



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 601 30 147 T2 2008.05.15**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 359 920 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **601 30 147.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US01/49978**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **01 992 297.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2002/051420**

(86) PCT-Anmeldetag: **21.12.2001**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **04.07.2002**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **12.11.2003**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **22.08.2007**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **15.05.2008**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 31/565 (2006.01)**

A61K 31/57 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61P 15/12 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

257745 P 22.12.2000 US

(73) Patentinhaber:

Barr Laboratories, Inc., Woodcliff Lake, N.J., US

(74) Vertreter:

**GRUND Intellectual Property Group, 80802
München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE, TR**

(72) Erfinder:

**LEONARD, Thomas W., Wilmington, NC 28405,
US; WALDON, R. Forrest, Wilmington, NC28409,
US**

(54) Bezeichnung: **VERWENDUNG ORALER FORMULIERUNGEN ZUR BEHANDLUNG DER WEIBLICHEN SEXUEL-
LEN STÖRUNG**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

Gebiet der Erfindung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft im Allgemeinen pharmazeutische Formulierungen zur Behandlung von weiblicher sexueller Dysfunktion, zusammen mit Verfahren zum Verabreichen dieser.

Allgemeiner Stand der Technik

[0002] Weibliche sexuelle Dysfunktion ist ein komplexes medizinisches Leiden, das das Zusammenspiel psychologischer, hormoneller und physiologischer Faktoren einschließt. Hormonelle Abweichungen können eine nachteilige Wirkung auf die weibliche Sexualfunktion infolge eines oder mehrerer Aspekte der weiblichen Physiologie. Zum Beispiel hängen Östrogenspiegel mit solchen Aspekten der weiblichen Sexualität zusammen, einschließlich der allgemeinen physiologischen Gesundheit der Vagina, der Unversehrtheit des vaginalen Epithels und der Fähigkeit der Vagina, ausreichend Feuchtigkeit zu produzieren. Beträchtliche Abnahmen der Spiegel von Östrogenen im Kreislauf finden naturgemäß während der Menopause statt. Die Menopause, die in der Regel im mittleren Alter auftritt, resultiert in einer Stilllegung der Eierstöcke und entsprechend liegt eine schwere Abnahme der Östrogenspiegel im Kreislauf vor.

[0003] Die Stilllegung der Eierstöcke bewirkt außerdem Abweichungen der Androgenspiegel. Der Rückgang der Androgenspiegel hat eine potentielle Auswirkung auf mehrere postmenopausale Bereiche in Frauen. Ein Aspekt von Androgenauswirkungen in Frauen hängt mit der Sexualfunktion zusammen, einschließlich Auswirkungen auf das Verlangen, die Sensitivität für Stimulierung, die Fähigkeit, Fantasien zu erleben, und die Fähigkeit, zum Orgasmus zu kommen. Spiegel von Androgenen im Kreislauf nehmen in der Regel mehrere Jahre nach dem Einsetzen von Rückgängen der Östrogenspiegel aufgrund der natürlichen Menopause ab. Bei der chirurgisch induzierten Menopause ahmt der Rückgang der Spiegel von Androgenen im Kreislauf den von Östrogenen nach und ist steil. Die Kombination von Östrogen- und Androgenbehandlung wurde von Shifren et al., *The New England Journal of Medicine*, 343:682-688 (2000) vorgeschlagen. Shifren et al. schlagen eine transdermale Verabreichung von Testosteron an Frauen, die nach einer chirurgisch induzierten Menopause eine beeinträchtigte Sexualfunktion aufweisen. In ähnlicher Weise schlagen die US-Patentschriften Nr. 6,117,446 und 6,284,263 an Place eine bukkale Dosiseinheit, die Progestin, ein Östrogen und gegebenenfalls ein androgenes Mittel umfasst, vor.

[0004] Ein anderer Aspekt der weiblichen sexuellen

Dysfunktion sind Abweichungen der erektilen Reaktion der Klitoris. Bei einer solchen Reaktion handelt es sich um ein Zusammenspiel des vegetativen Nervensystems, des endokrinen Systems und des Kreislaufsystems. Auch wenn ein Versagen der erektilen Reaktion (Impotenz) am häufigsten mit Männern assoziiert wird, ist es auch ein Aspekt der weiblichen sexuellen Dysfunktion. Ein erhöhter Blutfluss ist zusammen mit einer vaginalen Anschwellung für eine Klitoriserektion erforderlich. Eine regelmäßige Stimulierung des klitoralen und vaginalen Blutflusses ist für gesundes und funktionelles Vagina- und Klitorisgewebe notwendig. Es gibt auch Belege dafür, dass der Blutfluss mit dem Erreichen eines Orgasmus bei Frauen zusammenhängt, obwohl die Beziehung nicht so deutlich ist, wie sie es bei Männern ist. Es wurde vorgeschlagen, dass die Zugabe von gefäßerweiternden Substanzen (Vasodilatoren) zum Verbessern der weiblichen sexuellen Reaktion verwendet werden kann. Zum Beispiel schlagen die US-Patentschriften Nr. 5,565,466 an Gloco et al., 6,051,594 an Lowrey und 6,011,043 an Estok die Verwendung von Phentolamin vor. Die US-Patentschriften Nr. 5,891,915 an Wysor et al. und 6,046,240 an See schlagen das Verabreichen von Prostaglandin E vor. Des Weiteren stellen weitere Patente, die an Place et al. erteilt wurden, einschließlich der US-Patentschrift Nr. 6,294,550 und der US-Patentschrift Nr. 6,306,841, Verfahren zum Behandeln einer sexuellen Dysfunktion in einer weiblichen Einzelperson durch Verabreichen eines vasoaktiven Mittels an die Vagina, den Vulvabereich oder die Urethra der Einzelperson, die sich der Behandlung unterzieht.

[0005] Die US-Patentschrift Nr. 4 755 386 offenbart eine bukkale Zusammensetzung, die ein Östrogen, ein Androgen und Verapamil, bei dem es sich um eine bekannte gefäßerweiternde Verbindung handelt, enthält.

[0006] WO 99/21562 offenbart pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung von weiblicher sexueller Dysfunktion, die ein vasoaktives Mittel, z. B. α -Blocker wie Phentolamin, ein Androgen sowie ein Östrogen enthalten.

[0007] Es wäre folglich wünschenswert, Verfahren und Formulierungen zur Behandlung von weiblicher sexueller Dysfunktion bereitzustellen, die sich mit den verschiedenen psychologischen, hormonellen und physiologischen Faktoren in einem solchen komplexen medizinischen Leiden befassen.

Zusammenfassung der Erfindung

[0008] Die vorliegende Erfindung stellt die Verwendung einer östrogenen Verbindung, einer androgenen Verbindung und einer gefäßerweiternden Verbindung zur Herstellung eines oralen Arzneimittels zur Behandlung von weiblicher sexueller Dysfunktion be-

reit.

[0009] Die Erfindung stellt außerdem die Verwendung einer östrogenen Verbindung, einer androgenen Verbindung und einer gefäßerweiternden Verbindung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von weiblicher sexueller Dysfunktion bereit, wobei die östrogene Verbindung und die androgene Verbindung als ein erstes orales Arzneimittel kombiniert werden und die gefäßerweiternde Verbindung als ein zweites Arzneimittel bereitgestellt wird. Vorzugsweise wird die gefäßerweiternde Verbindung auf einer Leistung-bei-Bedarf-Basis verabreicht. In einer alternativen Ausführungsform der Erfindung wird die Kombination der östrogenen Verbindung und der androgenen Verbindung auf einer ständigen Basis verabreicht und die gefäßerweiternde Verbindung wird auf einer ständigen Basis verabreicht. Alternativ werden die Kombination der östrogenen Verbindung und der androgenen Verbindung und die gefäßerweiternde Verbindung gleichzeitig verabreicht.

[0010] In einer anderen Ausführungsform der Erfindung ist die Kombination der östrogenen Verbindung und der androgenen Verbindung und der gefäßerweiternden Verbindung in Tablettenform zu verabreichen.

[0011] In noch einer anderen Ausführungsform der Erfindung ist die Kombination der östrogenen Verbindung und der androgenen Verbindung auf einer ständigen Basis zu verabreichen und die gefäßerweiternde Verbindung ist auf einer Leistung-bei-Bedarf-Basis zu verabreichen. Vorzugsweise ist die gefäßerweiternde Verbindung vor oder während sexueller Aktivität zu verabreichen.

[0012] In einer Ausführungsform der Erfindung ist die Kombination der östrogenen Verbindung und der androgenen Verbindung in einer Tablettenform zu verabreichen und die gefäßerweiternde Verbindung ist in einer Tablettenform zu verabreichen. Alternativ ist die Kombination der östrogenen Verbindung und der androgenen Verbindung in einer Tablettenform zu verabreichen und die gefäßerweiternde Verbindung ist in einer topischen Form zu verabreichen. Vorzugsweise ist die topische Form aus der Gruppe bestehend aus Pflastern, Gelen und Cremes ausgewählt. Vorzugsweise wird die topische Form auf die Haut aufgetragen. Mehr bevorzugt wird die topische Form auf die Vagina aufgetragen.

[0013] Vorzugsweise ist die östrogene Verbindung aus der Gruppe bestehend aus Östron, 17 α -Östradiol, 17 β -Östradiol, Equilin, 17 β -Dihydroequilin, 17 β -Dihydroequilin, Equilenin, 17 α -Dihydroequilenin, 17 β -Dihydroequilenin, $\Delta^{8,9}$ -Dehydroöstron, 17 α - $\Delta^{8,9}$ -Dehydroöstradiol, 17 β - $\Delta^{8,9}$ -Dehydroöstradiol, Ethinylöstradiol, Östradiolvalerat, 6-OH-Equilenin, 6-OH-17 α -Dihydroequilenin, 6-OH-17 β -Dihydroequi-

lenin und Mischungen, Konjugaten und Salzen davon ausgewählt.

[0014] Vorzugsweise ist die androgene Verbindung aus der Gruppe bestehend aus Methyltestosteron, Androsteron, Androsteronacetat, Androstendion, Androstendiol, Androsteronpropionat, Androsteronbenzoat, Androsterondiol, Androsterondiol-3-acetat, Androsterondiol-17-acetat, Androsterondiol-3,17-diacetat, Androsterondiol-17-benzoat, Androsterondiol-3-acetat-17-benzoat, Androsterondion, Dehydroepiandrosteron, Natriumdehydroepiandrosteronsulfat, Dromostanon, Dromostanonpropionat, Ethylöstrenol, Fluoxymesteron, Derdical, Nandrolonphenpropionat, Nandrolondecanoat, Nandrolonfurylpropionat, Nandroloncyclohexanpropionat, Nandrolonbenzoat, Nandroloncyclohexancarboxylat, Oxandrolon, Oxymetholon, Stanazolol, Testosteron, 17- α -Methyl-19-nortestosteron, Testosterondecanoat, 4-Dihydrotestosteron, 5 α -Dihydrotestosteron, Testolacton, pharmazeutisch unbedenklichen Estern und Salzen davon und Kombinationen beliebiger der Vorstehenden ausgewählt.

[0015] In einer Ausführungsform der Erfindung ist die gefäßerweiternde Verbindung ein alphaadrenerger Antagonist ist. Vorzugsweise ist die gefäßerweiternde Verbindung Phentolaminmesylat oder Phentolaminhydrochlorid ist. Vorzugsweise enthält die gefäßerweiternde Verbindung weiterhin Apomorphin. Mehr bevorzugt umfasst das Arzneimittel weiterhin eine Progestinverbindung, wobei die Progestinverbindung vorzugsweise aus der Gruppe bestehend aus Desogestrel, Dydrogesteron, Ethynodioldiacetat, Medroxyprogesteron, Levonorgestrel, Medroxyprogesteronacetat, Hydroxyprogesteroncaproat, Norethindron, Norethindronacetat, Norethynodrel, Allylöstrenol, 19-Nortestosteron, Lynoöstrenol, Quingestanolacetat, Medrogeston, Norgestrienon, Dimethisteron, Ethisteron, Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat, Megestrolacetat, Norgestimat, Norgestrel, Desogestrel, Trimegeston, Gestoden, Nomegestrolacetat, Nomegestrolprogesteron, 5 α -Pregnan-3 β ,20 α -diolsulfat, 5 α -Pregnan-3 β ,20 β -diolsulfat, 5 α -Pregnan-3 β -ol-20-on, 16,5 α -Pregnen-3 β -ol-20-on, 4-Pregnen-20 β -ol-3-on-20-sulfat, Acetoxypregnenolon, Anagestonacetat, Cyproteron, Dihydrogesteron, Fluorogestonacetat, Gestaden, Hydroxyprogesteronacetat, Hydroxymethylprogesteron, Hydroxymethylprogesteronacetat, 3-Ketodesogestrel, Megestrol, Melengestrolacetat, Norethisteron und Mischungen davon ausgewählt ist.

[0016] In einer Ausführungsform der Erfindung ist das Arzneimittel dazu formuliert, eine schnelle, anhaltende oder verzögerte Freisetzung eines Wirkstoffs bereitzustellen. Alternativ stellt das Arzneimittel die gefäßerweiternde Verbindung auf einer Basis sofortiger Freisetzung und die östrogene Verbindung und die androgene Verbindung auf einer Basis modi-

fizierter Freisetzung bereit. Vorzugsweise ist das Arzneimittel zur Behandlung von weiblicher sexueller Dysfunktion in einer postmenopausalen Frau.

[0017] Eine pharmazeutische Verbindung zur Behandlung von weiblicher sexueller Dysfunktion, insbesondere der, die postmenopausale Frauen erleiden, wird bereitgestellt. Die Zusammensetzung umfasst eine therapeutisch wirksame Menge einer östrogenen Verbindung, einer androgenen Verbindung, einer gefäßerweiternden Verbindung und eines pharmazeutisch unbedenklichen Trägerstoffs. Für Frauen mit einem intakten Uterus kann gegebenenfalls eine adäquate Menge Progestin eingebunden werden. In prämenopausalen Frauen, insbesondere jenen, die orale Verhütungsmittel verwenden, können ohne Verwendung von Östrogenen positive Ergebnisse erzielt werden.

[0018] Außerdem ist die Verwendung einer östrogenen Verbindung, einer androgenen Verbindung, einer gefäßerweiternden Verbindung und eines pharmazeutisch unbedenklichen Trägerstoffs zur Behandlung von weiblicher sexueller Dysfunktion beschrieben. Die gefäßerweiternde Substanz (Vasodilatator) kann fortlaufend (auf einer täglichen Basis) verabreicht werden oder kann eine sequentielle Therapie sein (vor dem Sex).

Ausführliche Beschreibung der bevorzugten Ausführungsformen

[0019] Die Erfindung wird nun unter Bezugnahme auf die hierin ausgeführten Ausführungsformen beschrieben. Diese Ausführungsformen sollen die Erfindung veranschaulichen und sollen nicht den Schutzzumfang der Erfindung einschränken, der von den Ansprüchen definiert wird.

[0020] Eine pharmazeutische Zusammensetzung umfasst eine therapeutisch wirksame Menge einer östrogenen Verbindung, einer androgenen Verbindung, einer gefäßerweiternden Verbindung und eines pharmazeutisch unbedenklichen Trägerstoffs. Eine „therapeutisch wirksame“ Menge, wie hierin verwendet, ist eine Menge einer östrogenen Verbindung, einer androgenen Verbindung und einer gefäßerweiternden Verbindung, die zum Behandeln (z. B. Steigern, Fördern, Verstärken) der Sexualfunktion in einem Probanden ausreicht. Die therapeutisch wirksame Menge wird mit dem Alter und dem körperlichen Zustand des Patienten, der Stärke der Behandlung, der Dauer der Behandlung, der Beschaffenheit einer etwaigen gleichzeitigen Behandlung, dem verwendeten pharmazeutisch unbedenklichen Trägerstoff und ähnlichen Faktoren innerhalb des Fachwissens und der Fachkenntnis der Fachmänner variieren. Pharmazeutisch unbedenkliche Trägerstoffe sind vorzugsweise flüssige, insbesondere wässrige Trägerstoffe, deren Auswahl in der Technik bekannt ist.

[0021] Östrogenspiegel hängen mit der allgemeinen physiologischen Gesundheit der Vagina zusammen, sorgen für Gefäßerweiterungseffekte und stimulieren die Schleimproduktion. Zu geeigneten östrogenen Verbindungen zählen Östron, 17 α -Östradiol, 17 β -Östradiol, Equilin, 17 α -Dihydroequilin, 17 β -Dihydroequilin, Equilenin, 17 α -Dihydroequilenin, 17 β -Dihydroequilenin, $\Delta^{8,9}$ -Dehydroöstron, 17 α - $\Delta^{8,9}$ -Dehydroöstradiol, 17 β - $\Delta^{8,9}$ -Dehydroöstradiol, Ethinylöstradiol, Östradiolvalerat, 6-OH-Equilenin, 6-OH-17 α -Dihydroequilenin, 6-OH-17 β -Dihydroequilenin und Mischungen, Konjugate und Salze davon und die Östrogenketone und deren entsprechende 17 α - und 17 β -Hydroxyderivate. Konjugate können von Fachmännern gebildet werden, einschließlich, jedoch nicht darauf beschränkt, Sulfat und Glucuronid. Die am meisten bevorzugten Östrogenkonjugate sind Östrogensulfate. Die östrogenen Verbindungen können auch als Salze von Östrogenkonjugaten vorliegen. Die Salze können verschiedene Salze sein, wie Fachmänner verstehen, einschließlich, jedoch nicht darauf beschränkt, Natriumsalze, Kalziumsalze, Magnesiumsalze, Lithiumsalze, Kaliumsalze und Piperazinsalze. Die am meisten bevorzugten Salze sind Natriumsalze. Die östrogenen Verbindungen können von natürlichen und synthetischen Quellen abgeleitet werden. Vorzugsweise entspricht die therapeutisch wirksame Menge der östrogenen Verbindung einer Potenz von etwa 0,0 bis etwa 3 mg und vorzugsweise etwa 0,25 bis etwa 2 mg von oral verabreichtem Östradiol. Östrogene sind möglicherweise in prämenopausalen Frauen nicht erforderlich, insbesondere jenen, die orale Verhütungsmittel verwenden.

[0022] Im Hinblick auf androgene Verbindungen hängen Androgenspiegel mit dem Verlangen, der Sensitivität für Stimulierung, der Fähigkeit, Fantasien zu erleben, und der Fähigkeit, zum Orgasmus zu kommen, zusammen. Therapeutische Wirkungen hängen enger mit ungebundenen Spiegeln von Androgenen im Kreislauf gegenüber den gesamten Androgenen im Kreislauf zusammen. Da Androgene vorwiegend an das Sexualhormonbindende Globulin (SHBG) gebunden sind, können Faktoren, die den SHBG-Spiegel erhöhen, Spiegel von ungebundenem Androgen verringern und sich auf die Sexualität auswirken. Bemerkenswerterweise erhöht eine Behandlung von Frauen mit Östrogenen zum Beheben eines Mangels oder zum Beeinflussen der Fertilität (orale Verhütungsmittel) die SHBG-Spiegel, was bewirkt, dass effektive Spiegel von Androgenen im Kreislauf abnehmen, wodurch die Sexualfunktion von Frauen, die normalerweise adäquate Spiegel von Androgenen im Kreislauf aufweisen, beeinträchtigt wird.

[0023] Zu geeigneten androgenen Verbindungen zählen Methyltestosteron, Androsteron, Androsteronacetat, Androsteronpropionat, Androsteronbenzoat, Androsterondiol, Androsterondiol-3-acetat, Androsterondiol-17-acetat, Androsterondiol-3,17-diacetat,

Androsterondiol-17-benzoat, Androsterondion, Androstendion, Androstendiol, Dehydroepiandrosteron, Natriumdehydroepiandrosteronsulfat, Dromostanon, Dromostanonpropionat, Ethylöstrenol, Fluoxymesteron, Nandrolonphenpropionat, Nandrolondecanoat, Nandrolonfurylpropionat, Nandroloncylohexanpropionat, Nandrolonbenzoat, Nandroloncylohexancarboxylat, Androsterondiol-3-acetat-17-benzoat, Oxandrolon, Oxymetholon, Stanozolol, Testosteron, Testosterondecanoat, 4-Dihydrotestosteron, 5 α -Dihydrotestosteron, Testolacton, 17- α -Methyl-19-nortestosteron und pharmazeutisch unbedenkliche Ester und Salze davon und Kombinationen beliebiger der Vorstehenden. Vorzugsweise entspricht die therapeutisch wirksame Menge der androgenen Verbindung oralen Dosen von etwa 0,15 bis etwa 5 mg Methyltestosteron. Gefäßerweiternde Verbindungen oder Mittel erleichtern die erektile Reaktion der Klitoris in Frauen infolge einer Anschwellung der erektilen Gewebe der Genitalien mit Blut als Reaktion auf eine sexuelle Stimulierung. Zu geeigneten gefäßerweiternden Verbindungen zählen α -adrenerge Antagonisten. Zu beispielhaften α -adrenergen Verbindungen zählen Phentolamin, Phenoxybenzamin, Tolazolin, Doxazosin, Dibenzamin, Prazosin, Prazosinhydrochlorid, Phenoxybenzamin und dergleichen. Vorzugsweise wird Phentolamin verwendet und kann mit organischen und anorganischen Säuren pharmazeutisch unbedenkliche Salze bilden, wie in der US-Patentschrift Nr. 6,001,845 an Estok beschrieben. Vorzugsweise wird Phentolaminmesylat oder Phentolaminhydrochlorid verwendet. Gegebenenfalls können Apomorphin oder andere Opiatderivate mit Phentolamin verwendet werden. Zu anderen gefäßerweiternden Verbindungen zählen Phosphodiesterase-Typ-5-Inhibitoren (z. B. Sildenafil), Prostaglandin-E-Verbindungen (z. B. Alprostadil), Thymoxamin, Bromocriptin, Yohimbin, Papaverin, organische Nitrate, Imipramin, Verapamil, Naftidofuryl und Isosuprin. Kombinationen der verschiedenen gefäßerweiternden Verbindungen können verwendet werden. Vorzugsweise entspricht die therapeutisch wirksame Menge der gefäßerweiternden Verbindung zur oralen Verabreichung Dosen von etwa 5 bis etwa 80 mg und vorzugsweise etwa 20 bis etwa 80 mg Phentolaminhydrochlorid oder -mesylat.

[0024] Für Frauen mit einem intakten Uterus kann gegebenenfalls eine Progestinverbindung eingebunden werden. Zu geeigneten Progestinverbindungen zählen Desogestrel, Dydrogesteron, Ethynodioldiacetat, Medroxyprogesteron, Levonorgestrel, Medroxyprogesteronacetat, Hydroxyprogesteroncaproat, Norethindron, Norethindronacetat, Norethynodrel, Allylöstrenol, 19-Nortestosteron, Lynoöstrenol, Quingestanacetat, Medrogeston, Norgestrienon, Dimethisteron, Ethisteron, Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat, Megestrolacetat, Norgestimat, Norgestrel, Desogestrel, Trimegeston, Gestoden, Nomegestrola-

cetat, Progesteron, 5 α -Pregnan-3 β ,20 α -diolsulfat, 5 α -Pregnan-3 β ,20 β -diolsulfat, 5 α -Pregnan-3 β -ol-20-on, 16,5 α -Pregnen-3 β -ol-20-on, 4-Pregnen-20 β -ol-3-on-20-sulfat, Acetoxypregnenolon, Anagestonacetat, Cyproteron, Dihydrogesteron, Fluogestonacetat, Gestaden, Hydroxyprogesteronacetat, Hydroxymethylprogesteron, Hydroxymethylprogesteronacetat, 3-Ketodesogestrel, Megestrol, Melengestrolacetat, Norethisteron und Mischungen davon. Vorzugsweise entspricht die therapeutisch wirksame, orale Menge Dosen von etwa 0,5 bis etwa 20 mg und vorzugsweise etwa 1,0 bis etwa 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat.

[0025] Die vorliegende Erfindung umfasst pharmazeutisch unbedenkliche Arzneimittelprodukte, die eine Stoffverbindung der vorliegenden Erfindung und mindestens einen pharmazeutisch unbedenklichen Trägerstoff, ein pharmazeutisch unbedenkliches Verdünnungsmittel oder Hilfsmittel, deren Auswahl dem Fachmann bekannt ist, umfassen. Außerdem sind Arzneimittelproduktformulierungen beschrieben, beispielsweise in der Form von Tabletten; Brausetabletten; Pillen; Pulvern; Elixieren; Suspensionen; Emulsionen; Lösungen; Sirupen; Weich- und Hartgelatine-kapseln; transdermalen Pflastern; topischen Gelen, Cremes und dergleichen; vaginalen Suppositorien; sterilen injizierbaren Lösungen und steril verpackten Pulvern, sublingualen Tabletten, bukkalen Tabletten, bukkalen Adhäsivsystemen.

[0026] In bestimmten Ausführungsformen liegt das Arzneimittelprodukt in einer festen pharmazeutischen Zusammensetzung vor, die zur oralen Verabreichung geeignet ist. Eine feste Stoffverbindung gemäß der vorliegenden Erfindung kann gebildet werden und kann mit Hilfsmitteln gemischt und/oder mittels dieser verdünnt werden. Die feste Stoffverbindung kann auch in einen Trägerstoff eingeschlossen sein, der beispielsweise in der Form einer Kapsel, eines Beutels, einer Tablette, von Papier oder eines anderen Behältnisses sein kann. Wenn das Hilfsmittel als ein Verdünnungsmittel dient, kann es ein festes, halbfestes oder flüssiges Material sein, das als ein Vehikel, Trägerstoff oder Medium für die Stoffverbindung fungiert.

[0027] Verschiedene geeignete Hilfsmittel werden von Fachmännern verstanden werden und lassen sich in dem National Formulary, 19:2404-2406 (2000), finden. Beispiele geeigneter Hilfsmittel beinhalten, sind jedoch nicht darauf beschränkt, Stärken, Gummiarabicum, Kalziumsilikat, mikrokristalline Cellulose, Methacrylate, Schellack, Polyvinylpyrrolidon, Cellulose, Wasser, Sirup und Methylcellulose. Die Arzneimittelproduktformulierungen können darüber hinaus Gleitmittel, wie Talkum, Magnesiumstearat und Mineralöl; Netzmittel; Emulgatoren und Suspensionsmittel; Konservierungsmittel, wie Methyl- und Propylhydroxybenzoate; Süßstoffe oder Ge-

schmacksstoffe beinhalten. Polyole, Puffer und inerte Füllstoffe können gleichfalls verwendet werden. Beispiele von Polyolen beinhalten, sind jedoch nicht darauf beschränkt, Mannit, Sorbit, Xylit, Saccharose, Maltose, Glukose, Lactose, Dextrose und dergleichen. Geeignete Puffer umfassen, sind jedoch nicht darauf beschränkt, Phosphat, Citrat, Tartrat, Succinat und dergleichen. Andere inerte Füllstoffe, die verwendet werden können, umfassen jene, die in der Technik bekannt sind und bei der Herstellung verschiedener Dosierungsformen geeignet sind. Falls gewünscht können die festen Formulierungen andere Bestandteile enthalten, wie Auffüllungsmittel und/oder Granulierungsmittel und dergleichen. Die Arzneimittelprodukte der Erfindung können derart formuliert werden, dass sie eine schnelle, anhaltende oder verzögerte Freisetzung des Wirkstoffs nach Verabreichung an den Patienten durch Einsetzen von in der Technik wohl bekannten Vorgehensweisen bereitstellen.

[0028] Um Tabletten zur oralen Verabreichung zu bilden, kann die Stoffverbindung der vorliegenden Erfindung mittels eines Direktverdichtungsverfahrens hergestellt werden. In diesem Verfahren können die Arzneimittelwirkstoffe mit einem festen, pulverigen Trägerstoff, wie beispielsweise Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Stärke, Amylopektin, Cellulosederivate oder Gelatine und Mischungen davon, sowie mit einem Antifrikationsmittel, wie beispielsweise Magnesiumstearat, Calciumstearat und Polyethylenglykolywachse, gemischt werden. Das Gemisch kann dann unter Verwendung einer Maschine mit den entsprechenden Stanzern und Matrizen zu Tabletten verpresst werden, um die gewünschte Tablettengröße zu erhalten. Die Betriebsparameter der Maschine können vom Fachmann gewählt werden. Alternativ können Tabletten zur oralen Verabreichung mittels eines Nassgranulierungsverfahrens gebildet werden. Arzneimittelwirkstoffe können mit Hilfsmitteln und/oder Verdünnungsmitteln gemischt werden. Die festen Substanzen können auf eine gewünschte Teilchengröße gemahlen oder gesiebt werden. Dem Arzneimittel kann ein Bindemittel zugesetzt werden. Das Bindemittel kann in einem geeigneten Lösemittel suspendiert und homogenisiert werden. Der Wirkstoff und Zusatzstoffe können ebenfalls mit der Bindemittellösung gemischt werden. Das resultierende Trockengemisch wird mit der Lösung einheitlich angefeuchtet. Das Anfeuchten bewirkt in der Regel, dass die Teilchen sich leicht zusammenballen, und die resultierende Masse wird durch ein Edelstahlsieb mit einer gewünschten Größe gedrückt. Das Gemisch wird dann in Einheiten zur kontrollierten Trocknung für die festgelegte Zeitspanne, die zum Erzielen einer gewünschten Teilchengröße und Konsistenz erforderlich ist, getrocknet. Die Granalien des getrockneten Gemischs werden gesiebt, um etwaiges Pulver zu entfernen. Diesem Gemisch werden Spreng-, Antifrikations- und/oder Antihafmittel zugesetzt. Schließ-

lich wird das Gemisch unter Verwendung einer Maschine mit den entsprechenden Stanzern und Matrizen zu Tabletten verpresst, um die gewünschte Tablettengröße zu erhalten. Die Betriebsparameter der Maschine können vom Fachmann gewählt werden.

[0029] Wenn Dragees gewünscht werden, können die oben hergestellten Kerne mit einer konzentrierten Lösung von Zucker oder Cellulosepolymeren, die Gummiarabicum, Gelatine, Talkum, Titandioxid enthalten können, oder mit einem Lack, der in einem flüchtigen organischen Lösemittel, wässrigem Lösemittel oder einem Gemisch von Lösemitteln gelöst ist, überzogen werden. Diesem Überzug können verschiedene Farbstoffe zugesetzt werden, um zwischen Tabletten mit unterschiedlichen Wirkverbindungen oder mit unterschiedlichen Mengen der vorliegenden Wirkverbindung zu unterscheiden. In einer bestimmten Ausführungsform kann der Wirkstoff in einem Kern vorliegen, der von einer oder mehreren Schichten umgeben ist, die magensaftresistente Überzugsschichten enthalten.

[0030] Weichgelatine kapseln können hergestellt werden, wobei die Kapseln ein Gemisch des Wirkstoffs und von Pflanzenöl enthalten. Hartgelatine kapseln können Granalien des Wirkstoffs in Kombination mit einem festen, pulverigen Trägerstoff, wie beispielsweise Lactose, Saccharose, Sorbit, Mannit, Kartoffelstärke, Maisstärke, Amylopektin, Cellulosederivate und/oder Gelatine, enthalten.

[0031] In einer bevorzugten Ausführungsform ist die Formulierung in der Form oral verabreichter Tabletten, die die wie hierin ausgeführte Stoffverbindung der vorliegenden Erfindung zusammen mit den folgenden inaktiven Bestandteilen enthalten: Trikalziumphosphat(V), Kalziumsulfat, Carnaubawachs, Cellulose, Glycerolmonooleat, Lactose, Magnesiumstearat, Methylcellulose, pharmazeutische Lasur, Polyethylenglykol, Stearinsäure, Saccharose und Titandioxid. Solche Bestandteile können in Mengen vorliegen, die den in Premarin® (konjugierte Östrogentabletten, USP), das von Wyeth-Ayerst Laboratories in Philadelphia, Pennsylvania, USA, im Handel verfügbar gemacht wird, vorliegenden ähnlich sind. Tabletten, die die Wirkstoffe der Erfindung einsetzen, können Hilfsmittel enthalten, die den in den 0,3-mg-, 0,625-mg- und 1,25-mg-Tabletten von Premarin® (konjugierte Östrogentabletten, USP) enthaltenen ähnlich sind.

[0032] Flüssigpräparate zur oralen Verabreichung können in der Form von Sirupen oder Suspensionen, z. B. Lösungen, die einen Wirkstoff, Zucker und ein Gemisch aus Ethanol, Wasser, Glycerin und Propylenglykol enthalten, hergestellt werden. Falls gewünscht können solche Flüssigpräparate Farbstoffe, Geschmacksstoffe und Saccharin enthalten. Verdickungsmittel wie Carboxymethylcellulose können

ebenfalls verwendet werden.

[0033] Außerdem sind die obigen Formulierungen beschrieben, die zur parenteralen Verabreichung zu verwenden sind, wobei eine solche Formulierung sterile wässrige Injektionslösungen, nicht wässrige Injektionslösungen oder beide, die die Stoffverbindung der vorliegenden Erfindung umfassen, umfasst. Wenn wässrige Injektionslösungen hergestellt werden, kann die Stoffverbindung als ein wasserlösliches, pharmazeutisch unbedenkliches Salz vorliegen. Parenterale Präparate können Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und gelöste Substanzen enthalten, die die Formulierung mit dem Blut des beabsichtigten Empfängers isotonisch machen. Wässrige und nicht wässrige sterile Suspensionen können Suspensionsmittel und Verdickungsmittel enthalten. Die Formulierungen können in Einheitsdosis- oder Mehrfachdosisbehältnissen dargereicht werden, beispielsweise versiegelten Ampullen oder Fläschchen. Unvorbereitete Injektionslösungen und -suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granalien und Tabletten der zuvor beschriebenen Art hergestellt werden.

[0034] Außerdem ist das Arzneimittelprodukt der vorliegenden Erfindung in der Form einer injizierbaren Lösung beschrieben, die eine vorbestimmte Menge (z. B. 25 mg) der Stoffverbindung in einem sterilen lyophilisierten Kuchen enthält, der ebenfalls Lactose, Natriumcitrat und Simethicon enthält. Der pH-Wert einer Lösung, die die obigen Bestandteile enthält, kann unter Verwendung eines geeigneten Puffers (z. B. Natriumhydroxid oder Salzsäure) eingestellt werden. Die Wiederherstellung kann gemäß bekannten Verfahren durchgeführt werden, z. B. unter Verwendung eines sterilen Verdünnungsmittels (5 ml), das 2 Volumenprozent Benzylalkohol in sterilem Wasser enthält. Eine bevorzugte injizierbare Lösung ist Premarin® Intravenous ähnlich, das von Wyeth-Ayerst Laboratories im Handel verfügbar gemacht wird.

[0035] Die Stoffverbindung kann auch derart formuliert werden, dass es zur topischen Verabreichung geeignet ist (z. B. Vaginalcreme). Diese Formulierungen können verschiedene Hilfsmittel enthalten, die Fachmännern bekannt sind. Geeignete Hilfsmittel können Cetylestere wachs, Cetylalkohol, weißes Wachs, Glycerolmonostearat, Propylenglykol, Monostearat, Methylstearat, Benzylalkohol, Natriumlaurylsulfat, Glycerin, Mineralöl, Wasser, Carbomer, Ethylalkohol, Acrylatklebstoffe, Polyisobutylklebstoffe und Silikonklebstoffe beinhalten, sind jedoch nicht darauf beschränkt.

[0036] Außerdem ist das Arzneimittelprodukt in der Form einer Vaginalcreme beschrieben, die die wie hierin ausgeführte Stoffverbindung enthält, die in einer nicht verflüssigenden Base vorliegt. Die nicht verflüssigende Base kann verschiedene inaktive Be-

standteile enthalten, wie beispielsweise Cetylestere wachs, Cetylalkohol, weißes Wachs, Glycerolmonostearat, Propylenglykol, Monostearat, Methylstearat, Benzylalkohol, Natriumlaurylsulfat, Glycerin und Mineralöl. Eine solche Zusammensetzung kann ähnlich zu Premarin® Intravenous formuliert sein, das von Wyeth-Ayerst Laboratories im Handel verfügbar gemacht wird.

[0037] Dosisseinheiten zur vaginalen oder rektalen Verabreichung können in der Form von Suppositorien hergestellt werden, die die Stoffverbindung in einem Gemisch mit einer neutralen Polyethylenglykol-Fettbase enthalten können, oder sie können in der Form rektaler Gelatine kapseln hergestellt werden, die den Wirkstoff in einem Gemisch mit einem Pflanzenöl oder Paraffinöl enthalten.

[0038] Die pharmazeutische Verbindung der vorliegenden Erfindung kann in den obigen Formen in einer Vielfalt von Vorgehensweisen verabreicht werden. Zum Beispiel können eine therapeutisch wirksame Menge einer östrogenen Verbindung und eine therapeutisch wirksame Menge einer androgenen Verbindung beispielsweise auf einer ständigen Basis in Tablettenform an die Frau verabreicht werden, worauf das Verabreichen einer therapeutisch wirksamen Menge einer gefäßerweiternden Verbindung auf einer Leistung-bei-Bedarf-Basis (performance-on-demand, POD) folgt, einschließlich vor oder während sexueller Aktivität. Alternativ können alle Verbindungen als eine Kombination verabreicht werden, wie in Tablettenform. Die Wahl der Verabreichungsform liegt innerhalb der Fertigkeiten des Fachmanns.

[0039] Die vorliegende Erfindung wird in den folgenden Beispielen ausführlicher beschrieben. Diese Beispiele sollen die Erfindung veranschaulichen und sollen nicht als diese einschränkend aufgefasst werden.

BEISPIELE

Beispiel 1

[0040] Abgabesystem zur oralen Verabreichung von Östrogen, Androgen und Vasodilatator Eine Tablette mit sofortiger Freisetzung kann hergestellt werden, indem 0,6 mg Östrogen und 2,5 mg Androgen vereint werden und dann die Komponenten mit Laktose, Kalziumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, alpha-Tocopherol, Maltodextrin und Magnesiumstearat trocken vermischt werden, um eine Tablette mit sofortiger Freisetzung zu bilden. Die Tablette mit sofortiger Freisetzung, die das Östrogen und das Androgen enthält, wird in Verbindung mit einer schnell auflösenden Tablette eines Vasodilatators (gefäßerweiternde Substanz) zur Behandlung von weiblicher sexueller Dysfunktion gegeben.

[0041] Die Schritte, die zum Herstellen der Tablette mit sofortiger Freisetzung erforderlich sind, folgen. Zunächst sollten 8000 Gramm Lactosemonohydrat in einen 10-Kubikfuß-Mischer des V-Typs geschüttet werden. Als Nächstes können 500 Gramm Kalziumcarbonat und 500 Gramm Natriumhydrogencarbonat zugegeben werden und die Kombination kann dann 10–15 Minuten gemischt werden.

[0042] Der nächste Schritt in der Herstellung der Tablette beinhaltet die Zugabe von 250 Gramm Androgen, wie Methyltestosteron, und 60 Gramm Östrogen, wie Östradiol, zu dem Gemisch im V-Mischer und das Mischen der Kombination für 10–12 Minuten.

[0043] Als Nächstes können ungefähr 390 Gramm alpha-Tocopherol, 200 Gramm Maltodextrin und 100 Gramm Magnesiumstearat dem Gemisch im V-Mischer zugesetzt werden und die Kombination kann 2–3 Minuten gemischt werden.

[0044] Diese Mischung kann dann in eine geeignete Tablettenpresse überführt werden und verdichtet werden, um einhunderttausend Kerne mit einem Gewicht von jeweils 100 mg herzustellen, die zum Filmüberzug mit Eudragit E™ bereit sind, um eine fertige, mit Film überzogene Tablette mit sofortiger Freisetzung herzustellen. Diese Tabletten sind dazu ausgelegt, einmal täglich gegeben zu werden.

[0045] Im selben Beispiel wird die Vasodilatator-Tablette mit schneller Freisetzung hergestellt, indem ungefähr 500 Gramm Povidon und 500 Gramm niedermolekulare hydrolysierte Gelatine in einen 2-Kubikfuß-Mischer des V-Typs gegeben werden und die Kombination dann 2 bis 3 Minuten gemischt wird. Diesem Gemisch können 110 Gramm Phentolamin zugegeben werden und dann kann das Gemisch 5 Minuten gemischt werden. Als Nächstes werden ungefähr 50 Gramm Poloxamer zugegeben und die Kombination wird 2–3 Minuten gemischt. Dieses Gemisch kann dann in eine geeignete Tablettenpresse überführt werden und verdichtet werden, um 11.600 Kerntabletten herzustellen, die jeweils 100 mg wiegen. Jeder Kern enthält ungefähr jeweils 10 mg Phentolamin. Die Kerne können dann mit einer 1%-igen Lösung von Povidon überzogen werden, um eine schnell auflösende Tablette herzustellen, die einmal täglich einzunehmen ist.

Beispiel 2

[0046] In diesem Beispiel wird eine Tablette mit einmaliger modifizierter Freisetzung, die 0,6 mg Östrogen, 2,5 mg Androgen und 10 mg Vasodilatator umfasst, zur Behandlung von weiblicher sexueller Dysfunktion gegeben.

[0047] Die Tablette mit modifizierter Freisetzung kann wie folgt hergestellt werden. Im ersten Schritt

werden 8000 Gramm Lactosemonohydrat in einen 10-Kubikfuß-Mischer des V-Typs geschüttet. Als Nächstes werden 500 Gramm Kalziumcarbonat und 500 Gramm Natriumhydrogencarbonat der Lactose zugesetzt und dann wird dieses Material 10–15 Minuten gemischt.

[0048] Schritt zwei beinhaltet die Zugabe von 250 Gramm Androgen, wie Methyltestosteron, und 60 Gramm Östrogen, wie Östradiol, zu dem Gemisch im V-Mischer und dann wird die Kombination davon 10–12 Minuten gemischt.

[0049] In Schritt drei werden ungefähr 390 Gramm alpha-Tocopherol, 200 Gramm Maltodextrin und 100 Gramm Magnesiumstearat dem Gemisch im V-Mischer zugesetzt und dann wird 2–3 Minuten gemischt.

[0050] Diese Mischung kann dann in eine geeignete Tablettenpresse überführt werden und verdichtet werden, um einhunderttausend Kerne mit einem Gewicht von jeweils 100 mg herzustellen, die zum Filmüberzug mit Eudragit E™ bereit sind, um einen magensaftresistenten, mit Film überzogenen Kern mit modifizierter Freisetzung herzustellen. Dieser Kern kann dann in einem Wirbelschichtrockner mit Phentolamin überzogen werden, um eine Gewichtszunahme von 10 mg/Kern zu erzielen. Diese Kerne werden dann mit einer Lösung von Povidon überzogen, um eine Gewichtszunahme von 5 % zu erhalten. Dieses fertige Arzneimittelprodukt, wenn es zur Behandlung von weiblicher sexueller Dysfunktion angewendet wird, stellt Phentolamin auf einer Basis sofortiger Freisetzung und Östradiol und Methyltestosteron auf einer Basis modifizierter Freisetzung bereit.

Beispiel 3

[0051] Beispiel 3 illustriert eine Tablette mit modifizierter Freisetzung. Diese Tablette enthält 0,6 mg Östrogen, 2,5 mg Androgen und 10 mg Vasodilatator. Diese Komponenten können mit Lactose, Kalziumcarbonat, Natriumhydrogencarbonat, alpha-Tocopherol, Maltodextrin und Magnesiumstearat trocken vermischt werden und dann mit Ethylcellulose überzogen, um eine Tablette mit modifizierter Freisetzung zur Behandlung von weiblicher sexueller Dysfunktion zu bilden.

[0052] Um eine solche Tablette herzustellen, können die folgenden Schritte durchgeführt werden. Im ersten Schritt werden 7000 Gramm Lactosemonohydrat in einen 10-Kubikfuß-Mischer des V-Typs geschüttet. Als Nächstes werden 500 Gramm Kalziumcarbonat und 500 Gramm Natriumhydrogencarbonat der Lactose zugesetzt und dann wird dieses Gemisch 10–15 Minuten gemischt.

[0053] In Schritt zwei können ungefähr 1000

Gramm Phentolamin, 250 Gramm Androgen, wie Methyltestosteron, und 60 Gramm Östrogen, wie Östradiol, zu dem Gemisch im V-Mischer gegeben und dann wird ungefähr 10–12 Minuten gemischt.

[0054] Schritt drei beinhaltet die Zugabe von ungefähr 390 Gramm alpha-Tocopherol, 200 Gramm Maltodextrin und 100 Gramm Magnesiumstearat zu dem Gemisch im V-Mischer und dann wird dieses Gemisch 2–3 Minuten gemischt.

[0055] Diese Mischung kann dann in eine geeignete Tablettenpresse überführt werden und verdichtet werden, um einhunderttausend Kerne mit einem Gewicht von jeweils 100 mg herzustellen, die zum Filmüberzug mit Ethylcellulose bereit sind, um eine fertige, mit Film überzogene Tablette mit modifizierter Freisetzung herzustellen. Diese hergestellten Tabletten können einmal täglich zur Behandlung von weiblicher sexueller Dysfunktion gegeben werden.

Patentansprüche

1. Verwendung einer östrogenen Verbindung, einer androgenen Verbindung und einer gefäßerweiternden Verbindung zur Herstellung eines oralen Arzneimittels zur Behandlung von weiblicher sexueller Dysfunktion.

2. Verwendung einer östrogenen Verbindung, einer androgenen Verbindung und einer gefäßerweiternden Verbindung zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von weiblicher sexueller Dysfunktion, wobei die östrogene Verbindung und die androgene Verbindung als ein erstes orales Arzneimittel kombiniert werden und die gefäßerweiternde Verbindung als ein zweites Arzneimittel bereitgestellt wird.

3. Verwendung nach Anspruch 2, wobei die gefäßerweiternde Verbindung auf einer Leistung-bei-Bedarf-Basis verabreicht wird.

4. Verwendung nach Anspruch 2, wobei die Kombination der östrogenen Verbindung und der androgenen Verbindung auf einer ständigen Basis verabreicht wird und wobei die gefäßerweiternde Verbindung auf einer ständigen Basis verabreicht wird.

5. Verwendung nach Anspruch 2, wobei die Kombination der östrogenen Verbindung und der androgenen Verbindung und die gefäßerweiternde Verbindung gleichzeitig verabreicht werden.

6. Verwendung nach Anspruch 2, wobei die Kombination des Verabreichens der östrogenen Verbindung und der androgenen Verbindung und des Verabreichens der gefäßerweiternden Verbindung in Tablettenform verabreicht wird.

7. Verwendung nach Anspruch 2, wobei die Kombination der östrogenen Verbindung und der androgenen Verbindung auf einer ständigen Basis verabreicht wird und wobei die gefäßerweiternde Verbindung auf einer Leistung-bei-Bedarf-Basis verabreicht wird.

8. Verwendung nach einem der Ansprüche 3 oder 7, wobei die gefäßerweiternde Verbindung vor oder während sexueller Aktivität verabreicht wird.

9. Verwendung nach Anspruch 2, wobei die Kombination der östrogenen Verbindung und der androgenen Verbindung in einer Tablettenform verabreicht wird und wobei die gefäßerweiternde Verbindung in einer Tablettenform verabreicht wird.

10. Verwendung nach Anspruch 2, wobei die Kombination der östrogenen Verbindung und der androgenen Verbindung in einer Tablettenform verabreicht wird und wobei die gefäßerweiternde Verbindung in einer topischen Form verabreicht wird.

11. Verwendung nach Anspruch 10, wobei die topische Form aus der Gruppe bestehend aus Pflastern, Gelen und Cremes ausgewählt ist.

12. Verwendung nach Anspruch 10 oder 11, wobei die topische Form auf die Haut aufgetragen wird.

13. Verwendung nach einem der Ansprüche 10 bis 12, wobei die topische Form auf die Vagina aufgetragen wird.

14. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die östrogene Verbindung aus der Gruppe bestehend aus Östron, 17α -Östradiol, 17β -Östradiol, Equilin, 17α -Dihydroequilin, 17β -Dihydroequilin, Equilenin, 17α -Dihydroequilenin, 17β -Dihydroequilenin, $\Delta^{8,9}$ -Dehydroöstron, 17α - $\Delta^{8,9}$ -Dehydroöstradiol, 17β - $\Delta^{8,9}$ -Dehydroöstradiol, Ethinylöstradiol, Östradiolvalerat, 6-OH-Equilenin, 6-OH- 17α -Dihydroequilenin, 6-OH- 17β -Dihydroequilenin und Mischungen, Konjugaten und Salzen davon ausgewählt ist.

15. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die androgene Verbindung aus der Gruppe bestehend aus Methyltestosteron, Androsteron, Androsteronacetat, Androstendion, Androstendiol, Androsteronpropionat, Androsteronbenzoat, Androsterondiol, Androsterondiol-3-acetat, Androsterondiol-17-acetat, Androsterondiol-3,17-diacetat, Androsterondiol-17-benzoat, Androsterondiol-3-acetat-17-benzoat, Androsterondion, Dehydroepiandrosteron, Natriumdehydroepiandrosteronsulfat, Dromostanolon, Dromostanolonpropionat, Ethylöstrenol, Fluoxymesteron, Derdical, Nandrolonphenpropionat, Nandrolondecanoat, Nandrolonfurylpropionat, Nandroloncylohexanpropionat, Nandro-

Ionbenzoat, Nandroloncylohexancarboxylat, Oxandrolon, Oxymetholon, Stanozolol, Testosteron, 17- α -Methyl-19-nortestosteron, Testosterondecanoat, 4-Dihydrotestosteron, 5 α -Dihydrotestosteron, Testolacton, pharmazeutisch unbedenklichen Estern und Salzen davon und Kombinationen beliebiger der Vorstehenden ausgewählt ist.

postmenopausalen Frau ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen

16. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die gefäßerweiternde Verbindung ein alpha-adrenerger Antagonist ist.

17. Verwendung nach Anspruch 16, wobei die gefäßerweiternde Verbindung Phentolaminmesylat oder Phentolaminhydrochlorid ist.

18. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei die gefäßerweiternde Verbindung weiterhin Apomorphin enthält.

19. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Arzneimittel weiterhin eine Progesterinverbindung umfasst.

20. Verwendung nach Anspruch 19, wobei die Progesterinverbindung aus der Gruppe bestehend aus Desogestrel, Dydrogesteron, Ethynodioldiacetat, Medroxyprogesteron, Levonorgestrel, Medroxyprogesteronacetat, Hydroxyprogesteroncaproat, Norethindron, Norethindronacetat, Norethynodrel, Allylöstrenol, 19-Nortestosteron, Lynoöstrenol, Quingestanolacetat, Medrogeston, Norgestrienon, Dimethisteron, Ethisteron, Cyproteronacetat, Chlormadinonacetat, Megestrolacetat, Norgestimat, Norgestrel, Desogestrel, Trimegeston, Gestoden, Nomegestrolacetat, Nomegestrolprogesteron, 5 α -Pregnan-3 β ,20 α -diolsulfat, 5 α -Pregnan-3 β ,20 β -diolsulfat, 5 α -Pregnan-3 β -ol-20-on, 16,5 α -Pregnen-3 α -ol-20-on, 4-Pregnen-20 β -ol-3-on-20-sulfat, Acetoxypregnenolon, Anagestonacetat, Cyproteron, Dihydrogesteron, Flurogestonacetat, Gestaden, Hydroxyprogesteronacetat, Hydroxymethylprogesteron, Hydroxymethylprogesteronacetat, 3-Ketodesogestrel, Megestrol, Melengestrolacetat, Norethisteron und Mischungen davon ausgewählt ist.

21. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Arzneimittel dazu formuliert ist, eine schnelle, anhaltende oder verzögerte Freisetzung eines Wirkstoffs bereitzustellen.

22. Verwendung nach Anspruch 9, wobei das Arzneimittel die gefäßerweiternde Verbindung auf einer Basis sofortiger Freisetzung und die östrogene Verbindung und die androgene Verbindung auf einer Basis modifizierter Freisetzung bereitstellt.

23. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, wobei das Arzneimittel zur Behandlung von weiblicher sexueller Dysfunktion in einer