

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

02 102954 00

ATORIO

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 02102954 00000000

Folios: 84

Fecha (AMD): 2002-11-13 18:14:59

Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
2000-3**

1) SOLICITUD DE:			
☒ Patente de invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
2) SOLICITANTE (71)	Nombre: Zonagen, Inc. Dirección: 2408 Timberloch Place, B-4 The Woodlands, Texas 77380, Estados Unidos de América Nacionalidad o domicilio: Woodlands, Texas, Estados Unidos Lugar de constitución: Woodlands, Texas, Estados Unidos Teléfono: Fax: E. Mail	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO _____	
3) REPRESENTANTE O APODERADO (74)	Nombre: DILIA MARIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN Dirección: Carrera 11 N°. 93-43 Of. 404 Santafé de Bogotá D.C. Teléfono: 6350835 Fax: 6350824 E. Mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co	IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO: 41.654.882 TP: 20824 CSJ	
4) INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Joseph S. Podolski Dirección: 3 Pebble Hollow Court The Woodlands, Texas 77381 Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO _____	
5) Título (54) TERAPIA DE COMBINACIÓN PARA MODULAR LA RESPUESTA SEXUAL HUMANA			
6) Clasificación internacional (51) AG1K31/417 ; 31/485			
7) PRIORIDAD		33) País de Origen	(32) Fecha
SI ☐ NO ☒			
8) Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los: 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses ☐ Otro ☐			
9) Comprobante de pago N°. 02-72,962 Fecha: OCTUBRE 30, 2002			



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 02162954 00000000
Fecha (AMH): 2002-11-13 18:14:59
Folios: 84
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAL
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 72,962
FECHA : OCTUBRE 30 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE MODET Y CD. COLOMB	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4801709	30/10/2002	756,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	378,000.00
1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	378,000.00
	TOTAL :	\$ 378,000.00

SON SEISCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

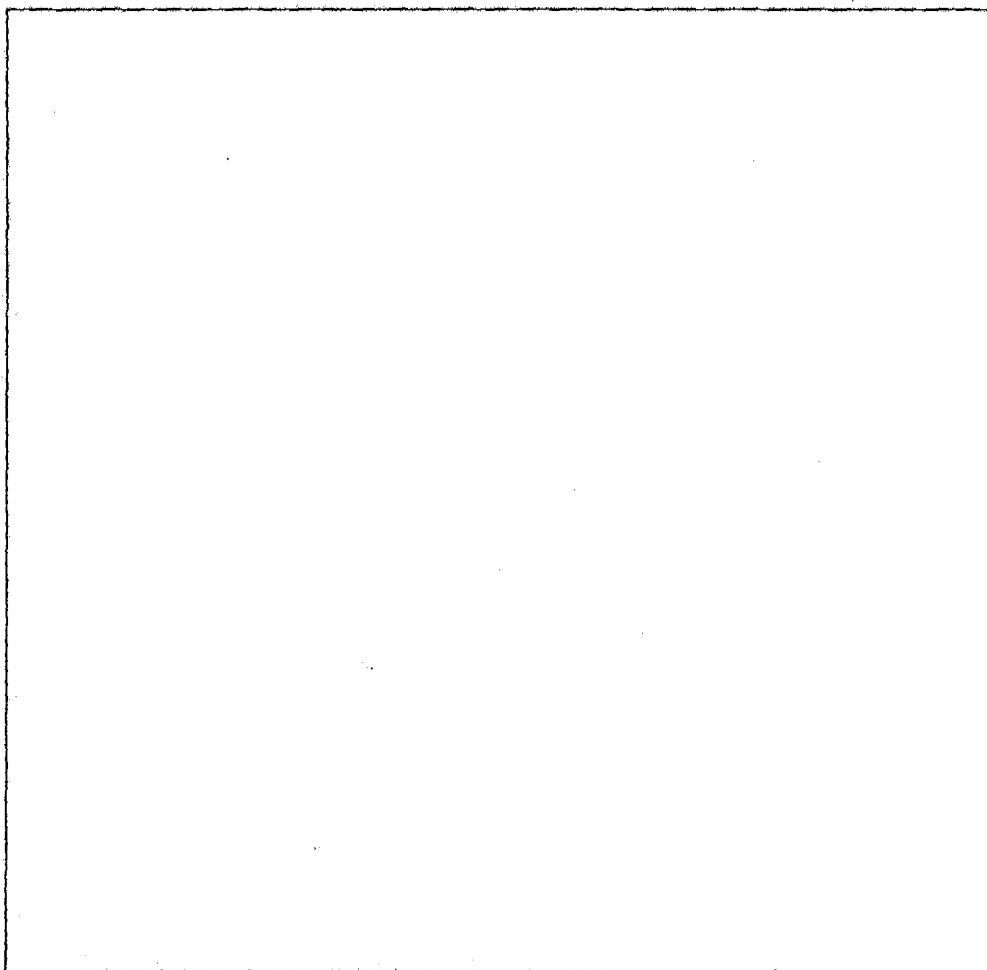
Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

10)

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad
- ☐ Certificado de existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes, si fuera el caso
- ☐ Copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Descripción de la invención
- ☒ Una o más reivindicaciones
- ☐ Dibujos y /o planos necesarios
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cm

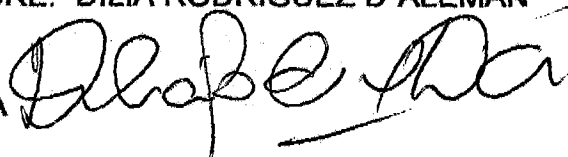
11) FIGURA CARACTERÍSTICA:



12)

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA



C.C. 41.654.882 de Bogota TP 20824 CSJ

TERAPIA DE COMBINACION PARA MODULAR LA RESPUESTA SEXUAL HUMANA.

CAMPO DE LA INVENCION

La aplicación se dirige a composiciones útiles en la modulación de la respuesta sexual humana sobre demanda y métodos para modular la respuesta sexual humana.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La respuesta sexual humana tanto en machos como hembras resulta de un complejo interjuego de influencias psicológicas, hormonales y otras fisiológicas. Un importante aspecto de la respuesta sexual humana que es común tanto a hombres como a mujeres es la respuesta eréctil que resulta en sí misma de un interjuego entre el sistema nervioso autonómico, el sistema endocrino y el sistema circulatorio.

La falla de la respuesta eréctil es más común en hombres y se denomina como impotencia. La impotencia es la incapacidad de un macho de lograr una erección sostenida de un pene lo suficiente para la penetración

vaginal y el intercurso. Numerosas aproximaciones se han hecho en intentos para tratar la impotencia. Estas aproximaciones incluyen el uso de prótesis implantadas en el pene externa o internamente. (Ver, por ejemplo, patente estadounidense No. 5 065,744, de Zumanowsky). También han sido utilizadas una variedad de drogas y métodos para administrar drogas en intentos para tratar la impotencia. Por ejemplo, la patente estadounidense No. 3,943,246 de Sturmer dirigida al tratamiento de la impotencia en hombres mediante administración bucal y peroral de dosis diarias de 300-1500 unidades internacionales (I.U.) de oxitocina o dosis diariamente divididas de 150-250 I. U. de desamino-oxitocina. La patente establece que la administración bucal de 100 I.U. 3 veces al día durante 14 días da como resultado una mejora de la impotentia erectionis en 12 de los 16 pacientes tratados.

La patente estadounidense No. 4, 530,920 de Néstor et al. Sugiere la posibilidad de que la administración de análogos de nonapeptido y de dicaeptido de hormona luteinizante que libera agonistas de hormona puede ser útil en la inducción o mejoramiento del comportamiento sexual o la terapia para impotencia o frigidez. Néstor et

66

al., sugiere numerosas rutas de administración de los análogos incluyendo bucal, sublingual, oral, parenteral, (incluyendo subcutánea, intramuscular, y administración intravenosa), rectal, vaginal, y otras.

La patente estadounidense No. 4, 139,617 de Grunwell et al. sugiere que la administración bucal otras rutas de administración de 19-oxigenado-androst-5-enos para mejoramiento mediado endocrino del alivio en humanos.

La patente estadounidense No. 4, 863,911 de Anderson et al. se dirige a métodos para tratar disfunción sexual en mamíferos utilizando un derivado de estrógeno que penetra una barrera sangre-cerebro, biooxidizable. Uno de los objetos pretendidos de la invención de Anderson et al. es el tratamiento de "impotencia sicológica" en machos. Los resultados del ensayo mostraron que las drogas utilizadas en el estudio estimularon el comportamiento montante, intromisión, y latencia de monta en ratas castradas.

Un número de publicaciones ha propuesto el uso de varios vasodilatadores para el tratamiento de impotencia en machos. Los intentos de utilizar vasodilatadores para

7
7

el tratamiento de impotencia fueron sugeridos por el hecho de que un significativo porcentaje de casos de impotencia se notaron por ser vasculogénicos, es decir resultantes de insuficiencia vascular.

Voss et al., patente estadounidense No. 4,801, 587, emitida en enero 31, 1989, se dirige al uso de un ungüento que contienen un agente vasodilatador y un portador para aplicación tópica en el pene de los hombres impotentes. La patente de Voss et al. también describe la aplicación de tal ungüento en la uretra del pene que utiliza un catéter así como también un régimen multietapa para aplicar un vaso dilatador a la piel del pene. Además, Voss et al, propone

La remoción quirúrgica de una porción de la cubierta fibrosa que rodea el cuerpo cavernoso, facilitando de esta manera la penetración de un ungüento que contienen vasodilatador en el cuerpo cavernoso. Los vasodilatadores sugeridos para el uso por Voss et al, incluyeron papaverina, hidralazina, nitroprusido de sodio, fenoxibenzamina, y fentolamina. La patente de Voss et al, sin embargo, no suministra información con relación a la eficacia presente de los tratamientos propuestos o la naturaleza de la respuesta a tales tratamientos.

S
9

La patente estadounidense No. 4,127,118 de Latorre describe el tratamiento en impotencia de machos al dirigir una inyección de drogas vasodilatantes dentro del cuerpo cavernoso y el cuerpo esponjoso del pene utilizando una jeringa y una o más agujas hipodérmicas. Más particularmente, la patente de Latorre propone la inyección intracavernosa e intraspongiosa de aminas simpatomiméticas tales como clorhidrato de nilidrina, un agente bloqueador adrenergico tal como el clorhidrato de tolazolina, y vasodilatadores que actúan directamente como clorhidrato de isoxsuprina y alcohol nicotinil.

Brindley, G.S. (Br. J. Pharmac. 87:495-500, 1986) mostraron que, cuando se inyectaba directamente dentro del cuerpo cavernoso utilizando una aguja hipodérmica, ciertas drogas que relajan músculos lisos que influyen fenoxibenzamina, fentolamina, timoxamina, imipramina, verapamil, papaverina, y naftidrofurilo, causaron erección. Este estudio notó que la inyección de una "dosis apropiada de fenoxibenzamina o papavarina es seguida por una erección inflexible que dura durante horas". La inyección de otras drogas estudiadas indujeron

erecciones que duraron desde 11 minutos a aproximadamente 6,5 horas.

Zorgniotti et al., J. Urol. 133 :39-41 (1985) demostraron que la inyección intracavernosa de una combinación de papaverina y fentolamina podría dar como resultado una erección en hombres impotentes de otra manera. Similarmente, Althof et al. J. Sex Marital Ther. 17 (2): 101-112 (1991) reportaron que la inyección intracavernosa de clorhidrato de papaverina y mesilato de fentolamina daban como resultado una capacidad eréctil mejorada de aproximadamente el 84% de los pacientes inyectados. Sin embargo, en ese estudio la proporción de excepción fue del 57%, los nódulos fibróticos desarrollados en 26% de los pacientes, 30% de los pacientes desarrollaron valores de función hepáticos subnormales, y se presentaron magulladuras en el 19% de los pacientes.

Otros estudios que describen la inyección intracavernosa de drogas que utilizan agujas hipodérmicas para el tratamiento de impotencia incluyen: Brindley, J. Physiol. 342:24P (1983); Brindley, Br. J. Psychiatr.

143;312-337 (1983); Virag, Lancet ii:978 (1982); y Virag, et al., Angiology 35:79-87 (1984).

Mientras que la inyección intracavernosa puede ser útil para inducir erecciones en hombres impotentes, la técnica tiene numerosos inconvenientes. Los inconvenientes obvios incluyen dolor, riesgo de infección, inconveniencia e interferencia con la espontaneidad del acto sexual. El priapismo (erección prolongada y dolorosa) también parece ser un problema potencial cuando se utilizan métodos de inyección. Ver, por ejemplo, Brindley, (1986). Otro problema que surge en algunos casos de inyección intracavernosa involucra la formación de lesiones fibróticas en el pene. Ver como por ejemplo, Corriere, et al., J. Urol.140:615-617 (1988) y Larsen, et al. J. Urol. 137:292-293 (1987).

La fentolamina, que ha mostrado tener el potencial de inducir erección cuando se inyecta intracavernosamente, también se ha administrado oralmente para ensayar sus efectos en hombres que tienen una insuficiencia eréctil no específica (Gwinup, Ann. Int. Med. 15 de julio 1988 pp. 162-163) En ese estudio, 16 pacientes ingirieron un placebo o una dosis administrada

H
11

oralmente de 50 mg de fentolamina. 11 de los 16 pacientes (que incluyeron pacientes tratados con 3 placebos) se volvieron tumescentes, y llegaron a tener una respuesta a la estimulación sexual, y fueron capaces de lograr una erección suficiente para la penetración vaginal después de esperar 1,5 horas para intentar el intercurso.

Sonda et al. J. Sex & Marital Ther. 16(1):15-21 reportaron que la ingestión de yohimbina dio como resultado una mejora subjetiva en la capacidad eréctil en 38% de los hombres impotentes tratados, pero solo el 5% de los pacientes tratados reportaron satisfacción completa.

El interés del antecedente de la invención es la descripción de Stanley et al. Patente estadounidense No. 4,885,173, que se dirige a métodos que administran drogas que tienen actividad cardiovascular o vascular renal a través del uso de una droga en forma de paleta que de manera cierta facilita la absorción a través de los tejidos de la mucosa de la boca, faringe y esófago. La patente de Stanley et al. propone un gran número de drogas administradas en forma de paleta para mejorar la función cardiovascular que incluyen drogas que exhiben

efectos vasodilatadores directos, que incluyen bloqueadores del canal de calcio, agentes de bloqueo β -adrenérgicos, agentes de bloqueo receptores de serotonina, agentes de bloqueo de angina, otros agentes anti hipertensivos, agentes estimulantes cardíacos, y agentes que mejoran la función vascular renal.

La patente estadounidense No. 5,059, 603 de Rubin describe la administración tópica al pene de isoxsuprina y cafeína, y nitroglicerina y cafeína junto con compuestos portadores adecuados para el tratamiento de impotencia.

Giocco y Zorogniotti patente estadounidense No. 5,565,466 describe la administración por transmucosa de una variedad de vasodilatadores que incluyen mesilato de fentolamina para modular la respuesta sexual humana.

El sildenafil, (viagraTM, pfizer, Inc.) 5-[2-etoxi-5-(4-metilpiperazina-1-ilsulfonil)fenil]-1-metil-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona también ha mostrado ser útil como un tratamiento oral para disfunción eréctil en machos. [Martel et al., Sildenafil. Drugs of the Future, 22:138-143 (1997) que se incorpora

en su totalidad aquí como referencia]. Ver también, Boolell et al., int'l. J. Import. Res., 8:47-52 (1996) y Boolell et al., Br. J. Urol., 78:257-261 (1996) los cuales se incorporan aquí como referencia en su totalidad. El Sildenafil y los compuestos relacionados se describen en la EP 070255B1, que se incorpora aquí como referencia, son un tipo de inhibidor de fosfodiesterasa V y más particularmente un inhibidor de fosfodiesterasa específica de GMP cíclico.

La patente estadounidense No. 5,731,339 de Lowrey describe composiciones administrables oralmente que actúan rápido que comprenden vasodilatadores tales como mesilato de fentolamina HCl fentolamina y otros que permiten la mejora en la capacidad eréctil o la respuesta sexual tanto en hombres como en mujeres.

Típicamente, las composiciones administrables oralmente anteriores muestran proporciones de éxito de menos del 100% en las poblaciones tratadas. Los resultados también muestran que la calidad de la respuesta sexual vista en los pacientes, es decir, la rigidez relativa de las erecciones logradas con, por ejemplo, sildenafil es variable. [Ver Boolell et al., Br.

J. Urol, 78:257-261 (1996).] por lo tanto, subsiste la necesidad en la técnica de composiciones y métodos efectivos para modular la respuesta sexual en humanos y especialmente mejorar la capacidad eréctil en individuos que sufren de disfunción eréctil o para quienes la calidad de su respuesta sexual es menos que satisfactoria. Idealmente, tales medios serían convenientes y simples de usar, no requerirían un régimen de dosis constante y aún dosis múltiples para lograr los resultados deseados (es decir estarían disponible por demanda), no serían invasivos, permitirían una capacidad rápida y predecible para mejorar la respuesta sexual, y mejorarían la calidad de la respuesta sexual.

RESUMEN DE LA INVENCION

La presente invención suministra composiciones y métodos mejorados para modular la respuesta sexual humana tanto en machos como e hembras al administrar dos o más agentes farmacéuticamente activos a la circulación, cuya combinación da como resultado una respuesta sexual mejorada, por ejemplo, al mejorar el flujo de sangre en los genitales. En una modalidad d la invención, la respuesta sexual humana en machos y hembras se dobla bajo

15
15

demanda al administrar una cantidad que modula la respuesta efectiva de dos o más agentes farmacéuticamente activos uno de los cuales es un inhibidor de fosfodiesterasa (o ambos inhibidores de fosfodiesterasa específica de cGMP o cAMP) y el otro o los otros los cuales son un agonista α -adrenergico y/o un agonista dopaminergico, junto con una formulación oralmente administrable. Preferiblemente, la formulación comprende los agentes farmacéuticamente activos en una tableta o cápsula oralmente administrable.

Otro aspecto de la presente invención se dirige a una combinación de un primer agente farmacéuticamente activo y un segundo agente farmacéuticamente activo en donde el primer agente farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste de fentolamina, mesilato de fentolamina, clorhidrato de fentolamina, fenoxibenzamina, yohimbina, nitratos orgánicos (por ejemplo nitroglicerina), timoxamina, imipramina, verapamilo, isoxsuprina, naftidrofurilo, tolazolina, y en donde el segundo agente farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste de inhibidores de fosfodiesterasa o un agonista dopaminergico. El primer agente farmacéuticamente activo actualmente preferido es

el mesilato de fentolamina. Los inhibidores de fosfodiesterasa preferidos incluyen derivados de xantina, amrinona, vesnarinona, milrinona, rolipram, RO-1724, 8-metoximetil IBMX, cilostamida, zapranast, MY-5445, M&B 22, 948, fenoximona, dipyridamole, IBMX, las 5-(2'-alcoxifenil)pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas, es decir, sildenafil, (viagraTM) también denominado como 5-[2-etoxi-5-(4-metilpiperazina-1-ilsulfonil)fenil]-1-metil-3propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo-[4,3-d]pirimidin-7-ona (ver, Drugs of the future 22(2):138-143 (1997)), O 1-[4-etoxi-3-(6,7-dihidro-1-metil-7-oxo-3-propil-1H-pirazolo[4,3-d]pirimidina-5-il)fenilsulfonil]4-metilpiperazina (ver Boolell et al., Int. Impot. Res., 8:47-52 (1996)) y sus sales y papaverina. Un agonista dopaminergico preferido útil en la practica de la invención es apomorfina (Pentech Pharmaceuticals).

Otros agentes farmacéuticamente activos que son útiles en la combinación de la presente invención incluyen atipemazola, deacetilmoxixilito HCl, delecuamina HCl alprostadil. La invención también contempla formulaciones que comprenden un agonista α -adrenergico tal como mesilato de fentolamina en combinación con un agente que mejora la actividad de sintasa de oxido

nítrico en un sujeto humano. Aún en otras modalidades de la presente invención, dos o más agentes farmacéuticamente activos pueden ser administrados separadamente en tanto que los dos o más agentes estén presentes en circulaciones simultáneamente con el fin de ejercer sus efectos combinados. Una formulación oral comprende en combinación, al menos un primer y un segundo agente farmacéuticamente activo en una tableta o cápsula administrable oralmente de rápida disolución. Las tabletas o cápsulas de disolución rápida preferidas tienen un tiempo de desintegración de aproximadamente un minuto a aproximadamente 20 minutos, más preferiblemente de 1 minuto a aproximadamente 10 minutos. Las mas preferidas son tabletas o cápsulas de rápida disolución que tienen los tiempos de desintegración menores de 1 minuto. Las dosis de mesilato de fentolamina orales preferidas en las formulaciones de la presente invención son preferiblemente desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg mientras que las dosis preferidas de, por ejemplo, sildenafil, en la misma tableta o cápsula son preferiblemente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 150 mg. Las dosis preferidas de papaverina, cuando se utilizan en combinación con otros agentes farmacéuticamente activos son 75 mg, 150 mg y 300

mg. Las dosis preferidas de apomorfina cuando se utilizan en combinación con otros agentes farmacéuticamente activos, son 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, y 6 mg.

La presente invención también esta dirigida a una formulación vasodilatadora que comprende en combinación al menos un primer y segundo agente vasodilatador en una tableta masticable.

La presente invención también esta dirigida a métodos mejorados para tratar la impotencia en machos o modular la respuesta sexual en machos, al administrar las composiciones de la invención en una cantidad efectiva para permitir el flujo creciente de sangre al pene en donde la capacidad eréctil es mejorada bajo demanda.

Preferiblemente, la cantidad de agentes farmacéuticamente activos utilizados en la practica de la invención para el tratamiento de la impotencia de machos o de otra forma mejorar la respuesta sexual en machos o hembras es efectiva para mejorar la respuesta en, desde, aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 60 minutos luego de la administración del agente.

La invención también esta dirigida a métodos para mejorar la respuesta sexual en mujeres (es decir excitación, meseta, y fases orgásmicas de la respuesta sexual femenina) bajo demanda mediante la administración oral de una cantidad efectiva de las composiciones de la presente invención.

Los métodos y las composiciones de la presente invención también son útiles en la preparación para intercurso sexual en virtud de la capacidad de mejorar la respuesta sexual tanto en machos como en hembras en menos de 1 hora después de la administración.

La presente invención también esta dirigida al uso de, al menos, un primer y segundo agente farmacéuticamente activo, o una combinación de agentes farmacéuticamente activos, uno de los cuales potencia la capacidad que mejora la respuesta sexual de uno o más de los otros agentes. Los agentes farmacéuticamente activos pueden, en combinación ser utilizados para la elaboración de un medicamento para la administración oral a un macho o hembra para mejorar, bajo demanda, la respuesta sexual

en un humano y, más particularmente mejorar la capacidad eréctil de la respuesta a la estimulación sexual.

Los primeros agentes farmacéuticamente activos útiles para la elaboración del medicamento incluyen, pero no están limitados a antagonistas α -adrenergicos. Más particularmente, los agentes farmacéuticamente activos incluyen mesilato e fentolamina, clorhidrato de fentolamina, yohimbina fenoxibenzamina, nitratos orgánicos, timoxamina, imipramina, verapamilo, isoxsuprina, naftidrofurilo, tolazolina, atepamezole, deacetilmoxisililo, delacuamina, y sales de estos.

Otros agentes farmacéuticamente activos útiles en la composición de la presente invención incluyen inhibidor de fosfodiesterasa tales como pero no limitados a derivados de xantina, amrinona, milrinona, rolipran, vesnarinona, RO-1724, 8-metoximetil IBMX, cilostamida, zapranast, MY-5445, M&B 22, 948, fenoximona, dipiridamole, IBMX, sildenafil y su citrato, y papaverina. Aún otros agentes farmacéuticamente activos útiles en las composiciones de la invención incluyen antagonistas dopaminergicos, por ejemplo, apomorfina.

También se reconoce que cualquiera de los agentes farmacéuticamente activos útiles en la práctica de la invención se pueden utilizar como una base libre, sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, y otras formas tales como se describieron con respecto a la fentolamina.

Otras numerosas ventajas de la presente invención serán evidentes de la siguiente descripción detallada de la invención que incluye los ejemplos que la acompañan y las reivindicaciones finales.

DESCRIPCION DETALLADA.

La respuesta sexual humana tanto en machos como en hembras involucra un interjuego complejo entre componentes endocrinos, neurológicos y psicológicos, que dan como resultado ciertas respuestas fisiológicas y anatómicas tanto en hombres como en mujeres.

Mientras que existen obvias diferencias en la respuesta sexual entre los hombres y las mujeres, un aspecto común de la respuesta sexual es la respuesta eréctil. La respuesta eréctil tanto en machos como e

76
22

hembras es el resultado del atracamiento de tejidos eréctil es de los genitales con sangre en respuesta al estímulo sexual (físico, psicológico, o ambos).

La vascularidad que sirve al tejido eréctil tanto en hombres como en mujeres es similar. En particular, tanto en hombres como en mujeres, la circulación arterial a los tejidos eréctiles de los genitales se deriva de la arteria iliaca común que se ramifica desde la aorta abdominal. La arteria iliaca común se bifurca dentro de las arterias iliacas internas y externas. Las arterias púdicas internas surgen de las más pequeñas de las dos ramas terminales del tronco anterior de la arteria iliaca interna. En las hembras, la arteria púdica interna se ramifica en la arteria perineal superficial que abastece la labia pudenda. La arteria púdica interna también se ramifica en la arteria de la vulva que abastece el vestíbulo de la vulva y el tejido eréctil de la vagina. La arteria del cuerpo cavernoso, otra rama de la arteria púdica interna abastece el cuerpo cavernoso del clitoris. Aún otra rama de la arteria púdica interna es la arteria dorsalis clitoridis que abastece el dorso del clitoris y termina en el glande y los pliegues

membranosos que circundan el clítoris que corresponden al prepucio del macho.

En el macho, las ramas de las arterias púbicas internas dentro de las arterias dorsales del pene (que se ramifican a si mismas en la rama izquierda y derecha) y la arteria del cuerpo cavernoso, todas las cuales abastecen de sangre al cuerpo cavernoso. La arteria dorsal del pene es análoga a la arteria dorsalis clitoridis en la hembra, cuya arteria del cuerpo cavernoso en el macho es análoga a la arteria del mismo nombre en la hembra.

La respuesta eréctil del macho es regulada mediante el sistema nervioso autonómico que controla el flujo de sangre al pene por vía de la interacción de los nervios periféricos asociados con los vasos arteriales en y alrededor del cuerpo cavernoso. En el estado no excitado o no erecto, las arterias que sirven al cuerpo cavernoso se mantienen en un estado relativamente constreñido, limitando de esta manera el flujo de sangre al cuerpo cavernoso. Sin embargo, en el estado excitado, los músculos lisos asociados con las arterias se relajan bajo la influencia de catecolaminas y el flujo de sangre al

24
H

cuerpo cavernoso se incrementa grandemente, originando la expansión y la rigidez del pene. Brindley, supra (1986) tiene la hipótesis de que la contracción del músculo liso abre las válvulas a través de las cuales la sangre puede fluir desde el cuerpo cavernoso hacia adentro de las venas extracavernosas. De acuerdo con Brindley (1986), cuando los músculos lisos relevantes se relajan, las válvulas cierran disminuyendo el flujo hacia fuera venoso desde el cuerpo cavernoso. Cuando se acompaña por un flujo de sangre arterial creciente dentro del cuerpo cavernoso, da como resultado el atracamiento del cuerpo cavernoso y una erección.

La respuesta sexual pre orgásmica en las hembras se puede romper en distintas fases. Tanto la fase de excitación la fase de meseta involucran la vasodilatación y el atrancamiento (vasocongestión) de los genitales con sangre arterial de una manera análoga a la respuesta eréctil del macho.

La fase de excitamiento de la respuesta sexual femenina se caracteriza por la vaso congestión en las paredes de la vagina que conduce a la transudación de los fluidos vaginales y la lubricación vaginal. Además, el

25
85

tercio interior del barril de la vagina se expande y el servix y el cuerpo del utero se eleva. Esto se acompaña por el aplanamiento y elevación del labia mayora y un incremento de tamaño del clitoral. [Kolodny et al., Textbook o Sexual Medicine, Little and Brown, Boston, MA (1979)].

La fase de la meseta sigue la fase de excitamiento en la respuesta sexual femenina y se caracteriza por la vaso congestión prominente en el tercio exterior de la vagina, originando un estrechamiento de la abertura de la vagina y una retracción del eje del glande del clitoris contra el simfisis pubis. Estas respuestas son también acompañadas e una marcada vasocongestion de los labios. [kolodny, supra (1979)].

Los aspectos vasocongestivos de la respuesta sexual femenina no están restringidos a los genitales por que el atrancamiento areolar también ocurre, algunas veces en tal extensión que enmascara la erección del pezón antecedente que usualmente acompaña la fase de excitamiento.

La falla de la respuesta eréctil en hombres hasta el punto de que la penetración vaginal y el intercurso sexual no se puede lograr es llamada impotencia. La impotencia tiene numerosas y posibles causas que se pueden descomponer en varias clasificaciones generales. Impotencia relacionada endocrina que puede resultar de falla gonadal primaria, diabetes mellitus avanzada, hipotiroidismo, y como una de las secuelas secundarias de adenoma pituitario, hipogonadismo idiomático o adquirido, hiperprolactinemia y otras anormalidades endocrinas.

Las enfermedades sistémicas crónicas tales como cirrosis, falla renal crónica, malignidades y otras enfermedades sistémicas también pueden causar impotencia. La impotencia neurogénica que surge en el Sistema nervioso central se puede causar por desordenes del lóbulo temporal originados por traumas como epilepsia, neoplasmas y ataques, lesiones espinales intramedulares, paraplejia, y desordenes demielinantes. Las causas neurogénicas de la impotencia que surgen en el sistema nervioso central incluyen neuropatías somáticas o autonómicas, neoplasmas pélvicos, granulomas, trauma, y otros. Las causas urológicas de la impotencia incluyen prostatectomía completa, trauma local, neoplasmas,

27
E

enfermedad de peyronie, y otros. Además, como se discutió anteriormente, un porcentaje significativo de casos de impotencia son de naturaleza vasculogenica.

Tanto como la mitad de los casos de impotencia masculina puede ser de origen sicogenico por que no existe una causa orgánica fácilmente atribuible para el desorden. Aún cuando parece existir una causa orgánica subyacente de la impotencia, los factores sicológicos pueden jugar un papel en el desorden.

La presente invención se designa para modificar los aspectos circulatorios de la respuesta eréctil bajo demanda utilizando agentes vasoactivos administrados a la circulación que utilizan una formulación administrada oralmente que se disuelve rápidamente.

Un número de agentes farmaceuticamente activos se pueden utilizar en la practica de la presente invención basados en la eficacia sistémica demostrada como vasodilatadores u otras capacidades demostradas por su acto como vasodilatadores y/o por mejorar la respuesta sexual. Los agentes farmaceuticamente activos útiles en las composiciones de la presente invención incluyen

28/8

aquellos clasificados generalmente como agonistas α -adrenérgicos, agonistas dopaminérgicos, aminas simpatomiméticas y aquellos agentes que exhiben relación directa con el músculo liso vascular. Ejemplos de antagonistas α -adrenérgicos incluyen fentolamina, y clorhidrato de fentolamina, mesilato de fentolamina, fenoxibenzamina, tolazolina, dibenamina, yohimbina, y otros. El mesilato de fentolamina es un agente α -adrenérgico preferido vasodilatador para el uso en la práctica de la presente invención. Otros agentes alfa adrenérgicos útiles en las composiciones de la invención incluyen atipamezole, deacetilmoxisililo, y delecumina y sales de estos.

La fentolamina puede existir en formas no solvatadas así como también formas solvatadas, que incluyen formas hidratadas, por ejemplo, en hidrato. En general, las formas solvatadas, con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol, y similares son equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de la invención. La fentolamina puede formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos orgánicos e inorgánicos. Ejemplos de ácidos adecuados para la formación de sal son los ácidos hidroamínicos tales como

clorhídrico y bromhídrico; así como también otros ácidos tales como sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, masónico, salicílico, málico, fumarico, succínico, ascórbico, maleico, metanosulfónico, doluenosulfónico, y otros ácidos minerales y carboxílicos conocidos por aquellos expertos en la técnica. Las sales se preparan al poner en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal de manera convencional. Las formas de base libre se pueden regenerar al tratar la sal con una solución de base acuosa adecuadamente diluida tal como hidróxido de sodio acuoso diluido, carbonato de potasio, amonio y bicarbonato de sodio. Las formas de base libre difieren de sus formas de sales respectivas un poco en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en solventes polares, pero las sales son de otra manera equivalentes a su respectiva forma de base libre para propósitos de esta invención. La fentolamina también puede formar formas polimorfas cristalinas o formas cristalinas de estos utilizando procedimientos de cristalización adecuados convencionales.

Una amina simpatomimética de ejemplo contemplada para uso en el método de la presente invención es

Research 22: 1-38 (Greengard et al. Eds., (1988) y otros que son conocidos en la técnica. Ejemplos de inhibidores de fosfodiesterasa incluyen derivados de xantina, amrinona, milrinona, rolipram, vesnarinona, RO-1724, 8-metoximetil IBMX, cilostamida, zapranast, MY-5445, M&B 22, 948, fenoximona, dipiridamole, IBMX, las 5-(2'-alcoxifenil)pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-onas, y, en particular, sildenafil, y papaverina.

Otros agentes que son útiles en combinación con antagonistas α -adrenérgicos (por ejemplo fentolamina) y e inhibidor de fosfodiesterasa (sildenafil) incluyen antagonistas α -adrenoceptores, atipemazole, deacetilmoxisililo, HCl, y elecuamina HCl. Otras composiciones incluyen pentolamina y/o sildenafilo en combinación con un agonista dopaminérgico tal como apomorfina. La apomorfina es un opiáceo sintético obtenido mediante el tratamiento de morfina con ácido clorhídrico concentrado (HCl) como se describe en Small et al. J. Org. Chem. 5, 344 (1940) o al calentar morfina con cloruro de zinc ($ZnCl_2$) como se describe en Mayer. Ver. 4, 121 (1871). La información sobre las formulaciones que comprenden Apomorfina se describen en la patente estadounidense No. 3,717, 639.

También se contempla para la incursión en ciertas composiciones de la invención agentes que mejoran la actividad de sintasa de óxido nítrico.

Mientras se prefiere que las composiciones de la invención sean administradas simultáneamente en una formulación simple, también se contempla que ellas se administren separadamente en tanto que ellas estén presentes simultáneamente en la circulación.

Las composiciones de la presente invención pueden exhibir efectos aditivos, efectos sinérgicos con respecto a las acciones de los componentes individuales o cada agente puede potenciar la actividad del otro. Al utilizar las combinaciones de dos o más agentes farmacéuticamente activos, se espera que las dosis inferiores de los agentes individuales se puedan utilizar lo cual sería necesario con un agente sencillo.

Las composiciones también eliminan la necesidad de terapia continua al suministrar una dosis simple para mejorar rápidamente la capacidad eréctil bajo demanda.

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, los agentes farmacéuticamente activos (por ejemplo agentes vasodilatadores en combinación con el inhibidor de fosfodiesterasa) son administrados oralmente en la forma de una formulación de tableta que se disuelve rápidamente, una tableta masticable que se disuelve rápidamente o una formulación de cápsula, soluciones, formulaciones efervescentes, galletas, gomas de mascar, y otras formulaciones administrables oralmente que permiten la rápida introducción de la sustancia vasodilatante a la circulación con el fin de mejorar la capacidad eréctil en un corto tiempo después de la administración de una dosis sencilla de la formulación. Sin embargo, las formas de dosis alternativas tales como las tabletas duras estándar u otras formas de dosis farmacéuticamente aceptables también se incluyen dentro del alcance de la invención. En otro aspecto de la invención, las combinaciones (o agentes individuales) se pueden administrar por vía de un supositorio vaginal o rectal, gel, crema, loción, u otro medio de suministro de droga.

Las composiciones y los métodos de la presente invención son así más convenientes y ayudan a minimizar cualquier efecto colateral que pueda surgir como

30
20
7

nilidrina y el uso de aminas simpatomimeticas que tienen actividad vasodilatante también están comprendidas por la invención.

El ácido nicotínico (o nicotinil alcohol) tienen una actividad vasodilatante directa útil en la practica de la presente invención.

Los nitratos orgánicos tales como nitroglicerina y nitrato de amino tienen actividad vasodilatante pronunciada en virtud de su capacidad para relajar el músculo liso vascular y están así contemplados para uso de acuerdo con la invención. Otras drogas vasoactivas útiles en la practica de la presente invención incluyen, sin limitación, timoxamina, imipramina, verapamilo, naftidrofurilo, y isoxsuprina.

Los segundos agentes farmacéuticamente activo (tales como los inhibidores de fosfodiesterasa) útiles en la combinación de la presente invención incluyen inhibidores de fosfodiesterasa tales como (pero no limitados) a, aquellos que inhibe cualquiera de las familias y/o subtipos de fosfodiesterasas establecidas en Beavo et al. En: Advances in second Messenger and Phosphoprotein

resultado de una administración continua o diaria de las drogas. Adicionalmente, los métodos de la presente invención permiten mas espontaneidad en la actividad sexual que lo que permiten otros métodos tales como la inyección intracavernosa de vasodilatadores, aunque ciertas combinaciones de agentes farmacéuticamente activos se puedan administrar mediante inyección intracavernosa.

Los ejemplos establecidos adelante pretenden ser ilustrativos de la presente invención y no pretenden limitar el alcance de la invención como se establece en las reivindicaciones finales.

El ejemplo 1 describe formulaciones de disolución rápida para la administración oral de las combinaciones de biodisponibilidad farmacéutica de mesilato de fentolamina cuando se administran utilizando una formulación oral de rápida disolución. El ejemplo 2 esta dirigido a la práctica de la presente invención en la modulación de respuesta eréctil en hembras. El ejemplo 3 describe un estudio sobre un efecto de pentolamina y un inhibidor de fosfodiesterasa sobre la erección espontánea en hombres. El ejemplo 4 describe un estudio sobre el

35/35

efecto de pentolamina y un agonista dopaminergico. El ejemplo 5 describe una combinación de fentolamina y apomorfina formulada como una cápsula rápidamente desintegrante.

EJEMPLO 1

FORMULACIONES RAPIDAMENTE DISUELTAS PARA LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE AGENTES VASODILATADORES.

Un aspecto de la presente invención esta dirigido a composiciones administradas oralmente de rápida disolución para el suministro rápido de agentes farmacéuticamente activos a la circulación sistémica permitiendo de esta manera una rápida arremetida d la capacidad eréctil mejorada en respuesta a estimulación sexual. Preferiblemente, la composición comprende una combinación de dos o más agentes farmacéuticamente activos. Preferiblemente uno de los dos o más agentes es un antagonista α -adrenergico y los otros son inhibidor de fosfodiesterasa y/o agonistas dopaminergicos. La invención también esta dirigida a las formulaciones oralmente administradas para "sobre demanda" mejorar la capacidad eréctil en respuesta a la estimulación sexual que incluyen tabletas masticables, formulaciones

26/30

efervescentes, galletas, gomas de mascar, soluciones, pastillas, trociscos, polvos, soluciones, suspensiones, emulsiones, o polvos encapsulados o cristales encapsulados cuya cápsula puede ser del tipo gelatina u otros tipos. Como es claro de lo anterior, las composiciones pueden ser administradas por otras rutas diferentes de la oral aunque la ruta oral es la preferida. La composición se puede administrar tópicamente, transmucosalmente, mediante inyección, transdermicamente, o mediante otros métodos por vía de otros medios de suministro de droga. Otros medios de suministro de droga también se pueden utilizar para administrar las composiciones de la invención que incluyen supositorios (rectal o vaginal) cremas, geles, u otros medios de suministro de droga bien conocidos en la técnica.

Las formulaciones de ejemplo de una tableta de rápida disolución que incluyen mesilato de fentolamina y sildenafil se establecen adelante.

TABLA 1

	Mg/tableta
Mesilato de fentolamina, USP	40
Sildenafil	50
Dióxido de silicio, NF	8
Ácido esteárico , NF	4
Lactosa, NF	162
Celulosa microcristalina, NF	120
Croscarmelosa de sodio, NF	16
Peso total de la tableta	400

Los ingredientes establecidos en la tabla 1 (y aquellos utilizados en la formulación de tableta establecidos adelante) son finamente divididos y mezclados completamente antes de la compresión para conformarse en tabletas que tienen un peso total de aproximadamente 400 mg. Otros métodos de mezcla y formación de tableta serán fácilmente evidentes para aquellos expertos en la técnica. Las características físicas de la tableta preparada mediante este método

incluye una dureza promedio de 10,7 Kp, u espesor promedio de aproximadamente 0,20 pulgadas y un tiempo de desintegración promedio de aproximadamente 0,71 minutos.

Como se muestra en la tabla 1 el desintegrante, croscarmelosa de sodio NF (disponibles de Ac-Di-Sol®, de la corporación FMC) se utilizó para acelerar la disolución de la tableta aunque otros desintegrantes tales como aquellos descritos adelante se pueden utilizar para lograr el mismo efecto.

Las tabletas útiles en la practica de la presente invención pueden incluir otros excipientes farmacéuticos, sales farmaceuticamente aceptables, portadores, y otras sustancias bien conocidas en la técnica, agentes de amortiguamiento, agentes de sabor, y llenadores inertes tales como lactosa, sucrosa, almidón de maíz, ligadores tales como acacia, almidón de maíz, o gelatina. Los desintegrantes tales como almidón de papa y ácido analgético así como también otros desintegrantes comercialmente disponibles que incluyen glicolato de almidón de sodio Explotab®, poliplasdona XL® crosprovidona NF, almidón NF pregelatinizado almidón 1500®. Gissinger et al., "A Comparative Evaluation of the Properties of

Some Tablet Disintegrants", Drug Development and Industrial Pharmacy 6(5): 511-536 (1980) también describe otros desintegrantes y métodos para medir el tiempo desintegración de tabletas y se incorporan aquí como referencia. Un método para medir los tiempos de desintegración de las tabletas también se establece en la European Pharmacopeia 1980 y la US. Pharmacopeia que también se incorporan aquí como referencia. Los tiempos de desintegración preferidos para la practica de la presente invención son menores de aproximadamente 20 minutos. Los tiempos de desintegración mas preferidos son de 2 minutos o menos. Los tiempos de desintegración más preferidos son los tiempos menores de 1 minuto. Los tiempos de disolución preferidos pueden variar dependiendo de las propiedades farmacocinéticas del agente vasodilatador mismo.

Las formulaciones útiles en la práctica de la presente invención pueden variar en tanto que las formulaciones mantengan las propiedades de disolución rápida y biodisponibilidad mejorada del ingrediente o los ingredientes activos.

Otro ejemplo de una formulación de tableta que se desintegra rápidamente se describe en la patente estadounidense No. 5,298,261 de Pebley et al., (la patente 261) que se incorpora aquí como referencia. La patente 261 describe una tableta de disolución rápida que comprende una droga y una red de matriz que ha sido secada por vacío antes del punto de congelamiento de equilibrio de la matriz pero por encima de la temperatura de colapso. La red de matriz establecida en la patente 261 incluye preferiblemente una goma, un carbohidrato, y la droga. Las gomas preferidas incluyen acacia, guar, xantina, carragenina o tragacanto. Los carbohidratos preferidos descritos en la patente 261 incluyen manitol, dextrosa, sucrosa, lactosa, maltosa, maltodextrina, o sólidos de melasa de maíz.

Otros portadores de droga de disolución rápida se describen en la patente estadounidense No. 5,079,018 de Ecanow (la patente 018) que se incorpora aquí como referencia. La patente 018 describe un portador rápidamente disoluble que comprende una droga, una estructura de esqueleto interna de un gel hidratable soluble en agua o un material de formación de espuma, preferiblemente un material proteínáceo.

41
H

Otras formulaciones ilustrativas se establecen adelante.

TABLA 2

	Mg/tableta
Mesilato de fentolamina, USP	20
Sildenafil (Viagra TM)	50
Dióxido de silicio, NF	8
Ácido esteárico , NF	4
Lactosa, NF	182
Celulosa microcristalina, NF	120
Croscarmelosa de sodio, NF	16
Peso total de la tableta	400

112
42

TABLA 3

	Mg/tableta
Mesilato de fentolamina, USP	60
Dióxido de cilicio, NF	8
Ácido esteárico , NF	4
Lactosa, NF	192
Celulosa microcristalina, NF	120
Croscarmelosa de sodio, NF	16
Peso total de la tableta	400

Después de mezclar los ingredientes las tabletas, se preparan mediante compresión directa. Las características físicas de las tabletas preparadas de acuerdo con las tablas 2 y 3 son muy similares a aquellas descritas en las tablas preparadas de acuerdo con la tabla 1.

Se reconoce que los inhibidores de fosfodiesterasa, los agonistas dopaminérgicos, y los mejoradores de

sintasa de óxido nítrico de la presente invención pueden tener biodisponibilidad característica que difiere del mesilato de fentolamina. Sin embargo, la información anterior identifica características particulares útiles en la optimización de ciertas formulaciones oralmente administrables de la invención. Mientras los estudios descritos anteriormente se condujeron utilizando una formulación de disolución rápida, otras formulaciones que permiten la rápida absorción de la combinación de agentes activos y la correspondiente mejora en la capacidad eréctil están dentro del alcance de la presente invención. Por ejemplo, la presente invención también incluye una formulación de tableta masticable mostrada en la tabla 4.

TABLA 4

	Mg/tableta
Mesilato de fentolamina, USP	40
Sildenafil	50
Dióxido de silicio, NF	12
Ácido esteárico , NF	12
Lactosa, NF	100

Sweetrex	298
Aspartame	40
Prosweet	8
Sabor a menta # 860-172	40
Peso total de la tableta	600

Un número de agentes farmacéuticamente activos se puede utilizar en las composiciones de acuerdo con la practica de la presente invención basados en su eficacia demostrada como vasodilatadores. Las drogas de vasodilatación útiles incluyen aquellas generalmente clasificadas como antagonistas α -adrenergicos, aminas simpatomimeticas, agonistas dopaminergicos, y aquellos agentes que exhiben relajación directa del músculo liso vascular.

Como se discutió anteriormente, los antagonistas α -adrenergicos de ejemplo útiles en las composiciones de la presente invención incluyen clorhidrato de fentolamina, mesilato de fentolamina, fenoxibenzamina, tolazolina, dibenamina, yohimbina, y otros. El mesilato de

45
#5

fentolamina y el clorhidrato de fentolamina son preferidos en la práctica de la presente invención. Una amina simpatomimética de ejemplo contemplada para el uso en el método de la presente invención es nilidrina aunque otras aminas simpatomiméticas que tienen actividad vasodilatante también están comprendidas por la invención.

Entre los agonistas dopaminérgicos útiles en la composición de la invención se encuentra la apomorfina.

El ácido nicotínico (o alcohol nicotinil) tiene una actividad vasodilatante directa la cual es sutil en las composiciones de la presente invención. La papavirina también es un relajante no específico del músculo liso que tienen una actividad vasodilatante y que se ha utilizado para tratar la impotencia de machos al dirigir la inyección dentro del cuerpo cavernoso bien sea sola o en combinación con otras drogas tales como fentolamina.

Los nitratos orgánicos tales como la nitroglicerina y el nitrato de amilo también tienen una pronunciada actividad vasodilatante en virtud de su capacidad de relajar el músculo liso vascular. Otras drogas

vasoactivas de uso en la practica de la presente invención incluye pero no esta limitadas a timoxamina, imipramina, verapamilo, naftidrofurilo, isoxsuprina y otros.

Entre los inhibidores de fosfodiesterasa útiles en las combinaciones de la presente invención están los inhibidores de fosfodiesterasa tales como, pero no limitados a, aquellos que inhiben cualquiera de las familias y/o subtipos de de isozimas de fosfodiesterasa establecidos en Beavo et al. En: Advances in second Messenger and Phosphoprotein Research 22:1-38 8Greengard et al. Eds (1988).

Los inhibidores de fosfodiesterasa de ejemplo incluyen derivados de xantina, amrinona, milrinona, rolipram, vesnarinona, RO-1724, 8-metoximetil IBMX, cilostamida, zapranast, MY-5445, M&B 22,948, fenoximona, dipiridamole, IBMX, sildenafil y papaverina.

En un aspecto la practica de la presente invención estos agentes farmacéuticamente activos son administrados en una formulación administrada oralmente rápidamente disoluble u otras formulaciones tales como trociscos,

47
#7

pastillas, tabletas masticables, formulaciones efervescentes, polvos, soluciones, y otras formulaciones que proporcionan un rápido suministro del agente vasodilatante a la circulación sistémica y que proporcionan una rápida mejora en la capacidad eréctil de acuerdo con la presente invención. Sin embargo, las combinaciones del agente farmacéuticamente activo de acuerdo con la presente invención pueden ser administradas en formas de dosis oralmente disponibles o por medio de otros medios de suministro de droga como se discute con mas detalle adelante.

Las dosis apropiadas de cada uno de los agentes farmacéuticamente activos para cada una de las rutas de administración se determinan fácilmente por aquellos expertos en la técnica. Por vía de ilustración, con el fin de determinar la dosis apropiada de cada uno de los agentes vasodilatantes de la presente invención, un experto en la técnica podría utilizar como punto de partida, la dosis publicada usual del vasodilatador o inhibidor de fosfodiesterasa. Las dosis orales usuales para vasodilatadores comercialmente disponibles se pueden encontrar en el "Physicians Desk Reference" publicado

48
40

anualmente por Medical Economic Data, Montéale New Jersey, y en la literatura médica disponible.

Por vía de ejemplo, el clorhidrato de papaverina oral pavabid® de Marion Merrel Dow s normalmente administrado a 150 mg cada 12 horas para lograr sus efectos vasodilatantes.

La dosis oral de Calon® (clorhidrato de verapamilo) disponible de Searle se determina al titular al paciente individual con 120 mg a aproximadamente 240 mg de droga cada 12 horas, la dosis específica depende de la respuesta del paciente individua a la droga.

El clorhidrato de yohimbina disponible de Daytohimbin® (Dayton Pharmaceuticals), Yocon® (Palisades Pharmaceuticals), y yohimex® (Kramer) son todos administrados oralmente en 5,4 mg tres veces al día.

El clorhidrato de imipramina esta disponible de Tofranil® de Geigy y se administra oralmente 4 veces al día durante una dosis total que varía desde 50 mg a aproximadamente 150 mg por día.

49
17

El pamoato de imipramina también disponible de Geigy se administra en dosis de mantenimiento oral de 150 mg/día.

Una dosis oral típica del inhibidor de osfodiesterasa Vesnarinona es de aproximadamente 60 mg.

El sildenafil ha mostrado ser efectivo en varias dosis que incluyen 25 mg y 50 mg (ver Boolell et al . Br. J. Urology, 78:257-261 81996)).

Una dosis oral típica de apomorfina es de aproximadamente 0,25 mg, 0,5 mg, 0,75 mg, 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg, 5 mg, 6 mg, 7 mg, 8 mg, 9 mg o 10 mg.

Una modalidad preferida de la invención comprende aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg de mesilato de fentolamina en combinación con aproximadamente 5 mg a aproximadamente 125 mg de sildenafil.

Utilizando las dosis orales establecidas como punto de partida, la dosis optima para la ruta específica de administración se puede determinar al medir el flujo de sangre arterial de línea base en la circulación genital

del paciente antes de la administración de la droga utilizando un velocímetro de ultrasonido como se describe en Giocco et al., patente estadounidense No. 5,565, 466. Otros métodos tales como la termografía la pletismografía, utilizando por ejemplo, un RigiScan™ (Dacomed Corp., Minneapolis, MN), métodos radiométricos o escintigráficos, y otros métodos bien conocidos en la técnica pueden ser utilizados para establecer el flujo de sangre en los genitales. Ver Boolell et al. Br. J. Urol., 78:257-261 (1996) y Boolell et al., Int. J. Impot. Re., 8:47-52 (1996). Habiendo establecido el flujo sanguíneo de línea base, las varias dosis de los respectivos vasodilatadores se pueden administrar utilizando las composiciones comprendidas por la presente invención en su efecto sobre el flujo sanguíneo que puede ser medido. La magnitud del incremento en el flujo sanguíneo necesario para modular o mejorar la respuesta sexual de humanos puede variar de individuo en individuo, pero se determina fácilmente como se describió en Zorogniotti et al. PCT/US94/09048. Además, en pacientes individuales se puede titular con varias dosis de los respectivos vasodilatadores hasta que se determine la dosis óptima.

Los estudios de flujo vascular se pueden acoplar con apreciaciones de las respuestas sexuales como se evidencia por la mejora de la capacidad eréctil medida por el índice internacional de función eréctil (Rosen et al., Urology, 49:822-830 (1997); incorporada aquí como referencia). Las modalidades preferidas de la presente invención para uso tanto en machos como en hembras involucra la administración desde aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg de mesilato de fentolamina y aproximadamente 5 a aproximadamente 150 mg de sildenafil en una formulación oral de distribución rápida de la presente invención desde aproximadamente 1 minuto a aproximadamente 1 hora antes de, y en preparación del intercurso.

EJEMPLO 2

LA MODULACION DE LA RESPUESTA SEXUAL FEMENINA.

Como se discutió anteriormente existen notorios paralelos entre la anatomía vascular de los genitales del macho y la hembra y en la respuesta sexual facilitada por esta vascularidad. Tanto en machos como en hembras, las respuestas eréctiles tienen lugar cuando bajo

estimulación física o psicológica el flujo de sangre de los genitales se incrementa en virtud de la relajación de los músculos lisos en las arterias que sirven a los genitales.

Los métodos y composiciones de la presente invención se pueden utilizar para mejorar o incrementar la respuesta sexual en mujeres cuya respuesta sexual esta desmejorada como lo evidencia su capacidad disminuida de producir suficiente lubricación vaginal para facilitar la penetración confortable del pene y por otros síntomas de respuesta sexual deteriorada que se puede correlacionar con la respuesta eréctil.

Como en el caso de la respuesta sexual masculina, la ausencia de cualquier disfunción clínicamente diagnosticada en la respuesta eréctil femenina, los métodos de la presente invención se pueden utilizar para mejorar la respuesta sexual normal femenina.

El aspecto "bajo demandas" de la presente invención permitirá una más rápida respuesta al estímulo sexual junto con su sensación agrandada asociada con la excitación, la meseta, y las etapas orgásmicas de la

53
B

respuesta sexual femenina en virtud del flujo sanguíneo creciente a los tejidos.

En la practica, el mejoramiento de la respuesta sexual femenina que utiliza los métodos y las composiciones de la presente invención se lleva en gran parte de la misma forma que aquellos descritos para los machos según se describió anteriormente.

Las dosis apropiadas de las combinaciones particulares de los agentes farmacéuticamente activos pueden ser fácilmente determinadas como se describió anteriormente. La respuesta femenina se puede medir utilizando métodos descritos en Masters, W. H. and Jonson, V. E., Human Sexual Response, Little, Brown, and Co., Boston (1996) que se incorporan aquí como referencia. Los métodos para medir el flujo sanguíneo que incluyen velocimetria ultrasónica dopler, termografía que utiliza por ejemplo un transductor de flujo sanguíneo isotérmico, métodos radioscintigráficos, fotopletismografía se pueden utilizar así como también otros métodos bien conocidos en la técnica. Además, la medición de la contracción del tercio distal como es característica de la fase de meseta de la respuesta

54
54

sexual femenina de la vagina se puede medir utilizando métodos y equipos bien conocidos en la técnica que incluyen pero no están limitados a calibradores de tensión u otros dispositivos para medir la contracción muscular o la tensión muscular.

La respuesta sexual mejorada también se puede medir de una manera más subjetiva simplemente al solicitarle al sujeto femenino que describa cualquier cambio en la sensación conseguida mediante la administración del vasodilatador por los métodos de la presente invención. Los controles de placebo apropiados deben también ser conducidos para tener certeza de si o no el esfuerzo es directamente atribuible a la administración del vasodilatador.

Sin embargo, cualquiera de los agentes farmacéuticamente activos incluidos dentro el alcance de la presente invención se pueden utilizar y sus dosis se determinan como se describió anteriormente.

EJEMPLO 3

COMBINACION DE FENTOLAMINA Y UN INHIBIDOR DE
FOSFODIESTERASA.

85
55

La papaverina, un inhibidor de fosfodiesterasa no específico, en combinación con mesilato de fentolamina se convirtieron en compuesto en una formulación de disolución rápida como se establece en la tabla 5. Las dosis fueron como sigue:

TABLA 5

	Mg/Tableta
Mesilato de fentolamina, (solo)	40
Papaverina (sola)	150
Mesilato de fentolamina mas papaverina	40 75
Mesilato de fentolamina mas papaverina	40 150
Mesilato de fentolamina mas papaverina	40 300

Las proporciones de respuesta con 40 mg de mesilato de fentolamina sola en una tableta oralmente administrable que tiene un tiempo de desintegración menor

5/6
66

de 20 minutos es típicamente 34 a 38% medida por el índice internacional de función eréctil (Rosen et al., Urology) 49:822-830 (1997) Incorporada aquí como referencia).

Sin embargo, la combinación de 40 mg de fentolamina en comparación de 150 mg de papaverina dio como resultado una erección espontánea en el 10% de los sujetos tratados. Con sujetos que recibieron 40 mg e fentolamina en combinación con 300 mg de papaverina tuvieron una incidencia de erección espontánea de aproximadamente 30%.

Aquellos pacientes que recibieron mesilato de fentolamina sola sin estimulación sexual, no exhibieron erecciones espontáneas.

También se noto que la combinación de fentolamina y papaverina dio como resultado una evidencia creciente de adormilamiento (70%), aturdimiento (30%), hiperemia conjuntival (40%) y escalofríos (20%). De todos los sujetos, el 10% exhibió una o más de lo siguiente: Constipación, sensación de erección, dolor de cabeza, congestión nasal, diarrea, pirosis o flujo.

57
57

EJEMPLO 4

COMPARACION DEL SILENAFIL CON UNA COMBINACION DE AGENTES
VASOACTIVOS

En un estudio de fase inicial 1, 3 combinaciones orales de 40 mg de mesilato de fentolamina, 150 mg de clorhidrato de papaverina y 2,4 o 6 mg de apomorfina, respectivamente fueron administrados de manera segura a 10 voluntarios machos.

El objetivo primario de la presente fase 2, estudio de prueba de concepto fue comparar las farmacodinámicas y la seguridad de diferentes combinaciones de tabletas orales de apomorfina, fentolamina y papaverina, con aquellas de 100 mg de sildenafil en hombres con moderado a severo ED.

1. METODOS

a) Pacientes

Los hombres que se enrolaron en este estudio tenían edades de 40-75 inclusive, tenían una historia de ED de

cumplir con las instrucciones del estudio o que podrían confundir la interpretación de los resultados estudiados; y, cualquier condición, que en opinión del investigador principal podría poner en peligro la salud o el bienestar el paciente.

b. Diseño del estudio y metodología

El estudio se condujo en 3 sitios en México. Después de un periodo de corrimiento de placebo e 4 semanas para determinar la elegibilidad del estudio, los sujetos recibieron todos 4 de las siguientes opciones de tratamiento utilizando un diseño cruzado aleatorio de 4 días. 40 mg de fentolamina + 6mg de apomorfina (PH40 + Apo6), 40 mg de fentolamina +150 mg de papaverina (PH40 + Pap150); 40 mg de fentolamina + 150 mg de papaverina + 6 mg de apomorfina (Tricombo); 100 mg de sildenafil (SC100). La combinación de tabletas fue el ciego, mientras que por razones logísticas no se utilizó ciego para sildenafil.

Al inicio de cada una de los cuatro pedidos de tratamiento, los sujetos recibieron una dosis en oficina del tratamiento aleatorizado seguido por el periodo de

observación de 60 minutos para evaluar la seguridad. Los sujetos con una disminución del 30% o más de su presión sanguínea diastólica o sistólica o con un incremento del 30% o más del índice cardiaco de su valor de línea base fueron retirados del estudio. Durante los periodos de tratamiento, los sujetos registraron un intento de intercurso sexual en un diario de perfil de encuentro sexual (SEP). Los hombres regresaban tarjetas diarias y recibían medicación de reemplazo en cada visita subsecuente. En cada una de las visitas, la contabilidad de la droga se desarrollo y los efectos adversos (AE) y las medicaciones concomitantes desde la última visita se revisaron y registraron. También, el investigador evaluó la pregunta de apreciación global (GAQ).

En la última visita, al completar todos los procedimientos de estudios, el investigador evaluó el GAQ y registró la respuesta del sujeto a la siguiente pregunta: "Cual de los 4 tratamientos prefirió usted o le pareció mejor?"

c. Métodos estadísticos

No se podría determinar exactamente un tamaño de la muestra basado en poder en razón a que las proporciones

de respuestas para sildenafil y dos de los tres tratamientos de droga no se podría determinar un tamaño de muestra basado en potencia de manera precisas en razón a que las proporciones de respuesta para sildenafil y 2 de los 3 tratamientos de droga experimentales para los parámetros de eficacia específica del estudio no fueron completamente conocidos. Sin embargo, se determino que aproximadamente 48m pacientes tuvieron que ser enrolados y no más de 8,33% de retirados/proporción no evaluable para alcanzar 44 pacientes evaluables. [Machim D, Campbell MJ. Statistical tables for the design of clinical trials. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1987].

El marcador del intento SEP medio fue la variable de eficacia primaria. El marcador SEP es una escala de proporción numérica utilizada para medir objetivamente la respuesta eréctil de los pacientes (auto evaluada) en forma de etapas durante los tres encuentros sexuales. El SEP incluyó cuestiones relacionadas con: (1) Intentos en la actividad sexual; (2) capacidad de los pacientes para lograr al menos alguna erección; (3) capacidad para lograr penetración vaginal; (4) duración eréctil suficiente para la eyaculación; (5) satisfacción con la

dureza de la erección; y (6) satisfacción total con la experiencia sexual. Una respuesta positiva a cada una de las preguntas en SEP fue marcada como 1, permitiendo así un máximo de 6 puntos para cada encuentro sexual. Se calculó una media SEP de 6 puntos para el "máximo de" 12 encuentros sexuales por tratamiento.

Las variables de eficacia secundaria fueron: porcentaje de penetraciones vaginales: porcentajes de penetración que condujeron a eyaculaciones; rigidez media de la erección determinada sobre una escala análoga visual (escala 0-100; VAS); VAS media para la acción de la erección; VAS media para satisfacción con la experiencia sexual, y la cuestión de apreciación global (GAQ).

La población de eficacia se definió con el conjunto de todos los sujetos tomados aleatoriamente para la secuencia de tratamiento quienes habían recibido todos los 4 tratamientos de su secuencia asignada, no tuvieron mayores violaciones del protocolo y tuvieron ratios de eficacia para dos o más tabletas para calcular la variable de eficacia primaria (media de intento SEP) para cada uno de los cuatro tratamientos suministrados.

d. Monitoreo de la seguridad apreciada AE

La población de seguridad se definió como todos los sujetos que recibieron al menos una dosis de medicación de estudio. La incidencia del AE se resumió sobre todo, por el sistema de cuerpo COSTART y por medio del termino preferido para cada grupo de tratamiento. Resúmenes adicionales basados en la severidad (media, moderada, severa), que relación con el tratamiento de estudio (relacionada, no relacionada) se desarrollaron.

El marcador de intento medio SEP en cada visita se analizo utilizando un modulo apropiado para un diseño de cuadrado latino de 4x4. El modelo incluyó términos para el tratamiento y el tratamiento por sitio de interacción, si habían suficientes grados de libertad: Además, el método Gould's se utiliza para contar los pacientes que escogieron no continuar con un tratamiento particular debido a la falta de eficacia o inaceptabilidad de los efectos colaterales. Un análisis de subgrupo fue desarrollado estratificando por uso de sildenafil previo del paciente. [Gould L. An new approach to the analysis

of clinical drug trials with withdrawals. Biometrics 1980; 36: 721-727].

Un análisis similar se desarrollo para las variables de análisis secundario con excepción del GAQ. Un análogo ordinal correspondiente del modelo apropiado para el diseño para el diseño de cuadrado latino de 4x4 se empleó para la variable de eficacia secundaria GAQ.

Todos los dos grupos de ensayos estadísticos de eficacia fueron controlados para nivel de error 0.10. Los ensayos estadísticos conocidos para los análisis de eficacia primaria estuvieron bajo la hipótesis de "no tan bueno como" contra la hipótesis alternativa de "al menos tan bueno como" para al menos para uno de tres grupos de tratamiento y combinación comparados con sildenafil.

2. Resultados

Un total de 68 pacientes fueron incluidos en el periodo corrido de 4 semanas, de los cuales 25 no fueron aleatorizados (proporción de éxito de penetración vaginal mayor del 50% o perdido para seguimiento). De los 43

15
65

pacientes aleatorizados, fueron remitidos para seguimiento después de la aleatorización y los 42 pacientes restantes recibieron al menos una dosis de droga de estudio. Treinta y seis pacientes (36) completaron el periodo de 4 tratamientos de al menos 2 tabletas periodo (la mayoría de ellos tomaron 4 o más tabletas por periodo). Ningún paciente se retiró durante el periodo observación de 60 minutos después de recibir dosis en oficina de cada uno de los tratamientos aleatorizados.

a) Eficacia

Los resultados para la variable de eficacia primaria, el marcador promedio SEP seis puntos se enlistó en la Tabla 6. Las diferencias entre los 4 tratamientos fueron numéricamente no grandes y no alcanzaron significancia estadística. Sin embargo, todos los 4 tratamientos produjeron incrementos significativamente altos ($P < 0.001$) en la respuesta media SEP comparada con la línea base (tabla 7). El incremento medio de la línea base fue de 1.84 puntos por SC100, 1.88 para PM40 + Apo6, y 1.68 para tricombo y 1.63 para PM40 + Pap150, respectivamente.

67
67

curso vaginal								
que conduce a								
orgasmo								
GAQ	(1= muy	2.50	2.92	2.98	2.92	0.06	0.04	0.07
satisfactorio,								
5=	muy							
insatisfecho								

El protocolo definió a nivel significativo establecido en 0,10 con un ensayo lateral: SEP: Perfil de encuentro sexual; VAS: Escala análoga visual; GAQ: cuestiones de apreciación global

TABLA 7 - Cambio de la línea base en el marcador medio SEP 6 puntos por tratamiento.

Tratamiento	PM40+			
	PM40+			Apo6+
	SC100	PM40-	Apo6	Pap150
	(n=36)	(n=36)	(n=36)	(n=36)
Longitud media de 95% CI para la escala media SEP 6 puntos	0.66	0.62	0.58	0.61
Cambio de la línea base	1.84	1.88	1.63	1.68
Valor P	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

68
68

Hubo un efecto de periodo total estadísticamente significativo ($P = 0.0111$, 3 d.f.). Los pacientes mostraron marcadores mejorados en los dos últimos periodos de tratamiento independientemente del tipo de tratamiento que ellos recibieron. Se debe notar que los efectos del 3er y 4to periodo fueron mayores que el efecto del tratamiento más largo, por ejemplo, SC100 - Ph40 + Apo6 = 0.22 puntos sobre la escala SEP de 6 puntos.

Los usuarios previos del sildenafil tuvieron un marcador de línea base promedia conducida por placebo ligeramente inferior que los usuarios de sildenafil novatos (marcador promedio SEP 1,45 contra 1,67 respectivamente; tabla 6) En el periodo de tratamiento activo los dos estratos difirieron el en efecto del tratamiento pero esto no alcanzó una significancia estadística debido al pequeño tamaño de la muestra en el grupo de usuarios de sildenafil previo ($n=7$).

Los resultados para 5 de las 6 variables de respuesta secundaria (3 VAS. Proporción de penetración vaginal y proporción de orgasmo) fue similar SEP; esto es los 4 medios de tratamiento no fueron encontrados significativamente diferentes (Tabla 6). La única

deferencia significativa se encontró para el GAQ (escala ordinal de 5 puntos que hallada 1= muy satisfactorio a 5= muy insatisfactorio), donde el sildenafil mostró un marcador de significativamente inferior estadísticamente que los otros 3 tratamientos. El porcentaje de éxito de penetraciones vaginales, penetraciones que condujeron a orgasmo, y la preferencia de los pacientes con un tratamiento específico al fin del estudio fue similar entre los 4 grupos de tratamiento (figura 1).

b. Seguridad

la población de seguridad consistió de 42 pacientes. En total, 19 pacientes reportaron un total de 150 AE durante el estudio.

La mayor incidencia de AE relacionado con el tratamiento se reportó en el grupo tricombo (7/40, 16.3%), seguida por el Ph40 + Pap150 (7/42 16.7%). 100mg de SC (6/40, 15%), y el grupo Ph40 + Apo6 (4/41, 9.8%; Tabla 9).

TABLA 9 - Adverso durante el tratamiento con diferentes combinaciones para disfunción eréctil.

	Grupo de tratamiento			
	SC100	PM40+Apo 6	PM40+Pap150	PM40+Apo6+Pap 150
Población de 40	41	42	40	
seguridad (n)				
Eventos adversos (n, %)	6 (15.0)	7 (17.1)	8 (19.1)	10 (25.0)
(a) Total	6 (15.0)	4 (9.8)	7 (16.7)	7 (17.5)
(b) seguridad relacionada al tratamiento				
Seguridad de AEs (n, %)				
(a) Total				
Media	3 (7.5)	7 (17.1)	7 (16.7)	9 (22.5)
Moderado	3 (7.5)	0	1 (2.4)	0
Severo	0	0	0	1 (2.5) ^a
(b) tratamiento relacionado				
Medio	4 (10.0)	4 (9.8)	6 (14.3)	7 (17.5)
Moderado	2 (5.0)	0	1 (2.4)	0
Severo	0	0	0	0
AEs serio (n, %)	0	0	0	1 (2.5) ^a

El hecho de que la medicación de sildenafil no utilizó ciego introdujo muy probablemente un reconocimiento que presionó el estudio a favor del Viagra® especialmente por que la mayoría de los sujetos de estudio ya habían utilizado este medicamento antes de la participación en el estudio.

Sin embargo, el uso de sildenafil previo solamente tuvo un pequeño efecto pero no significativo sobre el resultado de eficacia primaria (tabla 6). Los usuarios previos tenían un marcador SEP línea base inferior, y era respuesta numéricamente debilitadora para cualquiera de los 4 tratamientos, quizás una indicación de unión más severo de Ed, o una experiencia desagradable con la droga en el pasado. El pequeño tamaño de muestra ($n=7$) debe ser tomado en consideración también.

Para el marcador medio SEP 6 puntos (variable de eficacia primaria) existió un efecto de periodo, que significa que los pacientes mejoraron crecientemente en la medida en que los periodos del ensayo avanzaron independientemente el tipo de tratamiento.

74
A

El efecto del periodo observado a lo largo de los 4 tratamientos en estudio el más probablemente debido a la confianza creciente con el desempeño sexual durante la participación en el estudio.

A pesar del reconocimiento de la pensión, el diseño de 4 vías, cruzado aleatorizado permitió una determinación más aguda de la preferencia del tratamiento que un diseño paralelo. Aquellos pacientes que se preparan todo el periodo de 4 estudios son igualmente divididos durante su preferencia de tratamiento.

La mayoría de los AE fueron de severidad media, y la mayoría de los AE frecuentemente reportados, rinitis y dolor de cabeza, se esperaba que estuvieran basados en la farmacología de estos agentes. La falta de efectos colaterales asociados con la combinación de pentolamina y apomorfina con una base inesperada sobre el uso clínico corriente o apomorfina. En el manejo de la disfunción eréctil, la apomorfina estaba aprobada clínicamente autorizada para administración sublingual en una dosis de partida recomendada de 2 mg. Basados en los datos disponibles sobre apomorfina sublingual (Uprina®) y la comunicación personal con los expertos líderes en el

activos. [Hedlund, p. Editorial Comment. Int J Impot Res. 2002;14 (1):59-60].

El perfil PK el Ph40+Apo6 mostró una concentración de plasma curva de tiempo para apomorfina oral que cayo exactamente entre aquellas publicadas para dosis de 2 mg y 4 mg de apomorfina sublingual (datos no mostrados). Por lo tanto, la biodisponibilidad para apomorfina administrada oralmente es menor que para apomorfina suministrada sublingualmente. Sin embargo, la biodisponibilidad inferior puede ser de hecho benéfica en razón a la rápida elevación de los niveles sanguíneos de apomorfina después de la administración sublingual puede ser responsable de algunos de los efectos colaterales observados. El estudio corriente mostró una vez de nuevo que la combinación de fentolamina y apomorfina oral es bien tolerada y que no induce a efectos colaterales circulatorios potencialmente serios.

El resultado de este estudio mostró que puede haber un máximo nivel que singularice o una combinación de drogas vasoactivas que puedan lograrse en el tratamiento de ED. Este esta soportado por la observación de la combinación de drogas triple desarrollada así como

77
77

también las dos combinaciones de apomorfina mas fentolamina, y de fentolamina más papaverina. Sin embargo, la combinación triple mostró más AE que los otros tratamientos. Acoplada con la seguridad relativa tras formulaciones bi combo, uno puede concluir que la combinación oral de dos drogas vasoactivas con diferente actividad farmacodinámica, tal como fentolamina y apomorfina, puede suministrar una aproximación alternativa al tratamiento oral con la dosis aprobada más alta de sildenafil.

EJEMPLO 5

FENTOLAMINA Y APOMORFINA EN UNA FORMULACION DE CAPSULA DE RAPIDA DISOLUCIÓN

Con el fin de ser suministrada la fentolamina y apomorfina efectivamente en el tratamiento de disfunción sexual, la formulación debe dar como resultado una rápida liberación de los dos agentes debido a la rápida calificación de cada uno. Las tabletas previas de desintegración rápida produjeron la completa disolución en menos de 20 minutos con concentraciones pico de agentes activos que ocurrieron antes de cinco minutos.

78
78

Sin embargo, una formulación de tabletas fue sometida a un deploramiento inaceptable debido a la oxidación tanto a la fentolamina (púrpura café) y la apomorfina (especialmente azul). El potencial de oxidación para los agentes activos en la formulación tableta requiere elaborar un paquete para proteger el producto de la luz, oxígeno y humedad. El producto no protegido se decolora rápidamente a una temperatura ambiente (6 meses).

Una formulación mejorada se había producido en donde la fentolamina y la apomorfina están combinadas en una gelatina o cápsula similar. Esta nueva formulación mejora la apariencia del producto en general mientras protege su integridad, lo cual permite opciones de paquete flexible y una mejora en la vida media. La nueva formulación también se disolvió completamente en menos de 6 minutos, reteniendo de esta manera las mismas características de disolución que la formulación de tableta de disolución rápida.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende una cápsula oralmente administrable que comprende fentolamina y apomorfina, y opcionalmente un portador farmacéuticamente aceptable.
2. La composición de la reivindicación 1 que comprende desde aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 10 mg de apomorfina.
3. La composición de la reivindicación 2 que comprende aproximadamente 2 mg de apomorfina.
4. La composición de la reivindicación 2 que comprende aproximadamente 3 mg de apomorfina.
5. La composición de la reivindicación 2 que comprende aproximadamente 4 mg de apomorfina.
6. La composición de la reivindicación 1 en donde la fentolamina se selecciona del grupo que consiste de fentolamina, clorhidrato de fentolamina, y mesilato de fentolamina.

80 80

7. La composición de la reivindicación 6 que comprende DESDE aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg de fentolamina.

8. La composición de la reivindicación 7 que comprende aproximadamente 20 mg de fentolamina

9. La composición de la reivindicación 7 que comprende aproximadamente 40 mg de fentolamina.

10. La composición de la reivindicación 7 que comprende aproximadamente 60 mg de fentolamina.

11. La composición de la reivindicación 6 que comprende de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg de fentolamina, y de aproximadamente 0,25 mg a aproximadamente 10 mg de apomorfinina.

12. La composición de la reivindicación 11 que comprende aproximadamente 20 mg de fentolamina y aproximadamente 2 mg de apomorfinina.

13. La composición de la reivindicación 11 que comprende aproximadamente 20 mg de fentolamina y aproximadamente 3 mg de apomorfina.

14. La composición de la reivindicación 11 que comprende aproximadamente 20 mg de fentolamina y aproximadamente 4 mg apomorfina.

15. La composición de la reivindicación 11 que comprende aproximadamente 40 mg de fentolamina y aproximadamente 2 mg apomorfina.

16. La composición de la reivindicación 11 que comprende aproximadamente 40 mg de fentolamina y aproximadamente 3 mg apomorfina.

17. La composición de la reivindicación 11 que comprende aproximadamente 40 mg de fentolamina Y aproximadamente 4 mg apomorfina.

18. La composición de la reivindicación 11 que comprende aproximadamente 60 mg de fentolamina y aproximadamente 2 mg apomorfina.

19. La composición de la reivindicación 11 que comprende aproximadamente 60 mg de fentolamina y aproximadamente 3 mg apomorfina.

20. La composición de la reivindicación 11 que comprende aproximadamente 60 mg de fentolamina y aproximadamente 4 mg apomorfina.

21. La composición de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1-20 en donde la cápsula tiene un tiempo desintegración de menos de aproximadamente 20 minutos.

22. La composición de la reivindicación 21 donde la cápsula tiene un tiempo de desintegración de menos de aproximadamente 10 minutos.

23. La composición de la reivindicación 22 en donde las tabletas tienen un tiempo de desintegración de menos de aproximadamente 1 minuto.

24. Un método para modular la respuesta sexual humana que comprende administrar una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-23.

88 97

25. Un método de manufactura de un medicamento para modular la respuesta sexual humana en la cual dicho medicamento comprende una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-23.

RESUMEN

La invención esta dirigida a composiciones y métodos para modular la respuesta sexual humana. Las composiciones comprenden dos o más agentes farmacéuticamente activos que incluyen preferiblemente un antagonista alfa-adrenergico y un agonista dopaminergico en una cápsula de desintegración rápida oralmente administrable

88/45

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO	
Radicacion : 02102354 00000000	Folios: 84
Fecha (AMD): 2002-11-13 18:14:39	
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC	
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION		
MODELO DE UTILIDAD		
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	(x)	(x)
- Descripción de la invención.	(x)	()
- Dibujos de se estos pertinentes.	(x)	()
- Comprobante de Pago de las tas establecidas.	(x)	(x)
COMPLET	()	
INCOMPLETA	(x)	()
DISEÑO INDUSTRIAL		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA	()	
INCOMPLETA	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA	()	
INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable:

Eduardo Navarino

Fecha: 13-11-2002.