerse para proporcionar un beneficio sustancial sobre las formulaciones actuales de los SSRI de inicio de acción no rápido. Por lo tanto, se describe la administración de un SSRI de inicio de acción no rápido, tal como fluoxetina, paroxetina, o sertralina, en una formulación de liberación rápida.

Por ejemplo, las formas de dosificación desecadas por congelación o liofilizadas es conocido generalmente que se disuelven o desintegran rápidamente en la boca. Estas formas consisten en una matriz porosa de un material portador soluble en agua o dispersable en agua que se impregna con una dosis unitaria del compuesto activo. Estas formas de dosificación se preparan añadiendo en primer lugar el compuesto activo a una solución que comprende el material portador y un disolvente adecuado, típicamente agua. A continuación, la composición resultante se somete a un procedimiento de desecación por congelación en la que el disolvente sublima bajo un alto vacío.

Además, la patente US nº 4.866.046 publicada el 12 de septiembre de 1989 describe un comprimido de aspirina, por ejemplo, que se disuelve rápidamente en la cavidad oral, preferentemente sublingual, en 2 a 60 segundos. Este

comprimido proporciona una rápida absorción de la aspirina desde la saliva hasta el flujo sanguíneo. El comprimido sublingual se prepara mediante compresión, formando barras de una mezcla de almidón (10% de humedad), ácido acetilsalicílico, saborizante y edulcorante. A continuación las barras se muelen (tamaño de malla 14 a 16) y se comprimen nuevamente para formar comprimidos. También puede utilizarse un aminoácido con la aspirina por sus efectos de solubilización y de neutralización del sabor.

La patente US nº 5.082.667 publicada el 21 de enero de 1992 discute una dosis de triturado de comprimido que se disuelve rápidamente en la cavidad bucal. La forma incluye una red porosa de cementación de un carbohidrato soluble en agua pero insoluble en etanol, que contiene partículas discretas del compuesto activo que se han recubierto con un recubrimiento de triglicérido. Las partículas discretas se preparan suspendiendo el ingrediente activo en triglicérido fundido. Las partículas discretas se mezclan con el carbohidrato y un ligante líquido provisional para formar una masa húmeda. A continuación se conforma la masa en un comprimido y se seca para formar el triturado de comprimido. Este procedimiento de triturado de comprimido se encuentra limitado, sin embargo, a compuestos activos que no son sensibles a la temperatura de fundido del triglicérido.

Las composiciones farmacéuticas para la utilización en la presente invención pueden prepararse mediante cualquiera de los procedimientos farmacéuticos, aunque todos los procedimientos incluyen la etapa de asociar el ingrediente activo con el portador que consta de uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando de manera uniforme y estrecha el ingrediente activo con portadores líquidos o sólidos o ambos finamente divididos, y después, si resulta necesario, conformando el producto en la presentación deseada.

Por ejemplo, puede prepararse un comprimido mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos pueden prepararse en una máquina adecuada mediante compresión del ingrediente activo en una forma de flujo libre, tal como polvos o gránulos, opcionalmente mezclado con un ligante, lubricante, diluyente inerte, agente surfactante o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse mediante moldeo, en una máquina adecuada, de una mezcla del compuesto en polvo humectado con un diluyente líquido inerte.

La administración de dichas composiciones en la presente invención puede llevarse a cabo concurrentemente o secuencialmente, por ejemplo puede administrarse un dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como combinación (una única dosis unitaria) o concurrentemente pero separadamente con uno o más agentes terapéuticos adicionales es decir un eicosanoide o un inhibidor de la fosfodiesterasa, tales como uno o más fármacos para la disfunción eréctil o la libido baja, para la prevención, tratamiento o control de la disfunción sexual. Los compuestos utilizados en la invención también pueden proporcionarse mediante la administración secuencial de uno de los compuestos comentados anteriormente y uno o más de los agentes terapéuticos adicionales adecuados para la prevención, tratamiento o control de una disfunción sexual en cualquier posible orden. Las composiciones administradas en cada uno de estos procedimientos pueden ser concurrentes, secuenciales, o cualquier combinación de concurrente y/o secuencial.

Las expresiones "según necesidad", "en un régimen de según necesidad", "prn" y "dosificación prn", tal como se utilizan en la presente memoria, se refieren a la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de dapoxetina según la invención en un intervalo temporal suficiente para proporcionar un perfil terapéutico mejorado, es decir, una terapia mejorada, en la prevención, tratamiento o control de la disfunción sexual, evitando las dosis de cebado, la administración crónica y/o la sobredosificación. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad de dapoxetina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma que proporciona un beneficio terapéutico en el tratamiento, prevención o control de una o más disfunciones sexuales o de los síntomas de una o más disfunciones sexuales. La expresión "disfunción sexual" tal como se utiliza en la presente memoria incluye, aunque sin limitarse a ellos, eyaculación precoz, eyaculación retrasada (hombre), orgasmo inhibido (mujer), deseo sexual bajo, aversión sexual, dispareunia y vaginismo. En particular, disfunción sexual se refiere a la eyaculación precoz. La expresión "eyaculación precoz" tal como se utiliza en la presente memoria se refiere a una latencia de eyaculación intravaginal inferior a 2 minutos producida en más del 50% de los coitos durante por lo menos los 6 meses anteriores. La expresión también se utiliza de acuerdo con DSM IV para referirse a: (1) eyaculación persistente o recurrente con mínima estimulación sexual antes, durante o poco después de la penetración y antes de que la persona lo desee, corregida para factores que afectan a la duración de la etapa de excitación, tales como la edad, la novedad de la pareja sexual o de la situación, y la frecuencia reciente de actividad sexual; (2) el trastorno provoca un sufrimiento psicológico marcado o dificultades interpersonales; y (3) la eyaculación precoz no se debe exclusivamente a los efectos directos de una sustancia (por ejemplo a la retirada de opiáceos).

La presente invención implica la dosificación prn de dapoxetina, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, previamente a la actividad sexual. Un procedimiento preferente incluye la dosificación prn de dapoxetina entre inmediatamente antes y aproximadamente 12 horas antes de la actividad sexual. Un procedimiento más preferido incluye la dosificación prn entre inmediatamente antes y aproximadamente 10 horas antes de la actividad sexual. Un procedimiento más preferente incluye la dosificación prn entre inmediatamente antes y aproximadamente 8 horas antes de la actividad sexual. Un procedimiento más especialmente preferente incluye la dosificación prn entre inmediatamente antes y aproximadamente 4 horas antes de la actividad sexual.

Resultará evidente para los expertos en la materia un intervalo de tiempo adecuado para los fines de dosificación tal como se han comentado en la presente memoria, que pueden depender de otras composiciones terapéuticas administradas al paciente. A título de ejemplo no limitativo, un intervalo de tiempo adecuado puede ser de entre aproximadamente 1 a 4 horas previamente a la necesidad de terapia, pero no más de una vez al día.

La cantidad de una dosis de dapoxetina, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la dosificación prn es una cantidad adecuada para el control de un trastorno o condición. La cantidad variará con la severidad de la condición a tratar y de la vía de administración. La dosis y la frecuencia de dosis también variará según edad, peso corporal y respuesta del paciente individual. Un experto en la materia podrá determinar fácilmente un intervalo de dosis adecuado. En general, la dosis total para la dapoxetina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, para las condiciones descritas en la presente memoria, se encuentra comprendida entre aproximadamente 0,001 mg y aproximadamente 350 mg, preferentemente entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 200 mg, más preferentemente entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 120 mg, y especialmente preferente entre aproximadamente 1 mg y aproximadamente 80 mg, administrado en dosis únicas o divididas según necesidad. Estas dosis preferentemente se encuentran adaptadas para la autoadministración por el paciente según necesidad.

Se recomienda adicionalmente que los pacientes de más de 65 años de edad, y aquellos con insuficiencia renal o hepática reciban inicialmente dosis bajas y que después éstas se titulen basándose en la respuesta o respuestas individuales o el nivel o niveles en sangre. Puede resultar necesario utilizar dosis fuera de estos intervalos en algunos casos, como resultará evidente a los expertos en la materia. Además, se indica que el médico clínico o médico responsable conocerá cómo y cuándo ajustar, interrumpir o terminar la terapia en correspondencia con la respuesta individual del paciente.

La eficacia de una dosificación prn utilizada en la presente invención puede someterse a ensayo de una diversidad de maneras. Por ejemplo, un experto en la materia podría comparar las respuestas con o sin administración de una dosis prn de dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (dentro de un marco temporal compatible con la farmacocinética de la dapoxetina). Entre las respuestas adecuadas a comparar se incluyen, por ejemplo, la latencia desde el inicio de la actividad sexual hasta el momento de la eyaculación determinada con un cronómetro, el número de empujes pélvicos asociados con el coito, el número de ocasiones en que se produce la eyaculación previamente a la penetración, o la utilización de una pregunta o serie de preguntas planteadas a los pacientes.

La eficacia de un procedimiento de dosificación prn de dapoxetina, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede determinarse por ejemplo de la manera siguiente. Puede llevarse a cabo un ensayo *in vivo* con sujetos humanos a través de un estudio de seguridad y eficacia de doble ciego aleatorizado y controlado con placebo en 2 a 15 sitios. Con el fin de garantizar 128 sujetos evaluables, pueden asignarse aleatoriamente 168 sujetos a uno de cuatro tratamientos: placebo, 20 mg o 40 mg de dapoxetina. El estudio puede incluir una vista de cribado, un periodo introductorio de 4 semanas o menos en el que se intenta el coito por lo menos 4 veces, y un periodo de tratamiento de 4 semanas o menos en el que se intenta el coito por lo menos 4 veces. Los sujetos deben ser hombres sanos de por lo menos 18 años de edad con un diagnóstico de eyaculación precoz.

Deben proporcionarse a los sujetos las instrucciones de que tomen medicación (una dosis son 2 comprimidos de placebo, de 10 mg o de 20 mg de dapoxetina) dentro de las 1 a 3 horas de actividad sexual prevista. La medicación de estudio no se toma más de 1 vez al día. Los sujetos pueden estratificarse en el momento de inclusión en el estudio en una proporción de 1:1:1 de placebo y 2 dosis de dapoxetina. La eficacia de la dapoxetina, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede evaluarse comparando las latencias eyaculatorias registradas con un cronómetro por la pareja y anotarlas en un registro de sucesos.

El beneficio percibido por el paciente del procedimiento de dosificación prn de dapoxetina, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede determinarse, por ejemplo, mediante una pregunta de satisfacción global, tal como:

"¿Cómo completaría la frase siguiente?":

la nueva medicación que he recibido en la visita anterior hizo que mi problema de eyaculación precoz:

- mejorase mucho
- mejorase
- mejorase ligeramente
- no mejorase
- empeorase ligeramente
- empeorase
- empeorase mucho

Además, el beneficio percibido por el paciente del procedimiento de dosificación prn de dapoxetina, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede determinarse, por ejemplo, mediante la administración de un instrumento psicométrico de calidad de vida, tal como un cuestionario sobre eyaculación precoz (PEQ).

- 5 Los sujetos deben ser hombres sanos de por lo menos 18 años de edad con un diagnóstico de eyaculación precoz según la definición de DSM IV. Los sujetos que cumplan los criterios de selección pueden proporcionar un historial médico y someterse a exámenes psicosexuales y físicos en el momento del cribado. La eficacia de la dapoxetina, o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, puede evaluarse comparando las latencias eyaculatorias registradas con un cronómetro por la pareja y anotarlas en un registro de sucesos. La seguridad puede evaluarse mediante análisis clínicos de laboratorio, signos vitales e informes de experiencias negativas recogidas durante todo el estudio. Puede llevarse a cabo un examen físico, incluyendo rayos X del pecho y ECG, en la última visita.

Cada sujeto debería cumplir los siguientes criterios: eyaculación precoz según se define en DSM IV o latencia de eyaculación intravaginal superior a 2 minutos que se produjo en más del 50% de los coitos en por lo menos los 6 meses anteriores, según anotaciones de tanto el sujeto como la pareja/esposa. Los criterios de eyaculación precoz deben ser los siguientes: (1) eyaculación persistente o recurrente con mínima estimulación sexual antes, durante, o poco después de la penetración y antes de que lo desee la persona. El médico debe tener en cuenta factores que afectan a la duración de la etapa de excitación, tales como la edad, la novedad de la pareja sexual o de la situación y la frecuencia reciente de actividad sexual; (2) el trastorno provoca un malestar psicológico marcado o dificultades interpersonales; y (3) la eyaculación precoz no se debe exclusivamente a los efectos directos de una sustancia (por ejemplo la retirada de opiáceos). Los sujetos en el estudio deben ser varones heterosexuales, de por lo menos 18 años de edad en una relación sexual estable monógama durante por lo menos 6 meses. El sujeto y su pareja/esposa deben estar ambos de acuerdo en intentar por lo menos 4 coitos vaginales entre la visita 1 y la visita 2 (espaciadas no más de 4 semanas) y 4 coitos vaginales entre la visita 2 y la visita 3, entre la visita 3 y la visita 4 y entre la visita 4 y la visita 5 (ninguna de las cuales puede estar espaciada más de 4 semanas). El sujeto y su pareja deben ser capaces de entender y cumplir el protocolo y ambos habrán entendido y firmado el documento de consentimiento informado. Si la pareja/esposa es potencialmente fértil (es decir, no postmenopáusica ni quirúrgicamente estéril) y el sujeto no es estéril, el sujeto y/o la pareja deben utilizar una forma aceptable de control anticonceptivo (condón, anticonceptivo oral). El sujeto y su pareja deben acordar la utilización de la misma forma de control anticonceptivo durante todo el estudio. Los sujetos que cumplan cualquiera de los criterios siguientes deben excluirse del estudio: cualquier anomalía clínicamente significativa, historia o presencia de enfermedad cardíaca o vascular, hipertensión, enfermedades hepáticas, renales, pulmonares, neurológicas o endocrinológicas, ECG significativamente anormal durante el cribado, historial de abuso de alcohol/drogas en los 6 meses anteriores; consumo medio de más de 2 bebidas al día, presencia de trastornos psiquiátricos mayores (por ejemplo esquizofrenia, depresión), disfunción eréctil concurrente, uretritis, prostatitis crónica, cirugía pélvica o traumatismo/lesión de la médula espinal, positivo para el antígeno de superficie de la hepatitis B (HB sAg), resultados positivos en el ensayo del virus HCV o del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), hipersensibilidad conocida a la dapoxetina o a otros SSRI, ha recibido cualquier fármaco de investigación en los 30 días anteriores, no está dispuesto o es incapaz de colaborar completamente con el investigador, toma fármacos antihipertensivos, guanetidina o reserpina, o presenta evidencia de cualquier condición que podría interferir con la eyaculación precoz, tal como los sujetos sometidos a cualquiera de las medicaciones dentro del periodo de lavado mencionado que se indican a continuación en la Tabla 1.

TABLA 1. Medicaciones

Medicación/tratamiento	Periodo de lavado
Preparaciones de libre disposición para tos/resfriado	7 días
Antiepilépticos (por ejemplo fenitoína)	30 días
Antiespasmódicos (por ejemplo, prociclidina)	30 días
Barbitúricos (por ejemplo fenobarbital)	30 días
Cimetidina	30 días
Otros fármacos de investigación	30 días
Medicaciones o tratamientos de dieta de prescripción o de libre disposición	30 días
Antihistamínicos sedantes	30 días
Compuestos similares a la warfarina (por ejemplo coumadina)	30 días
Litio	30 días
Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina [SSRI] (por ejemplo ZOLOFT, PAXIL, PROZAC)	30 días
Antidepresivos tricíclicos (por ejemplo coxefén, nortriptilina, amitriptilina)	30 días
Inhibidores de la monoaminooxidasa [MAOIs] (nardil, parnate, etc.)	30 días
Antihipertensivos: α -bloqueantes; clonidina; α -metil DOPA o β -bloqueantes	30 días

Los sujetos pueden estratificarse en el momento del alistamiento en una proporción 1:1:1 de placebo y 2 dosis de dapoxetina. Tanto el investigador como el sujeto deben desconocer las asignaciones del fármaco de estudio.

Entre las evaluaciones de signos vitales se incluyen la presión sanguínea, frecuencia cardíaca, respiración y temperatura corporal y éstas pueden determinarse durante el cribado y en las visitas 2, 3, 4 y 5. Las mediciones de presión sanguínea y de frecuencia cardíaca pueden obtenerse con el sujeto en posición decúbito y sentado. La temperatura corporal oral (grados Fahrenheit) puede medirse como parte de cada conjunto de mediciones de signos vitales especificado anteriormente. El análisis de laboratorio de los ensayos estándares puede llevarse a cabo en el cribado y en las visitas 2, 3, 4 y 5. Los pacientes pueden recibir registros de sucesos y cronómetros en la visita 1 con el fin de anotar el momento en que se toma la medicación de estudio, cuando se intenta el coito, y la latencia eyaculatoria, definida como el tiempo desde la penetración hasta la eyaculación. El paciente y la pareja pueden identificar cada suceso con sus iniciales en el registro de sucesos. Los cuestionarios deben utilizarse en las visitas 1, 2, 3, 4 y 5 en el sitio de investigación.

Los sujetos pueden recibir 6 dosis del fármaco de estudio (es decir, 12 cápsulas) en la visita 2. Los sujetos deben autoadministrarse la medicación de estudio dentro de las 1 a 3 horas de la actividad sexual prevista. El fármaco de estudio no debe administrarse más de una vez al día. El sujeto puede anotar la dosificación en su registro de sucesos. La información de dosificación en el registro de sucesos del sujeto puede compararse con la cantidad de fármaco dejada en la visita 3.

A los sujetos no se les puede administrar ninguna de las medicaciones indicadas en la tabla en la sección de criterios de exclusión dentro del periodo de lavado especificado. Los sujetos no deben tomar nuevas medicaciones (es decir, medicaciones iniciadas dentro de los 30 días anteriores al inicio del estudio o en algún momento durante el estudio) o dejar de tomar ninguna medicación durante el curso del estudio. La utilización de todas las medicaciones (de libre disposición, de prescripción y herbales) pueden registrarse en la página de medicación concomitante del formulario de informe de caso.

Pueden llevarse a cabo comparaciones entre los valores absolutos para los grupos tratados con placebo frente a cada uno de los tratados con dapoxetina.

Puede requerirse de los sujetos que intenten el coito en por lo menos 4 ocasiones a lo largo de un periodo de tiempo máximo de 4 semanas durante el periodo introductorio. Tras 4 intentos de coito, los sujetos deben volver para la visita 2. Los registros de sucesos deben recogerse, registrarse la satisfacción global de sujeto/pareja, y administrar el cuestionario de calidad de vida. El sujeto debe asignarse aleatoriamente a uno de 18 regímenes de dosificación de placebo o de dapoxetina (20 ó 40 mg prn). Tras 4 a 6 intentos de coito a lo largo de un periodo de tiempo máximo de 4 semanas, el sujeto debe volver para la visita 3. Deben recogerse los registros de sucesos, registrarse la satisfacción global de sujeto/pareja y administrarse el cuestionario de calidad de vida. A continuación, debe distribuirse la siguiente dosis de placebo o de dapoxetina. Tras 4 a 6 intentos de coito a lo largo de un periodo máximo de 4 semanas, el sujeto debe volver para la visita 4. Este patrón puede repetirse hasta que el paciente ha recibido placebo y ambas dosis de dapoxetina.

Las medidas de "latencia eyaculatoria" y de "número de empujes previos a la eyaculación" debe registrarse como la media de 4 a 6 sucesos anotados en el registro de sucesos para el periodo de tratamiento. Los sujetos que eyaculaban previamente a la penetración deben anotar un cero para "latencia eyaculatoria" y "número de empujes previos a la eyaculación". Las "medidas para las puntuaciones de satisfacción de sujeto y pareja (impresión global)" y el "cuestionario de calidad de vida eyaculatoria (o sexual) de sujeto y pareja" para cada periodo de tratamiento debe basarse en la puntuación recogida en la visita inmediatamente posterior a cada periodo de tratamiento.

Pueden prepararse cápsulas o comprimidos que contengan placebo, 10 mg o 20 mg de dapoxetina. Cada sujeto debe tomar dos cápsulas o dos comprimidos 1 a 3 horas antes de la actividad sexual prevista. Se indican otras formulaciones orales adecuadas para la presente invención en las Tablas 2, 3, 4, 5, 6 y 7.

TABLA 2. Formulación oral

Componente	cápsula de 5 mg	cápsula de 10 mg	cápsula de 20 mg
Dapoxetina	5,0	10,0	20,0
Celulosa microcristalina	90,0	90,0	90,0
Almidón pregelatinizado	100,3	97,8	82,8
Croscarmelosa	7,0	7,0	7,0
Estearato de magnesio	0,2	0,2	0,2

El ingrediente activo (dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) puede tamizarse y mezclarse uniformemente con los excipientes indicados. La mezcla puede rellenarse en cápsulas de dos piezas de gelatina dura de tamaño adecuado utilizando maquinaria adecuada y procedimientos bien conocidos de la técnica. Ver Remington's Pharmaceutical Sciences, ediciones 16ª o 18ª, incorporadas cada una en la presente memoria en su

totalidad como referencia. Pueden prepararse otras dosis alternando el peso de relleno y, si resulta necesario, modificando el tamaño de cápsula a conveniencia.

TABLA 3. Formas de dosificación unitaria de comprimido

Componente	comprimido de 2,5 mg	comprimido de 5,0 mg	comprimido de 20 mg
Dapoxetina	2,5	5,0	20,0
Celulosa microcristalina	90,0	90,0	90,0
Almidón pregelatinizado	100,3	97,8	82,8
Croscarmelosa	7,0	7,0	7,0
Estearato de magnesio	0,2	0,2	0,2

El ingrediente activo (dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) puede tamizarse a través de un tamiz adecuado y mezclarse con los excipientes hasta formar una mezcla uniforme. La mezcla seca puede tamizarse y mezclarse con el estearato de magnesio. La mezcla de polvos resultante seguidamente puede comprimirse para formar comprimidos de la forma y tamaño deseados. Pueden prepararse comprimidos de otras concentraciones alterando la proporción de ingrediente activo a excipiente o excipientes o modificando el peso del comprimido.

TABLA 4. Comprimidos

Fórmula	Cantidad por comprimido (en mg)		
	A	B	C
Ingrediente activo:	5,0	10,0	25,0
Dapoxetina			
Lactosa BP	62,0	107,0	137,0
Almidón BP	20,0	20,0	25,0
Celulosa microcristalina	10,0	10,0	10,0
Aceite vegetal hidrogenado	1,5	1,5	1,5
Polivinilpirrolidona	1,5	1,5	1,5
Peso de la compresión	100,0	150,0	200,0

El ingrediente activo (dapoxetina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) puede tamizarse a través de un tamiz adecuado y mezclarse con la lactosa hasta formar una mezcla uniforme. Se añaden volúmenes adecuados de agua y los polvos se granulan. Tras el secado, los gránulos se tamizan y se mezclan con los excipientes restantes. Los gránulos restantes seguidamente se comprimen para formar comprimidos de la forma deseada. Pueden prepararse comprimidos de otras concentraciones alterando la proporción de ingrediente activo a excipiente o excipientes o el peso del comprimido.

TABLA 5. Comprimidos

Fórmula	Cantidad por comprimido (en mg)		
	A	B	C
Ingrediente activo:	5,0	10,0	25,0
Dapoxetina			
Lactosa BP	48,5	93,5	83,5
Almidón BP	30,0	30,0	60,0
Almidón de maíz pregelatinizado BP	15,0	15,0	15,0
Estearato de magnesio BP	1,5	1,5	1,5
Peso de la compresión	100,0	150,0	540,0

El ingrediente activo (dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) puede tamizarse a través de un tamiz adecuado y mezclarse con lactosa, almidón y almidón de maíz pregelatinizado hasta formar una mezcla uniforme. Se añaden volúmenes de agua y los polvos se granulan. Tras el secado, los gránulos se criban y se mezclan con los excipientes restantes. Los gránulos resultantes se comprimen a continuación para formar comprimidos de la forma deseada. Pueden prepararse comprimidos de otras concentraciones alterando la proporción de ingrediente activo a excipiente o excipientes o peso del comprimido.

TABLA 6. Comprimidos

Fórmula	Cantidad por comprimido (en mg)		
	A	B	C
Ingrediente activo:	5,0	10,0	25,0
(R)-(-)-N,N-dimetil-1-fenil-3-(1-naftaleniloxi)-propanamina			
Lactosa BP	48,5	43,5	78,5
Almidón BP	30,0	30,0	30,0
Almidón de maíz pregelatinizado BP	15,0	15,0	15,0
Estearato de magnesio BP	1,5	1,5	1,5
Peso del comprimido	100,0	100,0	100,0

El ingrediente activo, (R)-(-)-N,N-dimetil-1-fenil-3-(1-naftaleniloxi)-propanamina, puede tamizarse a través de un tamiz adecuado y mezclarse con lactosa, almidón y almidón de maíz pregelatinizado hasta formar una mezcla uniforme. Se añaden volúmenes adecuados de agua y los polvos se granulan. Tras el secado, los gránulos se criban y se mezclan con los excipientes restantes. Seguidamente los gránulos resultantes se comprimen formando comprimidos de la forma deseada. Pueden prepararse comprimidos de otras concentraciones alterando la proporción de ingrediente activo a excipiente o excipientes o el peso del comprimido.

TABLA 7. Composición de placebo, cápsulas de 10 mg de dapoxetina, de 20 mg de dapoxetina y de 30 mg de dapoxetina

Ingrediente	Placebo	cápsula de 10 mg	cápsula de 20 mg	cápsula de 30 mg
HCl de dapoxetina (mg)	NA	11,351	22,702	34,053
Almidón, pregelatinizado, NF (almidón 1500) (mg)	223,31	211,959	200,608	189,257
Dimeticona, NF (mg) (Líquido médico Dow Corning 360, 350 cs)	1,69	1,69	1,69	1,69
Peso total de relleno por cápsula (mg)	225	225	225	225

*Las cantidades de HCl de dapoxetina son equivalentes a las concentraciones correspondientes (10 mg, 20 mg y 30 mg) de la base libre, dapoxetina.

La Tabla 7 proporciona una formulación adicional para el placebo y las cápsulas de 10 mg, de 20 mg y de 30 mg de dapoxetina. El HCl de dapoxetina se mezcla con los excipientes indicados en la Tabla 7 bajo condiciones y utilizando técnicas bien conocidas para el experto en la materia. A continuación, la mezcla se rellena en cápsulas de gelatina dura de tamaño adecuado utilizando maquinaria adecuada y procedimientos bien conocidos de la técnica.

El investigador puede proporcionar a los sujetos 12 cápsulas del fármaco de estudio en cada visita, desde la visita 2 y hasta la visita 4. Las doce cápsulas deben ser suficientes para el objetivo de 4 intentos de coito (8 cápsulas) más 2 intentos planeados pero abortados (4 cápsulas "adicionales"). En cada visita, los sujetos deben devolver la medicación de estudio no utilizada en el periodo de tratamiento anterior y pueden recibir las siguientes 12 cápsulas (que contienen una dosis diferente de los periodos de estudio anteriores) de fármaco de estudio. Debe permitirse a los sujetos un máximo de una dosis (dos cápsulas) al día. Los sujetos deben registrar la administración del fármaco en su registro de sucesos. El investigador debe mantener un registro de dispensación y un registro de inventario de todos los productos de ensayo durante el estudio y debe comparar la cantidad de medicación de estudio devuelta durante las visitas con el registro de administración de fármaco en el registro de sucesos de los sujetos. Debe devolverse cualquier producto de ensayo no utilizado al patrocinador al final del estudio.

Tras el primer periodo de tratamiento, el paciente puede cruzarse a una dosis diferente de la medicina de estudio (placebo, 20 mg o 40 mg de dapoxetina). Tras el segundo periodo de tratamiento, el paciente puede cruzarse a la medicina de estudio final (placebo, 20 mg o 40 mg de dapoxetina).

Puede utilizarse cualquier vía adecuada de administración para proporcionar a un mamífero una dosis efectiva de dapoxetina según los procedimientos de la presente invención. Por ejemplo, pueden utilizarse las vías oral, rectal, parenteral, epicutánea, transdérmica, subcutánea, intramuscular, intranasal, sublingual, bucal, intradural, intraocular, intrarrespiratoria o inhalación nasal y formas similares de administración. La administración oral es generalmente preferida debido a la facilidad de administración, particularmente cuando se administra autoterapia al mamífero.

Tal como se utiliza en la presente memoria, las expresiones "fármaco de estudio" o "medicina de estudio" se refieren a la dosis de placebo, a la dosis de 20 mg de dapoxetina o a la dosis de 40 mg de dapoxetina.

Los resultados de un análisis interno de una evaluación aleatorizada, de doble ciego, de cruce a tres vías de dos dosis prn de dapoxetina (20 mg y 40 mg) en el tratamiento de la eyaculación precoz (en lo sucesivo en la presente memoria denominada "PE") se dan a conocer en las Tablas 8a y 8b. Se asignó cada paciente a recibir 4 a 6 administraciones de cada una de las 3 dosis de estudio, en un orden aleatorio, a lo largo de 3 periodos de no más de 4 semanas cada uno. El análisis interno de los datos se llevó a cabo tras completar el primer periodo de tratamiento.

El estudio comprendía 155 hombres, de edades comprendidas entre 19 y 60 años, que se presentaron con PE según la definición de DSM IV. Todos los pacientes se encontraban en una relación sexual monógama estable por lo menos 6 meses de duración e informaban de un historial de latencia eyaculatoria intravaginal (en lo sucesivo en la presente memoria denominada "EL") inferior a 2 minutos en más de la mitad de sus experiencias de coito. Los criterios de exclusión del estudio eran un historial de enfermedad cardiovascular o de trastorno psiquiátrico significativos, hipertensión no controlada, disfunción eréctil y abuso de sustancias.

Durante el periodo introductorio (un máximo de 4 semanas), se pidió a los pacientes que anotasen la latencia eyaculatoria un mínimo de 4 veces. La latencia se define como el periodo de tiempo, medido por la pareja del paciente con un cronómetro, desde la penetración vaginal hasta la eyaculación. Al completar el periodo introductorio, los pacientes se asignaron aleatoriamente al tratamiento con 20 mg o con 40 mg de dapoxetina o con un placebo. La medicación de estudio debía ingerirse 1 a 3 horas antes de un coito previsto. El tiempo en el que se tomó el fármaco de estudio y el momento del coito se anotaron en un registro de sucesos. Los pacientes recibieron instrucciones de intentar el coito por lo menos 4 veces a lo largo del periodo de tratamiento de 4 semanas y se les proporcionó un suministro suficiente de medicación para completar 6 intentos de coito. El resultado de cada intento (éxito en la penetración y EL) se anotaron en el registro de sucesos identificando el paciente y su pareja por las iniciales. Los pacientes volvieron a la clínica de estudio para una visita de seguimiento tras completar 4 a 6 intentos de coito. En las visitas 4, 5 y 6, se pidió a los pacientes que respondiesen a un cuestionario de satisfacción global y que completasen el PEQ.

De los 155 pacientes aleatorizados, 145 completaron el periodo de tratamiento. 54 pacientes fueron asignados al grupo de placebo, mientras que 56 y 45 recibieron 20 mg y 40 mg de dapoxetina, respectivamente. Aunque los pacientes fueron asignados aleatoriamente a las secuencias de tratamiento en bloques de 6, el desequilibrio en el número de pacientes aleatorizados a cada grupo se debió a la distribución aleatoria de la asignación de 40 mg a asignaciones posteriores dentro de los bloques. La población de análisis por intención-de-tratar comprendía 143 pacientes, cada uno de los cuales presentaba datos de línea base y de seguimiento para el análisis. El análisis de EL se llevó a cabo sobre 138 pacientes que presentaban datos de latencia suficientes y por lo menos un suceso posterior a la medicación. El porcentaje de pacientes con datos suficientes para la inclusión en el análisis de EL fue inferior en el grupo de 40 mg que en los otros 2 grupos. Esta diferencia puede atribuirse a un tamaño más pequeño del grupo de 40 mg, de manera que cada paciente representa un porcentaje mayor del total, y no una función de la dosis administrada.

Los pacientes en los tres grupos intentaron el coito tras la ingestión del fármaco de estudio una media de 4,4 veces. La latencia eyaculatoria media en la línea base (la media de todos los EL anotados durante el periodo introductorio de 4 semanas) era 18 segundos más larga en el grupo con placebo que en cualquier de los grupos con dapoxetina. Un paciente evaluable para la EL era un paciente que presentaba un valor tanto para la línea base como para el seguimiento. Resulta notable que 22,5%, 16,0% y 13,5% de los pacientes evaluables para EL en los grupos con placebo, con 20 mg de dapoxetina y con 40 mg de dapoxetina respectivamente presentaban una EL de línea base media superior a 2 minutos, anotando algunos pacientes valores medios de hasta 7 minutos.

Las Tablas 8a y 8b proporcionan sumarios de la latencia eyaculatoria en minutos para la línea base y el seguimiento, respectivamente.

TABLA 8a. Línea base: 4-6 intentos de coito en el periodo introductorio

	Placebo	20 mg de dapoxetina	40 mg de dapoxetina	20 y 40 mg de dapoxetina
N	51 pacientes	50 pacientes	37 pacientes	87 pacientes
Media $\pm$ S.D. (minutos)	1,6 $\pm$ 1,09	1,3 $\pm$ 0,91	1,3 $\pm$ 1,24	1,3 $\pm$ 1,06
Intervalo (minutos)	0,2 - 5,6	0,1 - 4,2	0,0 - 7,0	0,0 - 7,0

TABLA 8b. Seguimiento: 4-6 intentos de coito en el periodo de tratamiento

	Placebo	20 mg de dapoxetina	40 mg de dapoxetina	20 y 40 mg de dapoxetina
N	51 pacientes	50 pacientes	37 pacientes	87 pacientes
Media $\pm$ S.D. (minutos)	2,0 $\pm$ 1,48	2,3 $\pm$ 2,26	2,3 $\pm$ 2,19	2,3 $\pm$ 2,22
Media de LS (minutos)	1,74	2,41	2,52	NA
Intervalo (minutos)	0,2 - 7,6	0,1 - 11,4	0,0 - 9,8	0,0 - 11,4
Valor de p frente al placebo	NA	0,0340	0,0228	0,0103

*NA significa "no aplicable".

**LS significa "cuadrados mínimos" y representa el valor medio corregido para las diferencias entre la línea base y para el tamaño muestral.

Tal como se resume en la Tabla 8b anterior, la latencia eyaculatoria media para todos los sucesos de coito tras la ingestión de la dapoxetina se incrementó en un minuto para los grupos de tratamiento tanto con 20 mg como con 40 mg de dapoxetina, mientras que la EL se incrementó sólo 24 segundos en el grupo con placebo. Tras corregir los datos para el tamaño muestral y las diferencias en la línea base entre tratamientos, las medias de LS eran de 1,74 minutos para el placebo, 2,41 para el tratamiento con 20 mg de dapoxetina, y de 2,52 para el tratamiento con 40 mg de dapoxetina. El porcentaje de pacientes que consiguieron incrementos de por lo menos un minuto en la EL fue superior en los grupos con 20 mg (22%) y 40 mg (24%) de dapoxetina que en el grupo con placebo (14%).

Los resultados de un análisis final de una evaluación aleatorizada, de doble ciego, de cruce a tres vías de dos dosis de dapoxetina (20 mg y 40 mg) en el tratamiento de la eyaculación precoz se muestran en las tablas siguientes. Los análisis finales de los datos se llevaron a cabo tras completar la totalidad de los 3 periodos de tratamiento.

TABLA 9. Latencia eyaculatoria en minutos para todos los pacientes

	Placebo (media de LS)	20 mg de dapoxetina (media de LS)	40 mg de dapoxetina (media de LS)
Latencia eyaculatoria (minutos)	2,26	2,78	3,19
valor de p <i>versus</i> placebo para la latencia eyaculatoria		0,0470	0,0004
Cambio de latencia (minutos)	0,92	1,43	1,86
valor de p <i>versus</i> placebo para el cambio de latencia		0,0524	0,0004

TABLA 10a. Latencia eyaculatoria para pacientes con una línea base inferior a un minuto

	Placebo (media de LS)	20 mg de dapoxetina (media de LS)	40 mg de dapoxetina (media de LS)
Latencia eyaculatoria (minutos)	1,1	1,2	1,7
valor de p <i>versus</i> placebo para la latencia eyaculatoria			0,009
Cambio de latencia (minutos)	0,5	0,6	1,3
valor de p <i>versus</i> placebo para el cambio de latencia			0,008

TABLA 10b. Satisfacción global de los pacientes con una línea base inferior a un minuto

	Placebo	20 mg de dapoxetina	40 mg de dapoxetina	valor de p
Mejor/mucho mejor	4%	13%	24%	<0,001
$\geq$ ligeramente mejor	16%	38%	46%	<0,001

TABLA 11a. Latencia eyaculatoria para pacientes con una línea base inferior a 2 minutos

	Placebo (media de LS)	20 mg de dapoxetina (media de LS)	40 mg de dapoxetina (media de LS)
Latencia eyaculatoria (minutos)	1,7	2,4	2,5
valor de p <i>versus</i> placebo para la latencia eyaculatoria			0,003
Cambio de latencia (minutos)	0,8	1,4	1,5
valor de p <i>versus</i> placebo para el cambio de latencia			0,003

5 **TABLA 11b. Satisfacción global de pacientes con una línea base inferior a dos minutos**

	Placebo	20 mg de dapoxetina	40 mg de dapoxetina	valor de p
Mejor/mucho mejor	7%	23%	29%	<0,001
≥ ligeramente mejor	28%	50%	50%	<0,001

La Tabla 12 revela que la dapoxetina puede tratar efectiva e inesperadamente la eyaculación precoz desde la primera dosis administrada al paciente. De esta manera, no se requiere ningún periodo introductorio para tratar la eyaculación precoz con dapoxetina, permitiendo una dosificación PRN efectiva.

10

TABLA 12. Latencia eyaculatoria anotada tras la administración de una dosis única

	Placebo (media de LS)	20 mg de dapoxetina (media de LS)	40 mg de dapoxetina (media de LS)
Latencia eyaculatoria (minutos)	1,54 ± 0,24	2,37 ± 0,24	1,98 ± 0,27
valor de p <i>versus</i> placebo para la latencia eyaculatoria		0,015	0,219

15 *valor de p para las dosis de dapoxetina combinadas *versus* el placebo = 0,038**TABLA 13a. Latencia eyaculatoria para pacientes "severos"**

	Línea base	Placebo (media de LS)	20 mg de dapoxetina (media de LS)	40 mg de dapoxetina (media de LS)
Latencia eyaculatoria (minutos)	1,23	2,10	2,60	3,09
valor de p, placebo <i>versus</i> 40 mg				<0,0028
Cambio de latencia (minutos)		0,92	1,42	1,93
valor de p, placebo <i>versus</i> 40 mg				<0,0026

20

TABLA 13b. Satisfacción global de los pacientes "severos"

	Placebo	20 mg de dapoxetina	40 mg de dapoxetina	valor de p
Mejor/mucho mejor	7,3%	17,2%	25,5%	<0,0001
≥ ligeramente mejor	31,0%	48,5%	54,1%	<0,0001

TABLA 14a. Latencia eyaculatoria para pacientes "moderados"

	Línea base	Placebo (media de LS)	20 mg de dapoxetina (media de LS)	40 mg de dapoxetina (media de LS)
Latencia eyaculatoria (minutos)	1,68	2,10	2,64	2,93
valor de p, placebo <i>versus</i> 40 mg				<0,0405
Cambio de latencia (minutos)		0,45	0,94	1,27

TABLA 14a. (continuación)

	Línea base	Placebo (media de LS)	20 mg de dapoxetina (media de LS)	40 mg de dapoxetina (media de LS)
valor de p, placebo <i>versus</i> 40 mg				<0,0516

5

Tabla 14b. Satisfacción global de los pacientes "moderados"

	Placebo	20 mg de dapoxetina	40 mg de dapoxetina	valor de p
Mejor/mucho mejor	13,4%	34,4%	50%	<0,0076
≥ ligeramente mejor	30,1%	51,6%	66,7%	<0,0076

TABLA 15a. Latencia eyaculatoria para pacientes con una línea base ≥ dos minutos

10

	Línea base	Placebo (media de LS)	40 mg de dapoxetina (media de LS)
Latencia eyaculatoria (minutos)	3,19	5,24	6,59
valor de p, placebo <i>versus</i> 40 mg			0,18
Cambio de latencia (minutos)		2,12	3,43
valor de p, placebo <i>versus</i> 40 mg			0,19

Tabla 15b. Satisfacción global de pacientes con línea base ≥ dos minutos

	Placebo	40 mg de dapoxetina	valor de p
Mejor/mucho mejor	13%	39,1%	0,09
≥ Ligeramente mejor	43,4%	65,2%	0,09

15

TABLA 16a. Latencia eyaculatoria para pacientes con una línea base ≥ un minuto

	Línea base	Placebo (media de LS)	40 mg de dapoxetina (media de LS)
Latencia eyaculatoria (minutos)	1,90	3,16	4,24
	Línea base	Placebo (media de LS)	40 mg de dapoxetina (media de LS)
valor de p, placebo <i>versus</i> 40 mg			0,01
Cambio de latencia (minutos)		1,32	2,40
valor de p, placebo <i>versus</i> 40 mg			0,01

TABLA 16b. Satisfacción global de pacientes con una línea base ≥ un minuto

	Placebo	40 mg de dapoxetina	valor de p
Mejor/mucho mejor	11,7%	36,4%	<0,001
≥ Ligeramente mejor	40,6%	65,0%	<0,001

20

REIVINDICACIONES

1. Utilización de la dapoxetina o de una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o al control de la disfunción sexual en un mamífero en un régimen de según necesidad, y en la que el medicamento debe administrarse concurrentemente y/o secuencialmente con un compuesto terapéutico adicional seleccionado de entre un eicosanoide o un inhibidor de la fosfodiesterasa.
2. Utilización de un primer compuesto terapéutico seleccionado de entre un eicosanoide o un inhibidor de la fosfodiesterasa para la preparación de un medicamento destinado al tratamiento o al control de la disfunción sexual en un mamífero, en la que el medicamento debe administrarse concurrentemente y/o secuencialmente con dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y en un régimen según necesidad.
3. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que el compuesto terapéutico destinado al tratamiento o al control de la disfunción eréctil es un eicosanoide.
4. Utilización según la reivindicación 3, en la que el eicosanoide es el alprostadil.
5. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en la que el compuesto terapéutico es un inhibidor de la fosfodiesterasa.
6. Utilización según la reivindicación 5, en la que el inhibidor de la fosfodiesterasa es el citrato de sildenafil.
7. Utilización según la reivindicación 5, en la que el inhibidor de la fosfodiesterasa es el IC 351.
8. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el mamífero es un varón.
9. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la disfunción sexual se selecciona de entre el grupo constituido por eyaculación precoz, eyaculación retrasada, bajo deseo sexual, aversión sexual o inhibición del orgasmo.
10. Utilización según la reivindicación 9, en la que la disfunción sexual es la eyaculación precoz.
11. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable debe administrarse inmediatamente antes de, hasta aproximadamente 12 horas antes de una actividad sexual.
12. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable debe administrarse inmediatamente antes de, hasta aproximadamente 8 horas antes de una actividad sexual.
13. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable debe administrarse inmediatamente antes de, hasta aproximadamente 4 horas antes de una actividad sexual.
14. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable debe administrarse inmediatamente antes de, hasta aproximadamente 3 horas antes de una actividad sexual.
15. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable debe administrarse inmediatamente antes de una actividad sexual.
16. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la que la dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable se encuentra en una forma de dosificación adaptada para proporcionar desde aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 350 mg de la dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable por administración.
17. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la que la dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable se encuentra en una forma de dosificación adaptada para proporcionar desde aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 200 mg de la dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable por administración.
18. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la que la dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable se encuentra en una forma de dosificación adaptada para proporcionar desde aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 120 mg de la dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable por administración.
19. Utilización según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en la que la dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable se encuentra en una forma de dosificación para la administración oral.

20. Utilización según la reivindicación 19, en la que la dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable se encuentra en una forma de dosificación sólida oral.
- 5 21. Productos que contienen dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un compuesto terapéutico adicional seleccionado de entre un eicosanoide o un inhibidor de la fosfodiesterasa como una preparación combinada para la utilización concurrente y/o secuencial, y en un régimen de según necesidad, para su utilización en el tratamiento o el control de la disfunción sexual en un mamífero.
- 10 22. Compuesto dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su utilización en el tratamiento o el control de la disfunción sexual en un mamífero y la administración en un régimen de según necesidad concurrentemente y/o secuencialmente con un compuesto terapéutico adicional seleccionado de entre un eicosanoide o un inhibidor de la fosfodiesterasa.
- 15 23. Primer compuesto terapéutico seleccionado de entre un eicosanoide o un inhibidor de la fosfodiesterasa para su utilización en el tratamiento o el control de la disfunción sexual en un mamífero para la administración concurrentemente y/o secuencialmente con dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y en un régimen de según necesidad.
- 20 24. Productos o compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, en los que el compuesto terapéutico es un eicosanoide.
- 25 25. Productos o compuesto según la reivindicación 24, en los que el eicosanoide es el alprostadil.
26. Productos o compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, en los que el compuesto terapéutico es un inhibidor de la fosfodiesterasa.
27. Productos o compuesto según la reivindicación 26, en los que el inhibidor de la fosfodiesterasa es el citrato de sildenafil.
- 30 28. Productos o compuesto según la reivindicación 26, en los que el inhibidor de la fosfodiesterasa es el IC 351.
29. Productos o compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 28, en los que el mamífero es un varón.
- 35 30. Productos o compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 29, en los que la disfunción sexual es seleccionada de entre el grupo constituido por eyaculación precoz, eyaculación retrasada, bajo deseo sexual, aversión sexual o inhibición del orgasmo.
31. Productos o compuesto según la reivindicación 30, en los que la disfunción sexual es la eyaculación precoz.
- 40 32. Productos o compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 32, en los que la dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable debe administrarse inmediatamente antes de, hasta aproximadamente 12 horas antes de una actividad sexual.
- 45 33. Productos o compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 32, en los que la dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable debe administrarse inmediatamente antes de, hasta aproximadamente 8 horas antes de una actividad sexual.
- 50 34. Productos o compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 32, en los que la dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable debe administrarse inmediatamente antes de, hasta aproximadamente 4 horas antes de una actividad sexual.
- 55 35. Productos o compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 32, en los que la dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable debe administrarse inmediatamente antes de, hasta aproximadamente 3 horas antes de una actividad sexual.
- 60 36. Productos o compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 32, en los que la dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable debe administrarse inmediatamente antes de una actividad sexual.
- 60 37. Productos o compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 36, en los que la dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable se encuentra en una forma de dosificación adaptada para proporcionar desde aproximadamente 0,001 mg hasta aproximadamente 350 mg de la dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable por administración.
- 65 38. Productos o compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 36, en los que la dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable se encuentra en una forma de dosificación adaptada para proporcionar desde

aproximadamente 0,01 mg hasta aproximadamente 200 mg de la dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable por administración.

- 5 39. Productos o compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 36, en los que la dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable se encuentra en una forma de dosificación adaptada para proporcionar desde aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 120 mg de la dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable por administración.
- 10 40. Productos o compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 36, en los que la dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable se encuentra en una forma de dosificación para la administración oral.
41. Productos o compuesto según la reivindicación 40, en los que la dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable se encuentra en una forma de dosificación sólida oral.
- 15 42. Dapoxetina y un compuesto terapéutico adicional seleccionado de entre un eicosanoide o un inhibidor de la fosfodiesterasa para su utilización en el tratamiento o el control de la disfunción eréctil, y en un régimen de según necesidad.

FIG. 1

