



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 292 637**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/565 (2006.01)

A61K 31/57 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 15/12 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **01992297 .0**

(86) Fecha de presentación : **21.12.2001**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1359920**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **12.11.2003**

(54) Título: **Usos de formulaciones orales para el tratamiento de la disfunción sexual femenina.**

(30) Prioridad: **22.12.2000 US 257745 P**

(73) Titular/es: **Barr Laboratories, Inc.**
400 Chestnut Ridge Road
Woodcliff Lake, New Jersey 07677, US

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2008

(72) Inventor/es: **Leonard, Thomas, W. y**
Waldon, R., Forrest

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2008

(74) Agente: **Polo Flores, Carlos**

ES 2 292 637 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

Usos de formulaciones orales para el tratamiento de la disfunción sexual femenina.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere de forma General a formulaciones farmacéuticas para el tratamiento de la disfunción sexual femenina, junto con procedimientos de administración de los mismos.

10 Antecedentes de la invención

La disfunción sexual femenina es una compleja dolencia médica que implica la interacción de factores psicológicos, hormonales y fisiológicos. Las anomalías hormonales pueden tener un efecto adverso sobre la función sexual femenina como resultado de uno o más aspectos de la fisiología femenina. Por ejemplo, los niveles de estrógenos están 15 relacionados con aspectos de la sexualidad femenina que incluyen la salud fisiológica global de la vagina, la integridad del epitelio vaginal y la capacidad de la vagina de producir una lubricación suficiente. Las disminuciones sustanciales de los niveles de estrógenos circulantes se producen de forma natural durante la menopausia. La menopausia, que normalmente aparece durante la madurez, da como resultado un cese ovárico, y proporcionalmente al mismo hay un 20 acusado descenso en los niveles de estrógenos circulantes.

El cese ovárico también provoca anomalías en los niveles de andrógenos. La disminución en los niveles de andrógenos tiene un potencial impacto en varias áreas postmenopáusicas en mujeres. Un aspecto de los efectos de los andrógenos en las mujeres se refiere a la función sexual, incluyendo los efectos sobre el deseo, la sensibilidad a la estimulación, la capacidad de experimentar fantasías y la capacidad de alcanzar el orgasmo. Los niveles circulantes de andrógenos disminuyen normalmente varios años después del inicio del descenso de los niveles de estrógenos debido a la menopausia natural. En la menopausia quirúrgica, el descenso en los niveles circulantes de andrógenos imita al de los estrógenos y es abrupto. La combinación del tratamiento con estrógenos y andrógenos ha sido sugerida por Shifren y col., The New England Journal of Medicine, 343: 682-688 (2000). Shifren y col., proponen la administración transdérmica de testosterona en mujeres que tienen una función sexual deteriorada tras una 25 menopausia inducida quirúrgicamente. De forma similar, las patentes de EE.UU. n°s 6.117.446 y 6.284.263 de Place proponen una unidad de dosificación bucal que comprende progestina, un estrógeno, y opcionalmente un agente androgénico.

Otro aspecto de la disfunción sexual femenina son las alteraciones en la respuesta eréctil del clítoris. Dicha respuesta es una interacción entre el sistema nervioso autónomo, el sistema endocrino y el sistema circulatorio. Aunque el fallo en la respuesta eréctil (impotencia) se asocia más habitualmente con el hombre, también es un aspecto de la disfunción sexual femenina. Es necesario un aumento del flujo sanguíneo para una erección del clítoris junto con una congestión vaginal. La estimulación regular del flujo sanguíneo del clítoris y la vagina es necesaria para un tejido de la vagina y del clítoris sano y funcional. También hay pruebas de que el flujo sanguíneo está relacionado con alcanzar el 30 orgasmo en mujeres, aunque la relación no está tan clara como en los hombres. Se ha sugerido que puede usarse la adición de vasodilatadores para mejorar la respuesta sexual femenina. Por ejemplo, las patentes de EE.UU. n°s 5.565.466 de Gioco y col., 6.051.594 de Lowrey y 6.011.043 de Estok, sugieren el uso de fentolamina. Las patentes de EE.UU. n°s 5.891.915 a Wysor y col. y 6.046.240 de See, proponen la administración de prostaglandina E. Adicionalmente, otros patentes concedidas a Place y col., incluyendo la patente de EE.UU. n° 6.294.550 y la patente de EE.UU. n° 45 6.306.841, proporcionan procedimientos para tratar una disfunción sexual en un individuo femenino mediante la administración de un agente vasoactivo a la vagina, el área de la vulva o la uretra del individuo en tratamiento. La patente de EE.UU. n° 4.755.386 describe una composición bucal que contiene un estrógeno, un andrógeno y verapamilo, del que se sabe que es un compuesto vasodilatador.

50 El documento WO99/21562 desvela composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la disfunción sexual femenina que contienen un agente vasoactivo, por ejemplo, α -bloqueantes tales como fentolamina, un andrógeno y también un estrógeno.

Por lo tanto, sería deseable proporcionar procedimientos y formulaciones para el tratamiento de la disfunción sexual femenina que aborden los diversos factores psicológicos, hormonales y fisiológicos de dicha compleja dolencia médica.

Resumen de la invención

60 La presente invención proporciona el uso de un compuesto estrogénico, un compuesto androgénico y un compuesto vasodilatador para la fabricación de un medicamento oral para el tratamiento de la disfunción sexual femenina.

La invención también proporciona el uso de un compuesto estrogénico, un compuesto androgénico y un compuesto vasodilatador para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de la disfunción sexual femenina, en el que el compuesto estrogénico y el compuesto androgénico están combinados en un primer medicamento oral, y el compuesto vasodilatador se proporciona como un segundo medicamento. Preferiblemente, el compuesto vasodilatador se administra según la actividad requerida. En una forma de realización alternativa de la invención, la combinación del compuesto estrogénico y el compuesto androgénico se administra de forma crónica, y el compuesto vasodilatador se

ES 2 292 637 T3

administra de forma crónica. Alternativamente, la combinación del compuesto estrogénico y el compuesto androgénico, y el compuesto vasodilatador, se administra simultáneamente.

En otra forma de realización de la invención, la combinación del compuesto estrogénico y el compuesto androgénico, y el compuesto vasodilatador, se va a administrar en forma de comprimido.

En otra forma de realización más de la invención, la combinación del compuesto estrogénico y el compuesto androgénico se va a administrar de forma crónica, y el compuesto vasodilatador se va a administrar según la actividad requerida. Preferiblemente, el compuesto vasodilatador se va a administrar antes o durante la actividad sexual.

En una forma de realización de la invención, la combinación del compuesto estrogénico y el compuesto androgénico se va a administrar en forma de comprimido, y el compuesto vasodilatador se va a administrar en forma de comprimido. Alternativamente, la combinación del compuesto estrogénico y el compuesto androgénico se va a administrar en forma de comprimido, y el compuesto vasodilatador se va a administrar en forma tópica. Preferiblemente, la forma tópica se selecciona del grupo constituido por parches, geles y cremas. Preferiblemente, la forma tópica se aplica sobre la piel. Más preferiblemente, la forma tópica se aplica en la vagina.

Preferiblemente el compuesto estrogénico se selecciona del grupo constituido por estrona, 17 α -estradiol, 17 β -estradiol, equilina, 17 α -dihidroequilina, 17 β -dihidroequilina, equilenina, 17 α -dihidroequilenina, 17 β -dihidroequilenina, $\Delta^{8,9}$ -deshidroestrona, 17 α - $\Delta^{8,9}$ -deshidroestradiol, 17 β - $\Delta^{8,9}$ -deshidroestradiol, etinilestradiol, valerato de estradiol, 6-OH equilenina, 6-OH 17 α -dihidroequilenina, 6-OH 17 β -dihidroequilenina, y mezclas, conjugados y sales de los mismos.

Preferiblemente el compuesto androgénico se selecciona del grupo constituido por metiltestosterona, androsterona, acetato de androsterona, androstenediona, androstenediol, propionato de androsterona, benzoato de androsterona, androsteronediol, 3-acetato de androsteronediol, 17-acetato de androsteronediol, 3,17-diacetato de androsteronediol, 17-benzoato de androsteronediol, 3-acetato-17-benzoato de androsteronediol, androsteronediola, deshidroepiandrosterona, sulfato de deshidroepiandrosterona sódica, dromostanolona, propionato de dromostanolona, etilestrenol, fluoximesterona, dericida, fenpropionato de nandrolona, decanoato de nandrolona, furilpropionato de nandrolona, ciclohexanopropionato de nandrolona, benzoato de nandrolona, ciclohexanocarboxilato de nandrolona, oxandrolona, oximetolona, estanozolol, testosterona, 17 α -metil-19-nortestosterona, decanoato de testosterona, 4-dihidrotestosterona, 5 α -dihidrotestosterona, testolactona, ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y combinaciones de cualesquiera de los anteriores. En una forma de realización de la invención, el compuesto vasodilatador es un antagonista α -adrenérgico. Preferiblemente, el compuesto vasodilatador es mesilato de fentolamina o clorhidrato de fentolamina. Preferiblemente, el compuesto vasodilatador incluye adicionalmente apomorfina. Más preferiblemente, el medicamento comprende adicionalmente un compuesto de progestina, preferiblemente en el que el compuesto de progestina se selecciona del grupo constituido por desogestrel, didrogestrona, diacetato de etinodiol, medroxiprogeserona, levonorgestrel, acetato de medroxiprogeserona, caproato de hidroxiprogeserona, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, alilestrenol, 19-nortestosterona, linoestrenol, acetato de quingestanol, medrogestona, norgestrienona, dimetisterona, etisterona, acetato de ciproterona, acetato de clormadinona, acetato de megestrol, norgestimato, norgestrel, desogestrel, trimegestona, gestodeno, acetato de nomegestrol, nomegestrol progesterona, sulfato de 5 α -pregnan-3 β ,20 α -diol, sulfato de 5 α -pregnan-3 β ,20 β -diol, 5 α -pregnan-3 β -ol-20-ona, 16,5 α -pregnan-3 β -ol-20-ona, 20-sulfato de 4-pregnen-20 β -ol-3-ona, acetoxipregnénolona, acetato de anagestona, ciproterona, dihidrogestrona, acetato de flurogestona, gestadeno, acetato de hidroxiprogeserona, hidroximetilprogeserona, acetato de hidroximetilprogesterona, 3-cetodesogestrel, megestrol, acetato de melengestrol, noretisterona y mezclas de los mismos.

En una forma de realización de la invención, el medicamento está formulado para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada de un principio activo. Alternativamente, el medicamento proporciona el compuesto vasodilatador sobre una base de liberación inmediata, y el compuesto estrogénico y el compuesto androgénico sobre una base de liberación modificada. Preferiblemente, el medicamento es para el tratamiento de la disfunción sexual femenina en una mujer postmenopáusica.

Se proporciona una composición farmacéutica para el tratamiento de la disfunción sexual femenina, particularmente las experimentadas por mujeres postmenopáusicas. La composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto estrogénico, un compuesto androgénico, un compuesto vasodilatador y un portador farmacéuticamente aceptable. Para las mujeres con un útero intacto, podría incluirse opcionalmente una cantidad apropiada de progestina. En mujeres premenopáusicas, particularmente en aquellas que usan anticonceptivos orales, pueden conseguirse resultados positivos sin el uso de estrógenos.

También se describe el uso de un compuesto estrogénico, un compuesto androgénico, un compuesto vasodilatador y un portador farmacéuticamente aceptable para el tratamiento de la disfunción sexual femenina. El vasodilatador puede ser administrado de forma continua (diariamente) o puede ser una terapia secuencial (antes del sexo).

Descripción detallada de las formas de realización preferidas

La invención se describirá ahora con referencia a las formas de realización establecidas en este documento. Estas formas de realización pretenden ilustrar la invención, y no tienen la intención de limitar el alcance de la invención, que está definido por las reivindicaciones.

Una composición farmacéutica comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto estrogénico, un compuesto androgénico, un compuesto vasodilatador y un portador farmacéuticamente aceptable. Una cantidad “terapéuticamente eficaz”, según se usa en este documento, es una cantidad de un compuesto estrogénico, un compuesto androgénico y un compuesto vasodilatador que es suficiente para tratar (por ejemplo, incrementar, impulsar, aumentar) la función sexual en un sujeto. La cantidad terapéuticamente eficaz variará con la edad y el estado físico del paciente, la gravedad del tratamiento, la duración del tratamiento, la naturaleza de cualquier tratamiento concurrente, el portador farmacéuticamente aceptable usado y factores similares, dentro del conocimiento y la experiencia de los expertos en la materia. Los portadores farmacéuticamente aceptables son preferiblemente líquidos, particularmente acuosos, portadores, cuya selección es conocida en la materia.

Los niveles de estrógenos están relacionados con la salud fisiológica general de la vagina, proporcionan efectos vasodilatadores y estimulan la producción mucosa. Algunos compuestos estrogénicos adecuados incluyen estrona, 17 α -estradiol, 17 β -estradiol, equilina, 17 α -dihidroequilina, 17 β -dihidroequilina, equilenina, 17 α -dihidroequilenina, 17 β -dihidroequilenina, $\Delta^{8,9}$ -deshidroestriona, 17 α - $\Delta^{8,9}$ -deshidroestradiol, 17 β - $\Delta^{8,9}$ -deshidroestradiol, etinilestradiol, valerato de estradiol, 6-OH equilenina, 6-OH 17 α -dihidroequilenina, 6-OH 17 β -dihidroequilenina, y mezclas, conjugados y sales de los mismos, y las cetonas de estrógenos y sus correspondientes derivados 17 α - y 17 β -hidroxi. Los conjugados pueden ser formados por los expertos en la materia, incluyendo, pero no limitándose a, sulfato y glucurónido. Los conjugados de estrógenos más preferidos son los sulfatos de estrógenos. Los compuestos estrogénicos también pueden estar presentes como sales de conjugados de estrógenos. Las sales pueden ser diversas sales concebidas por los expertos en la materia, incluyendo, pero no limitándose a, sales de sodio, sales de calcio, sales de magnesio, sales de litio, sales de potasio y sales de piperacina. Las sales más preferidas son las sales de sodio. Los compuestos estrogénicos pueden proceder de fuentes naturales o sintéticas. Preferiblemente, la cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto estrogénico es una potencia equivalente de aproximadamente 0,0 hasta aproximadamente 3 mg, y preferiblemente de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 2 mg de estradiol administrado por vía oral. Los estrógenos pueden no ser necesarios en mujeres premenopáusicas, particularmente en aquellas que estén usando anticonceptivos orales.

Con respecto a los compuestos androgénicos, los niveles de andrógenos están relacionados con el deseo, la sensibilidad a la estimulación, la capacidad de experimentar fantasías y la capacidad de alcanzar el orgasmo. Los efectos terapéuticos están más estrechamente relacionados con los niveles circulatorios de andrógenos libres con respecto a los andrógenos circulantes totales. Dado que los andrógenos se unen principalmente a la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG, *sex hormone binding globulin*), los factores que aumenten el nivel de SHBG pueden disminuir los niveles de andrógenos libres y afectar a la sexualidad. Notablemente, el tratamiento de mujeres con estrógenos para corregir deficiencias o para modificar la fertilidad (anticonceptivos orales) aumenta los niveles de SHBG, provocando que los niveles circulantes efectivos de andrógenos disminuyan, afectando así a la función sexual de las mujeres que normalmente tienen niveles adecuados de andrógenos circulantes.

Algunos compuestos androgénicos adecuados incluyen metiltestosterona, androsterona, acetato de androsterona, propionato de androsterona, benzoato de androsterona, androsteronediol, 3-acetato de androsteronediol, 17-acetato de androsteronediol, 3,17-diacetato de androsteronediol, 17-benzoato de androsteronediol, androsteronediona, androstenediona, androstenediol, deshidroepiandrosterona, sulfato de deshidroepiandrosterona sódica, dromostanolona, propionato de dromostanolona, etilestrenol, fluoximesterona, fenpropionato de nandrolona, decanoato de nandrolona, furilpropionato de nandrolona, ciclohexanopropionato de nandrolona, benzoato de nandrolona, ciclohexanocarboxilato de nandrolona, 3-acetato-17-benzoato de androsteronediol, oxandrolona, oximetolona, estanozolol, testosterona, decanoato de testosterona, 4-dihidrotestosterona, 5 α -dihidrotestosterona, testolactona, 17 α -metil-19-nortestosterona, ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y combinaciones de cualesquiera de los anteriores. Preferiblemente, la cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto androgénico es equivalente a dosis orales desde aproximadamente 0,15 hasta aproximadamente 5 mg de metiltestosterona. Los compuestos o agentes vasodilatadores facilitan la respuesta eréctil del clítoris en las mujeres como resultado de la congestión con sangre de los tejidos eréctiles de los genitales, en respuesta a la estimulación sexual. Algunos compuestos vasodilatadores adecuados incluyen antagonistas α -adrenérgicos. Algunos ejemplos de compuestos α -adrenérgicos incluyen fentolamina, fenoxibenzalamina, tolazolina, doxazosina, dibenamina, prazosina, clorhidrato de prazosina, fenoxibenzamina y similares. Preferiblemente se usa fentolamina, y puede formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos orgánicos e inorgánicos, tal como se describe en la patente de EE.UU. nº 6.001.845 de Estok. Preferiblemente se usa mesilato de fentolamina o clorhidrato de fentolamina. Opcionalmente puede usarse apomorfina u otros derivados opiáceos con la fentolamina. Otros compuestos vasodilatadores incluyen inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 (por ejemplo, suldenafilo), compuestos de prostaglandina E (por ejemplo, alprostadilo), timoxamina, bromocriptina, yohimbina, paperverina, nitratos orgánicos, imipramina, verapamilo, naftidrofurilo e isoxsuprina. Pueden usarse combinaciones de los diversos compuestos vasodilatadores. Preferiblemente, la cantidad terapéuticamente eficaz para uso oral del compuesto vasodilatador es equivalente a dosis de aproximadamente 5 hasta aproximadamente 80 mg, y preferiblemente de aproximadamente 20 hasta aproximadamente 80 mg de clorhidrato o mesilato de fentolamina.

Para las mujeres con un útero intacto puede incluirse opcionalmente un compuesto de progestina.

Algunos compuestos de progestina adecuados incluyen desogestrel, didrogesterona, diacetato de etinodiol, medroxiprogesterona, levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, alilestrenol, 19-nortestosterona, linoestrenol, acetato de quingestanol, medrogestona, norgestrienna, dimetisterona, etisterona, acetato de ciproterona, acetato de clormadinona, acetato de me-

- gestrol, norgestimato, norgestrel, desogestrel, trimegestona, gestodeno, acetato de nomegestrol, progesterona, sulfato de 5α -pregnan- $3\beta,20\alpha$ -diol, sulfato de 5α -pregnan- $3\beta,20\beta$ -diol, 5α -pregnan- 3β -ol-20-ona, $16,5\alpha$ -pregnen- 3β -ol-20-ona, 20-sulfato de 4-pregnen-20 β -ol-3-ona, acetoxipregnolona, acetato de anagestona, ciproterona, dihidrogestrona, acetato de flurogestona, gestadeno, acetato de hidroxiprogesterona, hidroximetilprogesterona, acetato de hidroximetilprogesterona, 3-cetodesogestrel, megestrol, acetato de melengestrol, noretisterona y mezclas de los mismos. Preferiblemente, la cantidad oral terapéuticamente eficaz es equivalente a dosis de aproximadamente 0,5 mg hasta aproximadamente 20 mg, y preferiblemente aproximadamente 1,0 hasta aproximadamente 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona.
- 10 La presente invención engloba productos medicamentosos farmacéuticamente aceptables que comprenden una composición en cuestión de la presente invención y al menos un portador, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable, cuya selección es conocida por el artesano experto. También se describen formulaciones de productos medicamentosos, por ejemplo, en forma de comprimidos; comprimidos efervescentes; píldoras; polvos; elixires; suspensiones; emulsiones; disoluciones; jarabes; cápsulas de gelatina blanda y dura; parches transdérmicos; geles tópicos, 15 cremas y similares; supositorios vaginales; disoluciones inyectables estériles; y polvos envasados estériles, comprimidos sublinguales, comprimidos bucales, sistemas adhesivos bucales.
- En ciertas formas de realización, el producto está presente en una composición farmacéutica sólida adecuada para su administración por vía oral. Puede formarse una composición sólida en cuestión según la presente invención y 20 puede ser mezclada con, y/o diluida por, excipientes. La composición sólida en cuestión también puede ser incluida dentro de un portador que puede estar, por ejemplo, en forma de una cápsula, una bolsita, un comprimido, un papelillo u otro recipiente. Cuando el excipiente sirve como diluyente puede ser un material sólido, semisólido o líquido que actúe como un vehículo, un portador o un medio para la composición en cuestión.
- 25 Los diversos excipientes adecuados serán concebidos por los expertos en la materia, y pueden encontrarse en el National Formulary, 19: 2404-2406 (2000), páginas 2404 a 2406. Algunos ejemplos de excipientes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidones, goma arábiga, silicato cálcico, celulosa microcristalina, metacrilato, goma laca, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe y metilcelulosa. Las formulaciones de productos medicamentosos pueden incluir adicionalmente agentes lubricantes tales como, por ejemplo, talco, estearato magnésico y aceite mineral; agentes humectantes; agentes emulsionantes y suspensores; agentes conservantes tales como hidroxibenzoatos de metilo y de propilo; agentes edulcorantes; o agentes saborizantes. También pueden usarse polioles, tampones y rellenos inertes. Algunos ejemplos de polioles incluyen, pero no se limitan a, manitol, sorbitol, xilitol, sacarosa, maltosa, glucosa, lactosa, dextrosa y similares. Algunos tampones adecuados engloban, pero no se limitan a, fosfato, citrato, tartarato, succinato y similares. Otros rellenos inertes que pueden usarse engloban los conocidos por la materia, y son útiles 30 en la fabricación de diversas formas de dosificación. Si se desea, las formulaciones sólidas pueden incluir otros componentes tales como agentes de volumen y/o agentes de granulación, y similares. Los productos medicamentosos de la invención pueden formularse de forma que proporcionen una liberación rápida, sostenida o retardada del principio activo tras su administración al paciente, empleando procedimientos bien conocidos en la materia.
- 35 Para formar los comprimidos para su administración por vía oral, la composición en cuestión de la presente invención puede fabricarse mediante un proceso de compresión directa. En este proceso, los ingredientes farmacológicos activos pueden mezclarse con un portador sólido, pulverulento, tal como, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón, amilopectina, derivados de celulosa o gelatina, y mezclas de los mismos, así como con un agente antifricción tal como, por ejemplo, estearato magnésico, estearato cálcico y ceras de polietilenglicol. La mezcla puede 40 entonces comprimirse en comprimidos usando una máquina con los punzones y troqueles apropiados para obtener el tamaño de comprimido deseado. Los parámetros operacionales de la máquina pueden ser elegidos por el artesano experto. Alternativamente pueden formarse comprimidos para su administración por vía oral mediante un proceso de granulación por vía húmeda. Los ingredientes farmacológicos activos pueden mezclarse con excipientes y/o diluyentes. Las sustancias sólidas pueden ser molidas o tamizadas hasta un tamaño de partícula deseado. Puede añadirse un 45 agente ligante al fármaco. El agente ligante puede ser suspendido y homogeneizado en un disolvente adecuado. El principio activo y los agentes auxiliares también pueden ser mezclados en la disolución de agente ligante. La mezcla seca resultante se humedece uniformemente con la disolución. La humectación provoca normalmente que las partículas se agreguen ligeramente, y la masa resultante se comprime a través de un tamiz de acero inoxidable con un tamaño deseado. Entonces la mezcla se seca en unidades de secado controladas durante la cantidad de tiempo determinada 50 necesaria para conseguir el tamaño y la consistencia de partícula deseada. Los gránulos de la mezcla seca se tamizan para eliminar cualquier polvo. A esta mezcla pueden añadirse agentes desgregantes, antifricción y/o antiadhesivos. Finalmente, la mezcla se comprime en comprimidos usando una máquina con los punzones y troqueles apropiados para 55 obtener el tamaño del comprimido deseado. Los parámetros operacionales de la máquina pueden ser elegidos por el artesano experto.
- 60 Si se desean comprimidos recubiertos, se pueden recubrir los núcleos preparados anteriormente con una disolución concentrada de azúcar o polímeros celulósicos, que puede contener goma arábiga, gelatina, talco, dióxido de titanio, o con una laca disuelta en un disolvente orgánico volátil, un disolvente acuoso o una mezcla de disolventes. A este recubrimiento pueden añadirse diversos colorantes con objeto de distinguir los comprimidos con diferentes compuestos activos o con diferentes cantidades presentes de compuesto activo. En una forma de realización en particular, el principio activo puede estar presente en un núcleo rodeado por una o más capas, incluyendo capas de recubrimiento entérico.

ES 2 292 637 T3

Pueden prepararse cápsulas de gelatina blanda en las que las cápsulas contienen una mezcla del principio activo y aceite vegetal. Las cápsulas de gelatina dura pueden contener gránulos de principio activo en combinación con un portador sólido, pulverulento, tal como, por ejemplo, lactosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón de patata, almidón de maíz, amilopectina, derivados de celulosa y/o gelatina.

En una forma de realización preferida, la formulación está en forma de comprimidos administrados oralmente que contienen la composición en cuestión de la presente invención según se establece en este documento junto con los siguientes ingredientes inactivos: fosfato cálcico tribásico, sulfato cálcico, cera de carnaúba, celulosa, monooleato de glicerilo, lactosa, estearato magnésico, metilcelulosa, esmalte farmacéutico, polietilenglicol, ácido esteárico, sacarosa y dióxido de titanio. Dichos ingredientes pueden estar presentes en cantidades similares a las presentes en Premarin® (comprimidos de estrógenos conjugados, USP) hechos comercialmente disponibles por Wyeth-Ayerst Laboratories de Philadelphia, Pennsylvania. Los comprimidos que emplean los principios activos de la invención pueden contener excipientes similares a los contenidos en los comprimidos de 0,3 mg, 0,625 mg y 1,25 mg de Premarin® (comprimidos de estrógenos conjugados, USP).

Las preparaciones líquidas para su administración por vía oral pueden prepararse en forma de jarabes, suspensiones, por ejemplo, disoluciones que contienen un principio activo, azúcar y una mezcla de etanol, agua, en glicerol y propilenglicol.

Si se desea, dichas preparaciones líquidas pueden contener agentes colorantes, agentes saborizantes y sacarina. También pueden usarse agentes espesantes tales como carboximetilcelulosa.

También se describen las anteriores formulaciones para ser usadas para su administración por vía parenteral, una formulación tal puede comprender disoluciones para inyección acuosas estériles, disoluciones para inyección no acuosas, o que comprendan ambas la composición en cuestión de la presente invención. Cuando se preparan las disoluciones acuosas para inyección, la composición en cuestión puede estar presente como una sal soluble en agua farmacéuticamente aceptable. Las preparaciones parenterales pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen la formulación isotónica con respecto a la sangre del receptor pretendido. Las suspensiones estériles acuosas y no acuosas pueden incluir agentes suspensores y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en recipientes de dosis única o múltiple. Las disoluciones y las suspensiones para inyección extemporáneas pueden prepararse a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito previamente.

También se describe el producto medicamentoso de la presente invención en forma de una disolución inyectable que contiene una cantidad predeterminada (por ejemplo, 25 mg) de la composición en cuestión en una torta liofilizada estéril que también contiene lactosa, citrato sódico y simeticona. El pH de una disolución que contiene los ingredientes anteriores puede ajustarse usando un tampón adecuado (por ejemplo, hidróxido sódico o ácido clorhídrico). La reconstitución puede llevarse a cabo según los procedimientos conocidos, por ejemplo, usando un diluyente estéril (5 mL) que contiene un 2 por ciento en volumen de alcohol bencílico en agua estéril. Una disolución inyectable preferida es similar a Premarin® intravenoso hecho comercialmente disponible por Wyeth-Ayerst Laboratories.

La composición en cuestión también puede formularse de forma que sea adecuada para su administración por vía tópica (por ejemplo, crema vaginal). Estas formulaciones pueden contener diversos excipientes conocidos por los expertos en la materia. Algunos excipientes adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, ésteres de cetilo, cera, alcohol cetílico, cera blanca, monoestearato de glicerilo, propilenglicol, monoestearato, estearato de metilo, alcohol bencílico, laurilsulfato sódico, glicerina y aceite mineral, agua, carbómero, alcohol etílico; adhesivos de acrilato, adhesivos de polisobutileno y adhesivos de silicona.

También se describe el producto medicamentoso en forma de una crema vaginal que contiene la composición en cuestión según se establece en este documento presente en una base no fundente. La base no fundente puede contener diversos ingredientes inactivos tales como, por ejemplo, ceras de ésteres de cetilo, alcohol cetílico, cera blanca, monoestearato de glicerilo, propilenglicol, monoestearato, estearato de metilo, alcohol bencílico, laurilsulfato sódico, glicerina y aceite mineral. Dichas composiciones pueden formularse similares a la Premarin® Vaginal Cream hecha comercialmente disponible por Wyeth-Ayerst Laboratories.

Pueden prepararse dosis unitarias para su administración por vía vaginal o rectal en forma de supositorios que pueden contener la composición en cuestión en una mezcla con una base de grasa neutra en polietilenglicol, o pueden prepararse en forma de cápsulas rectales de gelatina que contienen la sustancia activa en una mezcla con un aceite vegetal o un aceite de parafina. El compuesto farmacéutico de la presente invención puede administrarse en las formas anteriores en una variedad de formas. Por ejemplo, puede administrarse una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto estrogénico y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto androgénico a una mujer, por ejemplo, de forma crónica en forma de comprimido, seguido de la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto vasodilatador según la actividad requerida (POD, *performance-on-demand*), incluyendo antes o durante la actividad sexual. O pueden administrarse todos los componentes como una combinación, tal como en forma de un comprimido. La selección de la forma de administración estará en la pericia del experto en la materia.

La presente invención se explica con mayor detalle en los Ejemplos que siguen. Estos ejemplos deben entenderse como ilustrativos de la invención y no deben tomarse como limitantes de la misma.

ES 2 292 637 T3

Ejemplos

Ejemplo 1

5 Sistema de administración para la administración oral de estrógenos, andrógenos y un vasodilatador

Puede producirse un comprimido de liberación inmediata combinando 0,6 mg de estrógeno y 2 mg de andrógeno, y después mezclando en seco los componentes con lactosa, carbonato cálcico, bicarbonato sódico, α -tocoferol, maltodextrina y estearato magnésico para formar un comprimido de liberación inmediata. El comprimido de liberación inmediata que contiene el estrógeno y el andrógeno se administra junto con un comprimido de disolución rápida de un vasodilatador para el tratamiento de la disfunción sexual femenina.

A continuación, las etapas que se necesitan para producir el comprimido de liberación inmediata. En primer lugar, deben verterse 8.000 gramos de lactosa monohidratada en una mezcladora en V de 283,169 litros. A continuación pueden añadirse 500 gramos de carbonato cálcico y 500 gramos de bicarbonato sódico, y después la combinación puede mezclarse 10-15 minutos.

La siguiente etapa en la producción del comprimido incluye la adición de 250 gramos de andrógeno, tal como metiltestosterona, y de 60 gramos de estrógeno, tal como estradiol, a la mezcla de la mezcladora, y mezclar la combinación durante 10 -12 minutos.

A continuación pueden añadirse aproximadamente 390 gramos de α -tocoferol, 200 gramos de maltodextrina y 100 gramos de estearato magnésico a la mezcla de la mezcladora en V, y la combinación puede mezclarse durante 2-3 minutos.

25 Esta mezcla puede transferirse entonces a una prensa de comprimidos apropiada y comprimirse para fabricar cien mil núcleos con un peso de 100 mg cada uno, listos para ser recubiertos en película con Eudragit ETM para fabricar comprimidos recubiertos en película de liberación inmediata terminados. Estos comprimidos están diseñados para ser administrados una vez al día.

30 En el mismo ejemplo, se produce el comprimido de liberación *flash* del vasodilatador añadiendo aproximadamente 500 gramos de povidona y 500 gramos de gelatina hidrolizada de bajo peso molecular en una mezcladora en V de 56,634 litros y mezclando entonces la combinación durante 2 a 3 minutos. A esta mezcla pueden añadirse 110 gramos de fentolamina, y después la mezcla puede mezclarse durante 5 minutos. A continuación se añaden aproximadamente 50 gramos de poloxámero y la combinación se mezcla durante 2-3 minutos. Esta mezcla puede transferirse entonces a una prensa de comprimidos apropiada para fabricar 11.600 comprimidos nucleados que pesan 100 mg cada uno. Cada núcleo contiene aproximadamente 10 mg de fentolamina. Los núcleos pueden recubrirse entonces con una disolución de povidona al 1% para fabricar un comprimido de disolución rápida para ser tomado una vez al día.

40 Ejemplo 2

En este ejemplo se dan comprimidos individuales de liberación modificada que comprenden 0,6 mg de estrógeno, 2,5 mg de andrógeno y 10 mg de vasodilatador para el tratamiento de la disfunción sexual femenina.

45 El comprimido de liberación modificada puede producirse como sigue. En la primera etapa se vierten 8.000 gramos de lactosa monohidratada en una mezcladora en V de 283,169 litros. A continuación se añaden a la lactosa 500 gramos de carbonato cálcico y 500 gramos de bicarbonato sódico, y después este material se mezcla durante 10-15 minutos.

50 La etapa dos incluye la adición de 250 gramos de andrógeno, tal como metiltestosterona, y de 60 gramos de estrógeno, tal como estradiol, a la mezcla de la mezcladora en V, y mezclar la combinación de los mismos durante 10-12 minutos.

55 En la etapa tres pueden añadirse aproximadamente 390 gramos de α -tocoferol, 200 gramos de maltodextrina y 100 gramos de estearato magnésico a la mezcla de la mezcladora en V, y después mezclarse durante 2-3 minutos.

Esta mezcla puede transferirse entonces a una prensa de comprimidos apropiada y comprimirse para fabricar cien mil núcleos con un peso de 100 mg cada uno, listos para ser recubiertos en película con Eudragit LTM para fabricar núcleos recubiertos en película de liberación modificada con cubiertas entéricas. Estos núcleos pueden entonces ser recubiertos con fentolamina en una secadora de lecho fluido para obtener una ganancia de peso de 10 mg/núcleo. Estos núcleos se recubren entonces con una disolución de povidona con objeto de proporcionar una ganancia del 5% en peso. Este producto medicamentoso terminado, cuando se toma para el tratamiento de una disfunción sexual femenina, proporciona fentolamina de liberación inmediata y estradiol y metiltestosterona de liberación modificada.

ES 2 292 637 T3

Ejemplo 3

El ejemplo 3 ilustra un comprimido de liberación modificada. Este comprimido contiene aproximadamente 0,6 mg de estrógeno, 2,5 mg de andrógeno y 10 mg de vasodilatador. Estos componentes pueden mezclarse en seco con 5 lactosa, carbonato cálcico, bicarbonato sódico, α -tocoferol maltodextrina y estearato magnésico, y después recubrirse con etilcelulosa para formar un comprimido de liberación modificada para el tratamiento de la disfunción sexual femenina.

Para producir dicho comprimido pueden realizarse las siguientes etapas. En la primera etapa se vierten 7.000 10 gramos de lactosa monohidratada en una mezcladora en V de 283,169 litros. A continuación se añaden a la lactosa 500 gramos de carbonato cálcico y 500 gramos de bicarbonato sódico, y después la mezcla se mezcla durante 10-15 minutos.

En la etapa dos pueden añadirse aproximadamente 1.000 gramos de fentolamina, 250 gramos de andrógeno, tal como metiltestosterona, y de 60 gramos de estrógeno, tal como estradiol, a la mezcla de la mezcladora en V, y mezclarse 15 durante aproximadamente 10 -12 minutos.

La etapa tres incluye la adición de aproximadamente 390 gramos de α -tocoferol, 200 gramos de maltodextrina y 20 100 gramos de estearato magnésico a la mezcla de la mezcladora en V, y después mezclar esta mezcla durante 2-3 minutos.

Esta mezcla puede transferirse entonces a una prensa de comprimidos apropiada y comprimirse para fabricar cien mil núcleos con un peso de 100 mg cada uno, listos para ser recubiertos en película con etilcelulosa para fabricar comprimidos terminados recubiertos en película de liberación modificada. Estos comprimidos producidos pueden 25 administrarse una vez al día para el tratamiento de la disfunción sexual femenina.

Referencias citadas en la descripción

30 Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de patente europea. Aunque se ha tenido especial cuidado al recopilar las referencias, no pueden excluirse errores u omisiones, y la OEP renuncia a cualquier responsabilidad a este respecto.

Documentos patentes citados en la descripción

- 35
- US 6117446 A [0005]
 - US 6046240 A, Véase [0006]
 - US 6284263 B [0005]
 - US 6294550 B [0006]
 - 40 • US 5565466 A, Gioco [0006]
 - US 6306841 B [0006]
 - US 6051594 A, Lowrey [0006]
 - US 4755386 A [0007]
 - 45 • US 6011043 A, Estok [0006]
 - WO 9921562 A [0008]
 - US 5891915 A, Wysor [0006]
 - US 6001845 A, Estok [0027]

Bibliografía no patente citada en la descripción

- 50
- SHIFREN y col. *The New England Journal of Medicine*, 2000, vol. 343, 682-688 [0005]
 - National Formulary, 2000, vol. 19, 2404-2406 [0031]

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto estrogénico, un compuesto androgénico y un compuesto vasodilatador para la fabricación de un medicamento oral para el tratamiento de la disfunción sexual femenina.
- 5 2. Uso de un compuesto estrogénico, un compuesto androgénico y un compuesto vasodilatador para la fabricación de medicamentos para el tratamiento de la disfunción sexual femenina, en el que el compuesto estrogénico y el compuesto androgénico están combinados como un primer medicamento oral, y el compuesto vasodilatador se proporciona como un segundo medicamento.
- 10 3. Uso según la reivindicación 2, en el que el compuesto vasodilatador se administra según la actividad requerida.
- 15 4. Uso según la reivindicación 2, en el que la combinación del compuesto estrogénico y el compuesto androgénico se administra de forma crónica, y en el que el compuesto vasodilatador se administra de forma crónica.
- 19 5. Uso según la reivindicación 2, en el que la combinación del compuesto estrogénico y el compuesto androgénico, y el compuesto vasodilatador, se administran simultáneamente.
- 20 6. Uso según la reivindicación 2, en el que la combinación de administrar el compuesto estrogénico y el compuesto androgénico, y administrar el compuesto vasodilatador, se administra en forma de comprimido.
- 25 7. Uso según la reivindicación 2, en el que la combinación del compuesto estrogénico y el compuesto androgénico se administra de forma crónica, y en el que el compuesto vasodilatador se administra según la actividad requerida.
- 29 8. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 3 ó 7 en el que el compuesto vasodilatador se administra antes o durante la actividad sexual.
- 30 9. Uso según la reivindicación 2, en el que la combinación del compuesto estrogénico y el compuesto androgénico se administra en forma de comprimido, y en el que el compuesto vasodilatador se administra en forma de comprimido.
- 35 10. Uso según la reivindicación 2, en el que la combinación del compuesto estrogénico y el compuesto androgénico se administra en forma de comprimido, y en el que el compuesto vasodilatador se administra en forma tópica.
- 40 11. Uso según la reivindicación 10 en el que la forma tópica se selecciona del grupo constituido por parches, geles y cremas.
- 45 12. Uso según la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en el que la forma tópica se aplica sobre la piel.
- 50 13. Uso según cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en el que la forma tópica se aplica en la vagina.
- 55 14. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que el compuesto estrogénico se selecciona del grupo constituido por estrona, 17 α -estradiol, 17 β -estradiol, equilina, 17 α -dihidroequilina, 17 β -dihidroequilina, equilenina, 17 α -dihidroequilenina, 17 β -dihidroequilenina, $\Delta^{8,9}$ -deshidroestrona, 17 α - $\Delta^{8,9}$ -deshidroestradiol, 17 β - $\Delta^{8,9}$ -deshidroestradiol, etinilestradiol, valerato de estradiol, 6-OH equilenina, 6-OH 17 α -dihidroequilenina, 6-OH 17 β -dihidroequilenina, y mezclas, conjugados y sales de los mismos.
- 60 15. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que el compuesto androgénico se selecciona del grupo constituido por metiltestosterona, androsterona, acetato de androsterona, androstenediona, androstenediol, propionato de androsterona, benzoato de androsterona, androsteronediol, 3-acetato de androsteronediol, 17-acetato de androsteronediol, 3,17-diacetato de androsteronediol, 17-benzoato de androsteronediol, 3-acetato-17-benzoato de androsteronediol, androsteronedia, deshidroepiandrosterona, sulfato de deshidroepiandrosterona sódica, dromostanolona, propionato de dromostanolona, etilestrenol, fluoximesterona, derdicale, fenpropionato de nandrolona, decanoato de nandrolona, furilpropionato de nandrolona, ciclohexanopropionato de nandrolona, benzoato de nandrolona, ciclohexanocarboxilato de nandrolona, oxandrolona, oximetolona, estanozolol, testosterona, 17 α -metil-19-nortestosterona, decanoato de testosterona, 4-dihidrotestosterona, 5 α -dihidrotestosterona, testolactona, ésteres y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y combinaciones de cualesquiera de los anteriores.
- 65 16. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en el que el compuesto vasodilatador es un antagonista α -adrenérgico.
- 70 17. Uso según la reivindicación 16 en el que el compuesto vasodilatador es mesilato de fentolamina o clorhidrato de fentolamina.
- 75 18. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el compuesto vasodilatador incluye adicionalmente apomorfina.

ES 2 292 637 T3

19. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el medicamento comprende adicionalmente un compuesto de progestina.
- 5 20. Uso según la reivindicación 19 en el que el compuesto de progestina se selecciona del grupo constituido por desogestrel, didrogesterona, diacetato de etinodiol, medroxiprogesterona, levonorgestrel, acetato de medroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, noretindrona, acetato de noretindrona, noretinodrel, alilestrenol, 19-nortestosterona, linoestrenol, acetato de quingestanol, medrogestona, norgestrienoa, dimetisterona, etisterona, acetato de ciproterona, acetato de clormadinona, acetato de megestrol, norgestimato, norgestrel, desogestrel, trimegestona, gestodeno, acetato de nomegestrol, nomegestrol progesterona, sulfato de 5α -pregnan- 3β , 20α -diol, sulfato de 5α -pregnan- 3β , 20β -diol, 5α -pregnan 3β -ol-20-ona, 16, 5α -pregnen 3β -ol-20-ona, 20-sulfato de 4-pregnen- 20β -ol-3-ona, acetoxipregnenolona, acetato de anagestona, ciproterona, dihidrogestrona, acetato de flurogestona, gestadeno, acetato de hidroxiprogesterona, hidroximetilprogesterona, acetato de hidroximetilprogesterona, 3-cetodesogestrel, megestrol, acetato de melengestrol, noretisterona y mezclas de los mismos.
- 10 15 21. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el medicamento está formulado para proporcionar una liberación rápida, sostenida o retardada de un principio activo.
- 20 22. Uso según la reivindicación 9 en el que el medicamento proporciona el compuesto vasodilatador sobre una base de liberación inmediata, y el compuesto estrogénico y el compuesto androgénico sobre una base de liberación modificada.
- 25 23. Uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el medicamento es para el tratamiento de la disfunción sexual femenina en una mujer postmenopáusica.
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65