

COMPOSICIONES PARA TRATAR LA DISFUNCIÓN SEXUAL FEMENINA

La presente solicitud reivindica la prioridad de la solicitud de patente europea EP18382276 presentada el 24 de abril de 2018.

Campo de la técnica

La presente invención pertenece al campo de las composiciones basadas en extractos vegetales. En particular, la invención se refiere a composiciones para el tratamiento de la disfunción sexual femenina. La composición de la invención es particularmente útil para el tratamiento de mujeres con condiciones de desequilibrio hormonal tales como la perimenopausia o la postmenopausia.

Estado de la técnica

El deseo sexual bajo afecta a más del 20 % de las mujeres. En una encuesta realizada entre mujeres estadounidenses y europeas (*Women's International Study of Health and Sexuality, WISHeS*) que evaluó la prevalencia de deseo sexual hipoactivo se llegó a la conclusión de que entre mujeres de 20-49 años de edad, en su edad reproductiva, la prevalencia de deseo reducido que provoca incomodidad y preocupación era del 7 %. En mujeres de 50-70 años, la prevalencia era del 9 % en mujeres con menopausia natural y del 12 % en mujeres sometidas a menopausia quirúrgica.

Después de entrevistar a 750 mujeres, los problemas sexuales más comunes descritos en la población española fueron la falta de interés sexual (36,0 %), la imposibilidad de tener un orgasmo (27,8 %) y las relaciones sexuales no satisfactorias (25,1 %).

Las mujeres con deseo sexual bajo pueden tener problemas al iniciar o tener relaciones sexuales estables y pueden sentirse insatisfechas y experimentar trastornos maritales. Los estudios han demostrado que las mujeres con deseo bajo, excitación baja o dolor sexual lo asocian claramente a sentimientos negativos con respecto a su satisfacción física y emocional, así como su felicidad. Además, las mujeres que padecen esos problemas tienden a experimentar emociones y estados psicológicos mucho más negativos que las mujeres con una actividad sexual normal.

Los factores biológicos, psicológicos e interpersonales desempeñan un papel en la disfunción sexual. Las hormonas que repercuten en la sexualidad femenina

(estrógenos y andrógenos) desempeñan un papel crucial en la función sexual. Diversos estudios han demostrado que los niveles de testosterona reducidos están directamente relacionados con una disminución de la actividad sexual en mujeres postmenopáusicas.

A pesar de que ya se ha demostrado la eficacia de la testosterona en el tratamiento de trastornos del interés sexual femenino, tanto en mujeres con menopausia quirúrgica como en mujeres con menopausia natural, existen algunas dudas sobre su seguridad a largo plazo (consúltese Davis S.R. *et al.*, "*Efficacy and safety of testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women*", 2012, *J Sex Med*, vol. 9(4), págs. 1134-48). Esto condujo a la Administración de Alimentos y Fármacos de los EE.UU. a no autorizar la comercialización de parches de testosterona, preparando el camino para nuevas estrategias para luchar contra este trastorno. Una de ellas es la flibanserina, un agonista de 5HT_{1a} y un antagonista de 5HT_{2a}, que se ha demostrado que aumenta el deseo sexual, reduce las molestias asociadas a la disfunción sexual y mejora la actividad sexual en mujeres premenopáusicas con deseo sexual bajo, con una buena tolerabilidad, lo que se tradujo en la aprobación de la flibanserina en los EE.UU. (consúltese Simon J.A. *et al.*, "*Efficacy and safety of flibanserin in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: results of the SNOWDROP trial*" 2014, *Menopause*, vol. 21(6), págs. 633-40). Sin embargo, este fármaco de efecto central también tiene algunos efectos secundarios, lo que ha conducido a cierta controversia sobre su uso (consúltese Aftab A. *et al.*, "*Flibanserin and its discontents*" 2017, *Arch Womens Ment Health*, vol. 20(2), págs. 243-247).

Una alternativa interesante para tratar trastornos sexuales femeninos son las composiciones basadas en extractos vegetales naturales. Sin embargo, los extractos vegetales han mostrados por lo general varias desventajas, tales como resultados no homogéneos, eficacia baja y, notablemente, por lo general no mejoran todas las áreas de la función sexual (es decir, el deseo, la excitación, el orgasmo y la actividad sexual dolorosa) proporcionando solamente un alivio parcial a los sujetos que padecen disfunción sexual.

Por tanto, todavía existe la necesidad de tratamientos seguros y eficaces basados en extractos vegetales para mejorar la función sexual en las mujeres, en particular, tratamientos que repercutan en las diferentes áreas de la función sexual femenina.

Resumen de la invención

Los presentes inventores han desarrollado una combinación novedosa basada en productos naturales para combatir la disfunción sexual en mujeres. La combinación de la invención comprende una mezcla de extractos de las plantas *Trigonella foenum graecum*, *Turnera diffusa* y *Ginkgo biloba* en relaciones de concentración específicas.

Aunque se sabía que algunos de los extractos vegetales mencionados anteriormente tienen un cierto efecto afrodisíaco, su uso combinado en las relaciones específicas que aquí se proporcionan no se ha descrito anteriormente. Buscando productos naturales que puedan ayudar a combatir la disfunción sexual femenina, los presentes inventores descubrieron sorprendentemente a través de una experimentación exhaustiva que la combinación de extractos de *Trigonella foenum graecum*, *Turnera diffusa* y *Ginkgo biloba* en relaciones de concentración particulares tienen un efecto inesperado en cada una de las áreas de la función sexual femenina, un efecto que no se observa cuando no se incluye alguno de los tres extractos en la combinación, o incluso cuando la combinación se realiza en relaciones diferentes. Este efecto es superior a la suma de los efectos de la combinación de extractos de *Trigonella foenum graecum*, *Turnera diffusa* y *Ginkgo biloba*, por separado. Por tanto, la combinación específica de extractos vegetales que se describe en el presente documento tiene un efecto sinérgico en el tratamiento o la prevención de la disfunción sexual femenina.

Como se muestra en los ejemplos a continuación, los inventores descubrieron que la administración de esta combinación particular eleva los niveles de testosterona libre circulante y reduce los niveles de globulina de unión a hormonas sexuales en mujeres. Después de 9 semanas de tratamiento, el Índice de Función Sexual Femenina (IFSF) de las mujeres tratadas mostró una mejora significativa en las áreas del deseo, la excitación, la lubricación, el orgasmo y la satisfacción sexual. De hecho, el análisis global de todas las áreas del IFSF demostró una mejora de más de cuatro puntos después de solo dos meses de tratamiento.

Por tanto, en un primer aspecto, la invención proporciona una combinación que comprende extractos de *Trigonella foenum graecum*, *Turnera diffusa* y *Ginkgo biloba* en una relación de peso (peso/peso/peso) de 6:1:1 a 24:6:1.

La combinación de la invención presenta varias ventajas sobre la técnica anterior. En primer lugar, repercute en todas las áreas de la función sexual, incluyendo las áreas física (por ejemplo, lubricación vaginal) y psicológica (por ejemplo, el deseo), lo que proporciona una mejora importante en la experiencia sexual completa de las mujeres.

tratadas. En segundo lugar, la composición se basa en productos naturales seguros que se conoce que son bien tolerados y seguros para el consumo humano. Los extractos de la composición son fáciles de obtener y son baratos. Además, puesto que los cambios hormonales provocados por la composición de la invención son modestos y están dentro de los límites fisiológicos, el riesgo de producir efectos no deseados después de una administración a largo plazo son significativamente bajos.

Una composición farmacéutica que comprende la combinación de las invenciones es una alternativa terapéutica segura y eficaz a los parches de testosterona o al antagonista de 5HT_{1a}/5HT₂ y evita los inconvenientes relacionados con su administración a largo plazo.

Por tanto, en un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de la combinación tal y como se ha definido anteriormente en el primer aspecto, junto con uno o más excipientes y/o vehículos adecuados farmacéuticamente aceptables.

Las alteraciones en la función sexual de la mujer son un problema generalizado con fuertes consecuencias sociales y psicológicas; por tanto, la composición de la invención constituye un avance importante en el campo del tratamiento de las disfunciones sexuales.

En un tercer aspecto, la presente invención proporciona la combinación como se define en el primer aspecto o la composición farmacéutica que se define en el segundo aspecto para su uso como medicamento.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 muestra los niveles de (a) testosterona libre y (b) SHBG en suero de mujeres antes y después de 2 meses de tratamiento con la composición de la invención. La columna 1 representa mujeres antes del tratamiento y la columna 2 representa mujeres después de 2 meses de tratamiento.

Descripción detallada de la invención

Todos los términos que se usan en la presente solicitud, a menos que se indique lo contrario, se entenderán en su significado habitual, como se conoce en la técnica. Otras definiciones más específicas para determinados términos como se usan en la

presente solicitud son como se establecen a continuación y tienen por objeto aplicarse de manera uniforme a lo largo de la memoria descriptiva y las reivindicaciones a menos que una definición expresamente establecida de otro modo proporcione una definición más amplia.

Como se usa en el presente documento, "extractos" se refiere a preparaciones concentradas de diversas partes de plantas obtenidas aislando los componentes activos, tales como las saponinas, de la planta mediante medios adecuados. Dependiendo de las características fisicoquímicas de estos principios activos, pueden usarse medios adecuados para su aislamiento, por ejemplo, soluciones acuosas, disolventes orgánicos, microondas o extracción por fluido supercrítico. Los extractos vegetales contienen no solamente uno sino múltiples componentes, muchos de ellos biológicamente activos. Con frecuencia, el efecto beneficioso deriva de la combinación de muchos de estos compuestos activos, aunque en algunos casos hay un compuesto en particular que es el responsable principal de la mayor parte de la actividad.

La expresión "relación de peso" se refiere a la relación de pesos de los extractos indicados para tratar y/o prevenir la disfunción sexual femenina. Por ejemplo, una relación de peso (peso/peso/peso) de 12:3:1 entre los extractos de *Trigonella foenum graecum*, *Turnera diffusa* y *Ginkgo biloba* se refiere a 12 unidades de extracto de *Trigonella foenum graecum* y 3 unidades de extracto de *Turnera diffusa* por cada 1 unidad de extracto de *Ginkgo biloba*. En la presente invención los extractos son extractos secos, por tanto el peso es el peso seco.

Como se usa en el presente documento, "% en peso" o "% p/p" de un componente se refiere a la cantidad del componente individual con respecto al peso total de la composición o, si se menciona específicamente, de otro componente. En la presente invención el peso de un extracto se refiere al peso o masa del extracto seco.

Como se usa en el presente documento, el término "fitosomas" se refiere a un complejo que comprende un principio activo natural o una composición natural, tal como un extracto vegetal, y un fosfolípido, tal como lecitina. El término "liposoma" se refiere a una vesícula esférica que tiene al menos una bicapa lipídica. El liposoma puede usarse como un vehículo para la administración de nutrientes y fármacos. "Niosoma" se refiere a una vesícula a base de tensioactivo no iónico. Los niosomas están formados en su mayoría por un tensioactivo no iónico y colesterol.

La "cantidad eficaz" de la combinación se refiere a la cantidad de principios activos que proporcionan un efecto terapéutico después de su aplicación o cualquier efecto deseado.

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los excipientes o vehículos adecuados para su uso en la tecnología farmacéutica para preparar composiciones de uso médico, en particular, para preparar composiciones para la administración oral.

Como se usa en el presente documento, la expresión "relación de extracto" se refiere a la cantidad de material vegetal seco necesario para producir una cantidad determinada de extracto vegetal. Por ejemplo, una relación de extracto de 5:1 significa que se usan 5 kg de material vegetal seco para producir 1 kg de extracto vegetal.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en la fabricación de composiciones farmacéuticas incluyen, pero no están limitados a, diluyentes inertes, agentes de dispersión y/o granulación, agentes tensioactivos y/o emulsionantes, agentes disgregantes, agentes aglutinantes, conservantes, agentes tamponantes, agentes lubricantes y/o aceites. Pueden estar presentes en la composición excipientes tales como agentes colorantes, agentes de recubrimiento, edulcorantes y agentes aromatizantes, de acuerdo con el criterio del formulador.

Las composiciones farmacéuticas que contienen la combinación de la invención pueden presentarse en cualquier forma farmacéutica, por ejemplo, sólida o líquida, y pueden administrarse mediante cualquier vía adecuada, por ejemplo, oral, parenteral, para lo cual incluirán los excipientes farmacéuticamente aceptables necesarios para la formulación de la forma farmacéutica deseada. La composición farmacéutica de la invención es preferentemente sólida y se administra por vía oral.

La expresión "disfunción sexual femenina" se refiere a un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan normalmente por una alteración clínicamente significativa de la capacidad de una mujer para responder sexualmente o para experimentar placer sexual. Este grupo incluye, por ejemplo, trastornos del deseo sexual (tal como el trastorno del deseo sexual hipoactivo [TDSH] y el trastorno de aversión sexual), anorgasmia femenina, trastorno de excitación sexual femenina y trastornos sexuales asociados al dolor, entre otros. Las composiciones de la invención son particularmente útiles para el tratamiento de la disfunción sexual femenina provocada por una condición de desequilibrio hormonal.

Como se usa en el presente documento "condición de desequilibrio hormonal" se refiere a situaciones en las que los niveles normales de hormonas, particularmente hormonas sexuales tales como el estradiol y la testosterona, están alterados. En las mujeres esto puede ocurrir, por ejemplo, durante el embarazo, la lactancia, la perimenopausia, la postmenopausia y los tratamientos de anticoncepción hormonal. Dichos cambios en el nivel de hormonas sexuales habitualmente conducen a uno o más de los trastornos sexuales femeninos mencionados anteriormente.

Como se usa en el presente documento, "anticoncepción hormonal" se refiere a métodos de control de la natalidad que actúan sobre el sistema endocrino de la mujer.

El término "perimenopausia" se refiere a la etapa de la vida de una mujer que comienza cuando los ovarios empiezan a disminuir su función y continúa hasta que se produce la menopausia. "Menopausia" es el cese total del flujo menstrual durante un año natural. El término "postmenopausia" se refiere a la etapa que comienza cuando se produce la menopausia. Las composiciones de la invención son particularmente útiles en el tratamiento de la disfunción sexual en mujeres perimenopáusicas y postmenopáusicas.

La expresión "unidad de dosificación" se refiere a una entidad farmacéutica que comprende un ingrediente farmacológicamente activo y excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, y que ha de administrarse a, o ser tomada por, un ser humano. La expresión "unidad de dosificación farmacéutica" abarca también envases no reutilizables, especialmente cuando la composición farmacéutica se acondiciona individualmente. Además, la "unidad de dosificación farmacéutica" de la invención puede obtenerse a partir de una unidad de dosificación más grande preparada con antelación. Estas unidades de dosificación más grandes se conocen como "unidades de dosificación de múltiples dosis".

La expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los excipientes o vehículos adecuados para su uso en la tecnología farmacéutica para preparar composiciones de uso médico.

Como se ha indicado anteriormente, en un primer aspecto, la invención proporciona una combinación que comprende extractos de *Trigonella foenum graecum*, *Turnera diffusa* y *Ginkgo biloba* en una relación de peso (peso/peso/peso) de 6:1:1 a 24:6:1. Más particularmente, la relación de peso es de 9:2:1 a 18:4:1.

En una realización más particular del primer aspecto, la relación de peso (peso/peso/peso) entre los extractos de *Trigonella foenum graecum*, *Turnera diffusa* y *Ginkgo biloba* es de 12:3:1. Esto significa que hay 12 unidades en peso de extracto de *Trigonella foenum graecum* y 3 unidades en peso de extracto de *Turnera diffusa* por cada unidad en peso de extracto de *Ginkgo biloba*.

En una realización particular, opcionalmente en combinación con cualquiera de las realizaciones proporcionadas anteriormente o a continuación, la composición de acuerdo con el primer aspecto comprende adicionalmente el extracto de *Tribulus terrestris*. Por tanto, es una composición que comprende extractos de *Trigonella foenum graecum*, *Turnera diffusa*, *Ginkgo biloba* y *Tribulus terrestris*.

Como se muestra en los ejemplos a continuación, los inventores descubrieron sorprendentemente que la adición de extractos de *Tribulus terrestris* a la combinación de la invención refuerza su efecto potenciador de la función sexual. Notablemente, las mujeres que padecen disfunción sexual a las que se les administra una composición que comprende los cuatro extractos vegetales mostraron mejoras sustanciales en todas las áreas de la función sexual medidas mediante el IFSF.

En una realización más particular, la relación de peso (peso/peso/peso/peso) entre extractos de *Trigonella foenum graecum*, *Turnera diffusa*, *Ginkgo biloba* y *Tribulus terrestris* es de 6:1:1:0,2 a 24:6:1:2. Más particularmente, la relación de peso es de 9:2:1:0,4 a 18:4:1:1,4.

En otra realización aún más particular, la relación de peso (peso/peso/peso/peso) entre extractos de *Trigonella foenum graecum*, *Turnera diffusa*, *Ginkgo biloba* y *Tribulus terrestris* es 12:3:1:0,8. Esto significa que hay 12 unidades en peso de extracto de *Trigonella foenum graecum*, 3 unidades en peso de extracto de *Turnera diffusa* y 0,8 unidades en peso de extracto de *Tribulus terrestris* por cada 1 unidad en peso de extracto de *Ginkgo biloba*.

En una realización particular del primer aspecto, opcionalmente en combinación con cualquiera de las realizaciones proporcionadas anteriormente o a continuación, la combinación comprende:

- Trigonella foenum graecum* en una cantidad del 25 al 65 % p/p,
- Turnera diffusa* en una cantidad del 5 al 20 % p/p,
- Turnera diffusa* en una cantidad del 2 al 6 % p/p, y
- Tribulus terrestris* en una cantidad del 1 al 5 % p/p.

En una realización más particular del primer aspecto, la combinación comprende:

- Trigonella foenum graecum* en una cantidad del 44 % p/p,
- Turnera diffusa* en una cantidad del 11 % p/p,
- Ginkgo biloba* en una cantidad del 3,7 % p/p, y
- Tribulus terrestris* en una cantidad del 2,9 % p/p.

En una realización particular, opcionalmente en combinación con cualquiera de las realizaciones proporcionadas anteriormente o a continuación, los extractos son extractos secos.

En una realización particular, el extracto de *Trigonella foenum graecum* es un extracto seco de semilla. En una realización más particular, es un extracto de semilla que comprende saponinas en una cantidad del 25 al 75 % p/p de masa de extracto seco. Aún más particularmente, es un extracto de semilla que contiene saponinas en una cantidad del 50 % p/p de masa de extracto seco. En una realización particular, la relación de extracto del extracto de *Trigonella foenum graecum* es de 4:1 a 8:1. En una realización más particular, la relación de extracto del extracto de *Trigonella foenum graecum* es de 6:1. En particular, el extracto puede obtenerse mediante extracción con etanol.

En una realización particular, el extracto de *Turnera diffusa* es un extracto seco de hojas. En una realización particular, la relación de extracto del extracto de *Turnera diffusa* es de 2:1 a 6:1. En una realización más particular, la relación de extracto del extracto de *Turnera diffusa* es de 4:1. En particular, el extracto puede obtenerse usando agua como disolvente. Más particularmente, el extracto de *Turnera diffusa* es el extracto con número de registro CAS 84696-52-6.

En una realización particular, el extracto de *Ginkgo biloba* es un extracto seco de hojas. En una realización más particular, el extracto de *Ginkgo biloba* comprende ginkgoflavonoides en una cantidad del 10 al 40 % p/p de masa de extracto seco. Aún más particularmente, los ginkgoflavonoides están en una cantidad del 25 % p/p de masa de extracto seco. En una realización particular, la relación de extracto del extracto de *Ginkgo biloba* es de 20:1 a 80:1. En una realización más particular, la relación de extracto del extracto de *Ginkgo biloba* es de 35:1 a 67:1. En particular, el extracto puede obtenerse mediante extracción con acetona y agua. En particular, el extracto de *Ginkgo biloba* comprende ginkgoflavonoglucósidos en una cantidad del 6 al 10 % p/p, ginkgoterpenos en una cantidad del 2 al 6 % p/p, bilobálico en una

cantidad del 1 al 3 % p/p y ginkgólidos en una cantidad del 1 al 4 % p/p. Más particularmente, el extracto de *Ginkgo biloba* comprende ginkgoflavonaglicósidos en una cantidad del 7,7 % p/p, ginkgoterpenos en una cantidad del 3,8 % p/p, bilobálico en una cantidad del 1,4 % p/p y ginkgólidos en una cantidad del 2,5 % p/p.

En una realización particular, el extracto de *Tribulus terrestris* es un extracto de frutos. En una realización más particular, es un extracto que comprende saponinas en una cantidad del 70 al 98 % p/p de la masa de extracto seco. Más particularmente, comprende saponinas en una cantidad del 90 % p/p de masa de extracto seco. En una realización particular, la relación de extracto del extracto de *Tribulus terrestris* es de 10:1 a 25:1. En una realización más particular, la relación de extracto del extracto de *Tribulus terrestris* es de 15:1 a 20:1. En particular, el extracto puede obtenerse mediante extracción con etanol y agua. Más particularmente, el extracto de *Tribulus terrestris* es el extracto de número de registro de CAS 90131-68-3.

En una realización particular del primer aspecto, opcionalmente en combinación con cualquiera de las realizaciones proporcionadas anteriormente o a continuación, uno o más de los extractos están encapsulados en fitosomas, liposomas o niosomas. Esta realización tiene por objeto abarcar extractos que están encapsulados individualmente o dos, tres o cuatro extractos encapsulados todos juntos. En una realización particular, el extracto de *Ginkgo biloba* está encapsulado en fitosomas, liposomas o niosomas. Los inventores descubrieron sorprendentemente que la eficacia de la combinación de la invención se potenció enormemente cuando el extracto de *Ginkgo biloba* estaba encapsulado en fitosomas, una forma molecular con una biodisponibilidad potenciada. Por tanto, en una realización particular, el extracto de *Ginkgo biloba* está encapsulado en fitosomas. En una realización particular, los fitosomas comprenden lecitina. En una realización más particular, los fitosomas comprenden extracto de *Ginkgo biloba* en una cantidad del 20 al 40 % p/p y lecitina en una cantidad del 60 al 80 % p/p. Más particularmente, en los fitosomas el extracto de *Ginkgo biloba* está en una cantidad del 33 % p/p y la lecitina está en una cantidad del 67 % p/p. En una realización particular, el tamaño de partícula de los fitosomas que comprenden el extracto de *Ginkgo biloba* es de 75 a 300 μm .

Las vitaminas son nutrientes esenciales que desempeñan un papel importante en la mayor parte de las funciones del organismo, incluyendo la función sexual. Los inventores descubrieron que cuando las vitaminas se combinan con los cuatro extractos anteriormente mencionados, los resultados obtenidos en el tratamiento de la disfunción sexual presentan una gran mejora.

Sorprendentemente, los inventores también descubrieron que el selenio, un antioxidante que se conoce que mejora la microcirculación, potencia aún más los efectos de la combinación de la invención.

En una realización particular del primer aspecto, opcionalmente en combinación con cualquiera de las realizaciones proporcionadas anteriormente o a continuación, la combinación comprende adicionalmente vitaminas y/o selenio. En una realización más particular, las vitaminas se seleccionan entre el grupo que consiste en vitamina B1, vitamina B2, vitamina B3, vitamina B6 y combinaciones de la mismas. En una realización particular, la combinación comprende vitamina B1, vitamina B2, vitamina B3, vitamina B6 y selenio.

En una realización particular del primer aspecto, opcionalmente en combinación con cualquiera de las realizaciones proporcionadas anteriormente o a continuación, la combinación comprende adicionalmente:

- vitamina B1 en una cantidad del 0,1 % al 0,4 % p/p,
- vitamina B2 en una cantidad del 0,2 % al 0,5 % p/p,
- vitamina B3 en una cantidad del 1 % al 5 % p/p,
- vitamina B6 en una cantidad del 0,1 % al 0,4 % p/p, y
- selenio en una cantidad del 0,001 % al 0,007 % p/p.

En una realización más particular del primer aspecto, la combinación comprende adicionalmente:

- vitamina B1 en una cantidad del 0,16 % p/p,
- vitamina B2 en una cantidad del 0,26 % p/p,
- vitamina B3 en una cantidad del 2,35 % p/p,
- vitamina B6 en una cantidad del 0,15 % p/p, y
- selenio en una cantidad del 0,0037 % p/p.

En una realización particular del primer aspecto, la combinación comprende extractos de *Trigonella foenum graecum*, extractos de *Turnera diffusa*, extractos de *Ginkgo biloba*, extractos de *Tribulus terrestris*, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B3, vitamina B6 y selenio. En una realización más particular del primer aspecto, la composición consiste en extractos de *Trigonella foenum graecum*, extractos de *Turnera diffusa*, extractos de *Ginkgo biloba*, extractos de *Tribulus terrestris*, vitamina B1, vitamina B2, vitamina B3, vitamina B6 y selenio.

Como se ha detallado anteriormente, en un segundo aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de la combinación como se ha definido anteriormente en el primer aspecto, junto con uno o más excipientes y/o vehículos adecuados farmacéuticamente aceptables.

Todas las realizaciones de la combinación de la invención también se aplican a la composición farmacéutica proporcionada en el segundo aspecto.

Como se ha indicado anteriormente, en un tercer aspecto, la presente invención proporciona la combinación como se ha definido en el primer aspecto o la composición farmacéutica como se ha definido en el segundo aspecto para su uso como medicamento.

En una realización particular, la combinación como se ha definido en el primer aspecto o la composición farmacéutica definida en el segundo aspecto es para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la disfunción sexual femenina. Esta realización también puede formularse como el uso de la combinación o la composición farmacéutica como se ha definido anteriormente para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la prevención de la disfunción sexual femenina. Esta realización también puede formularse como un método de tratamiento de mujeres que lo necesiten con una combinación como se define en el primer aspecto o una composición farmacéutica como se define en el segundo aspecto, en particular para tratar y/o prevenir la disfunción sexual femenina.

En una realización particular, opcionalmente en combinación con cualquiera de las realizaciones proporcionadas anteriormente o a continuación, la hembra es una mujer.

En una realización más particular del tercer aspecto, la combinación como se define en el primer aspecto o la composición farmacéutica como se define en el segundo aspecto es para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la disfunción sexual femenina provocada por una condición de desequilibrio hormonal.

Existen diversas condiciones que alteran los niveles normales de las hormonas sexuales en las mujeres, y la composición de la invención es eficaz en el tratamiento de la disfunción sexual en mujeres con cualquiera de estas condiciones. Por tanto, en una realización particular del tercer aspecto, la condición de desequilibrio hormonal se selecciona entre el grupo que consiste en embarazo, postparto, lactancia materna (amamantamiento), anticoncepción hormonal, perimenopausia y postmenopausia.

Todas estas condiciones producen alteraciones en el nivel normal de las hormonas, particularmente en las hormonas sexuales tales como la testosterona y el estradiol.

Al inicio de la menopausia, se produce una fuerte disminución de la producción de hormonas ováricas. Dada la gravedad de los cambios hormonales en estas etapas, es particularmente difícil desarrollar tratamientos eficaces contra la disfunción sexual para mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas. Los tratamientos con estradiol y testosterona han mostrado resultados prometedores, sin embargo, estas estrategias terapéuticas todavía presentan el riesgo de efectos secundarios tales como cáncer de endometrio, cáncer de mama, enfermedad cardiovascular, hirsutismo y acné.

Los presentes inventores descubrieron sorprendentemente que las composiciones farmacéuticas que comprenden los cuatro extractos vegetales descritos anteriormente en determinadas relaciones de peso también son eficaces y seguras en el tratamiento de la disfunción sexual en mujeres que experimentan cambios hormonales fuertes.

Por tanto, en una realización particular, la combinación o la composición farmacéutica de la invención es para su uso en el tratamiento y/o la prevención de la disfunción sexual femenina en mujeres perimenopáusicas o postmenopáusicas.

Los usos no terapéuticos de la combinación y la composición farmacéutica de la invención para mejorar la función sexual femenina también se consideran parte de la presente invención. Por tanto, la invención también proporciona el uso de la combinación del primer aspecto o la composición farmacéutica del segundo aspecto para mejorar la función sexual femenina. En una realización particular, el uso es para mejorar la función sexual femenina provocada por una condición de desequilibrio hormonal. En una realización particular, la condición de desequilibrio hormonal se selecciona entre el grupo que consiste en embarazo, postparto, lactancia materna, anticoncepción hormonal, la perimenopausia, postmenopausia y combinaciones de las mismas. En particular, la condición de desequilibrio hormonal es perimenopausia o postmenopausia.

Además, esta combinación puede concebirse como estimulante sexual, no para afecciones patológicas, sino para individuos sanos interesados en mejorar su función sexual.

La alta eficacia de la composición de la invención permite una pauta de administración

sencilla en la que un solo comprimido al día que comprende 600 mg de *Trigonella foenum graecum* es suficiente para obtener resultados significativos en la función sexual femenina.

En una realización particular del tercer aspecto, el tratamiento comprende administrar a un mamífero hembra una unidad de dosificación de la combinación o la composición farmacéutica que comprende de 300 mg a 900 mg de extracto de *Trigonella foenum graecum*, de 75 a 225 mg de extracto de *Turnera diffusa* y de 25 a 75 mg de extracto de *Ginkgo biloba* por día. En una realización más particular, el tratamiento comprende administrar a un mamífero hembra una unidad de dosificación de la combinación o la composición farmacéutica que comprende 600 mg de extracto de *Trigonella foenum graecum*, 150 mg de extracto de *Turnera diffusa* y 50 mg de extracto de *Ginkgo biloba* por día.

En una realización particular del tercer aspecto, el tratamiento comprende administrar a un mamífero hembra dos unidades de dosificación de la combinación o la composición farmacéutica que comprende de 150 mg a 450 mg de extracto de *Trigonella foenum graecum*, de 30 a 120 mg de extracto de *Turnera diffusa* y de 10 a 40 mg de extracto de *Ginkgo biloba* por día. En una realización más particular, el tratamiento comprende administrar a un mamífero hembra dos unidades de dosificación de la composición que comprende 300 mg de extracto de *Trigonella foenum graecum*, 75 mg de extracto de *Turnera diffusa* y 25 mg de extracto de *Ginkgo biloba* por día.

En una realización particular del tercer aspecto, el tratamiento comprende administrar a un mamífero hembra una unidad de dosificación de la combinación o la composición farmacéutica que comprende de 300 mg a 900 mg de extracto de *Trigonella foenum graecum*, de 75 a 225 mg de extracto de *Turnera diffusa*, de 25 a 75 mg de extracto de *Ginkgo biloba* y de 20 a 60 de extracto de *Tribulus terrestris* por día. En una realización más particular, el tratamiento comprende administrar a un mamífero hembra una unidad de dosificación de la combinación o la composición farmacéutica que comprende 600 mg de extracto de *Trigonella foenum graecum*, 150 mg de extracto de *Turnera diffusa*, 50 mg de extracto de *Ginkgo biloba* y 40 mg de extracto de *Tribulus terrestris* por día.

En una realización particular del tercer aspecto, el tratamiento comprende administrar a un mamífero hembra dos unidades de dosificación de la combinación o la composición farmacéutica que comprende de 150 mg a 450 mg de extracto de

Trigonella foenum graecum, de 30 a 120 mg de extracto de *Turnera diffusa*, de 10 a 40 mg de extracto de *Ginkgo biloba* y de 10 a 30 de extracto de *Tribulus terrestris* por día. En una realización más particular, el tratamiento comprende administrar a un mamífero hembra una unidad de dosificación de la combinación o la composición farmacéutica que comprende 300 mg de extracto de *Trigonella foenum graecum*, 75 mg de extracto de *Turnera diffusa*, 25 mg de extracto de *Ginkgo biloba* y 20 mg de extracto de *Tribulus terrestris* por día.

En una realización particular del tercer aspecto, la combinación o la composición farmacéutica es para su uso mediante administración oral.

De acuerdo con la duración y la eficacia deseadas del tratamiento, la combinación o las composiciones farmacéuticas de la invención pueden administrarse una o varias veces, también de forma intermitente, por ejemplo, a diario durante varios días, semanas o meses y en diferentes dosis. Particularmente, las composiciones de la invención se administran a diario. Más particularmente, el plan de tratamiento comprende administrar una o dos unidades de dosificación por día durante al menos 9 semanas.

La combinación o la composición farmacéutica de la invención puede prepararse mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la materia.

En toda la descripción y las reivindicaciones, la palabra "comprende" y las variaciones de la palabra, no tienen por objeto excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas. Además, la palabra "comprende" abarca el caso de que "consiste en". Objetos adicionales, ventajas y características de la invención serán evidentes para los expertos en la materia tras examinar la descripción o pueden aprenderse mediante la puesta en práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y dibujos se proporcionan a modo ilustrativo, y no tienen por objeto ser limitantes de la presente invención. Los signos de referencia relacionados con dibujos y puestos entre paréntesis en una reivindicación, son únicamente para intentar aumentar la inteligibilidad de la reivindicación y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la reivindicación. Además, la presente invención cubre todas las combinaciones posibles de realizaciones particulares y preferidas que se describen en el presente documento.

Ejemplos

Métodos

En un estudio observacional, prospectivo y sin control programado para 30 participantes de 45-65 años con un IFSF (Índice de Función Sexual Femenina) < 25,83, considerándose este número el umbral para el deseo sexual bajo. Todas las mujeres se incluyeron en visitas clínicas de rutina y se trataron con 2 comprimidos, uno cada 12 horas, diariamente durante 2 meses (9+/-1 semanas). La concentración de principios activos por cada 2 comprimidos es la siguiente:

- Extracto seco de semillas de *Trigonella foenum-grecum*: 600 mg (saponinas: 300 mg) (estabilizador: celulosa microcristalina).
- Extracto seco de hoja de Damiana (*Turnera diffusa* silvestre) (4:1): 150 mg (estabilizador: hidroxipropilcelulosa) (Origen geográfico: América del Norte).
- Extracto seco de hoja de Ginkgo (*Ginkgo biloba*): 50 mg (ginkgoflavonoides: 12,50 mg).
- Extracto seco de fruto de Tribulus (*Tribulus terrestris*): 40 mg (saponinas: 36 mg) (Origen geográfico: Asia).
- Vitamina B3: 32 mg (antiaglomerante: dióxido de silicio; estabilizador: estearato de magnesio).
- Vitamina B2: 2,8 mg.
- Vitamina B1: 2,2 mg.
- Vitamina B6: 2 mg.
- Selenio: 50 µg (110 µg de selenito de sodio).

Aunque se ha indicado el origen geográfico de algunos extractos, pueden usarse otros extractos con la misma o similar composición.

La cobertura de los comprimidos comprendía estabilizadores (hidroxipropilmetilcelulosa y celulosa microcristalina), aroma, antiaglomerantes (ácido esteárico y silicato de potasio y aluminio), colorantes (dióxido de titanio y óxido de hierro rojo, en particular Candurin® Gold Lustre).

La edad media de las mujeres era de 53,9 (45-65). Los datos demográficos se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas (n = 29)

Edad (media DT)	54,69 (6,29)
Raza caucásica	100 %
Peso medio (DT)	63,33 (8,81)
Tamaño medio (DT)	159,40 (7,06)

Estudios (n, %)	
Primaria	11 (39,2 %)
Medio	8 (28,5 %)
Superior	9 (32,3 %)
No consta	1
Características ginecológicas	
Edad media de la menarquia (DT)	12,62 (1,5)
Edad media de la menopausia (DT)	49,42 (6,92)
Histerectomía n%	4 (13,8 %)
Sin histerectomía n%	25 (86,2 %)
Media de partos (DT)	1,03 (1,09)

La función sexual se evaluó usando el IFSF. El IFSF es un cuestionario de 19 puntos dividido en seis áreas: deseo, excitación, lubricación, orgasmo, satisfacción y dolor (véase Rosen R *et al.*, "*The female sexual function index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function*" 2000, *J Sex Marital Ther*, vol. 26, págs. 191-208). El umbral de diferenciación para la disfunción sexual se estableció en <25,83 (21). Sistema de puntuación: se obtuvo la puntuación individual y después se sumó a otras puntuaciones de la misma área, multiplicado por el factor pertinente. La escala total se obtuvo sumando las puntuaciones obtenidas en las 6 áreas. Una puntuación de 0 en un área determinada indica que no hubo actividad sexual en el último mes. Esta herramienta proporciona propiedades psicométricas óptimas para cada una de las 6 áreas, es fácil de usar y se ha demostrado que es capaz de discriminar entre poblaciones clínicas (mujeres con disfunción sexual) y poblaciones no clínicas (sin trastornos sexuales).

El estudio se basó en una etapa de selección en la que, aparte del índice IFSF, también se determinaron otros criterios de inclusión. A esta etapa le siguió una etapa de tratamiento de 9 semanas. El protocolo fue aprobado por el comité de ética al que pertenece el centro de los inventores (Instituto Palacios, Salud y Medicina de la Mujer, Madrid).

Los principales criterios de inclusión fueron:

- Mujeres de ≥ 45 y ≤ 65 años.
- Mujeres con una pareja estable, viviendo juntos durante al menos 15 días al mes y que estén disponibles sexualmente.
- Disfunción sexual establecida en puntajes de IFSF < 25,83
- Integridad de la mucosa vaginal (sin lesiones ni hemorragias).
- Mujeres dispuestas y capaces de entender y firmar un consentimiento informado después de recibir una explicación sobre la naturaleza de todo el estudio.
- Consentimiento para participar en el estudio y firma del formulario de

consentimiento informado.

- Sin deseo de embarazo en los siguientes 3 meses.

Criterios de exclusión

- No cumplir con los requisitos anteriores
- Mujeres embarazadas o con sospecha de embarazo.
- Los 3 meses siguientes al parto o al aborto.
- Mujeres en período de lactancia materna.
- Mujeres con dolor intenso en las relaciones sexuales.
- Hemorragia genital anormal no diagnosticada o presencia de lesión vaginal.
- Mujeres con síntomas de infección vaginal o signos de cualquier otra infección genital.
- Mujeres alérgicas o con hipersensibilidad a los componentes del tratamiento de estudio.
- Trastorno psiquiátrico grave.
- Uso de cualquier tratamiento hormonal con estrógenos, progestágenos, o estrógenos y progestágenos en los 3 meses de tratamiento.
- Uso de cualquier otro fármaco o dispositivo experimental en los 30 días previos a la selección.
- Cualquier condición que impida al paciente participar en el estudio, a discreción del investigador.

Todos los participantes recibieron un formulario de consentimiento por escrito y lo firmaron antes de que se realizase cualquier procedimiento relacionado con el estudio. A las participantes se les realizó una historia clínica, un examen médico y un chequeo ginecológico completo. Se realizó un examen ginecológico para evaluar el aspecto de la mucosa y la tolerancia a la medicación en el día 1 y en la semana 9.

Ensayos de laboratorio

Los niveles en suero de esteroides de testosterona libre y SHBG (Globulina de Unión a Hormonas Sexuales) se midieron en el Laboratorio LABCO. La SHBG se midió con el inmunoensayo quimioluminiscente Immulite 2000 XPI (Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn, Alemania) con un coeficiente de variación entre ensayos del 3,5 % y el 8,3 % a nivel bajo, y del 4,8 % y el 5,4 % a nivel alto, respectivamente. La estimación de los niveles de hormona testosterona libre sérica se realizó usando la técnica ELISA. Se usó el kit DiaMetra Italia (DKO-015) para determinar la

concentración de hormona testosterona libre en suero humano de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

Análisis de variables

Los análisis se realizaron tanto para el total de la muestra con respecto al IFSF como para la muestra de las determinaciones de testosterona libre y SHBG. La determinación hormonal se realizó solamente en pacientes que dieron su consentimiento para ello. Se describieron las características de los parámetros analíticos (IFSF de testosterona libre y SHBG) en las dos visitas (antes/después), el cambio absoluto entre las visitas (diferencia después-antes) y el cambio relativo entre las visitas ($[(\text{después-antes})/\text{antes} \times 100 \text{ \%}]$).

Metodología estadística

Se realizó un análisis descriptivo de las variables incluidas en el estudio. Se presentaron medidas de tendencia central y de dispersión, es decir, media, desviación típica (DT), mediana, percentiles 25 y 75 (P25 y P75, respectivamente), y mínimo y máximo (mín. y máx., respectivamente) de variables cuantitativas.

Se presentaron distribuciones de frecuencia absoluta (n) y relativa (%) de variables cualitativas. No se asignaron datos no disponibles. Solo se describieron como datos ausentes.

Para analizar la evolución/cambio a lo largo del estudio, se usaron ensayos paramétricos para variables continuas (ensayo T de Student para muestras emparejadas) y/o ensayos no paramétricos (Wilcoxon).

El ensayo de hipótesis fue bilateral en todos los casos, con un nivel de significación de $p < 0,05$. Los análisis se realizaron usando el software estadístico SAS, versión 9.4.

Resultados

La muestra a analizar estaba compuesta por 29 pacientes que completaron el estudio. Una paciente se retiró del estudio porque tenía que viajar. De las 29 pacientes, 21 consintieron en realizar análisis de sangre para la determinación hormonal antes y después de la finalización del estudio.

Los datos demográficos de las pacientes se muestran en la Tabla 1. La edad media fue de 54,69 años. Todas las mujeres eran caucásicas y de diferentes antecedentes educativos y económicos. En este grupo de estudio, todas las mujeres se consideraron sanas de acuerdo con la historia clínica, la exploración y análisis recientes de sangre y bioquímicos de menos de 3 meses.

Los resultados del IFSF se muestran en la Tabla 2, que presenta la media de los valores basales y los valores después de dos meses, con sus desviaciones estándar, de cada área, así como la determinación global. Como demuestran los resultados después del tratamiento, los valores fueron significativos para todas las áreas excepto para la dispareunia. El área que presentó el mayor aumento fue el deseo, con $p = 0,0004$. El área global aumentó 4,15 (6,14) puntos en promedio, con una significación estadística de $p = 0,0011$.

Tabla 2. Media de valores basales y valores después de dos meses de tratamiento. Cambio absoluto y significación estadística de las diferentes áreas del IFSF

	Media en el momento basal	Promedio a los 2 meses	Cambio absoluto (media)	SE
Deseo	2,40 (0,96)	3,33 (1,29)	0,93 (1,25)	$p = 0,0004$
Excitación	3,04 (0,96)	3,63 (1,44)	0,59 (1,25)	$p = 0,0166$
Lubricación	3,70 (0,98)	4,50 (1,34)	0,80 (1,34)	$p = 0,0034$
Orgasmo	3,57 (1,14)	4,23 (1,43)	0,66 (1,30)	$p = 0,0106$
Satisfacción sexual	4,01 (0,99)	4,62 (1,22)	0,61 (1,45)	$p = 0,0321$
Dispareunia	4,19 (1,06)	4,76 (1,40)	0,57 (1,55)	$p = 0,0602$
Global	20,42 (4,23)	25,08 (6,62)	4,15 (6,14)	$p = 0,0011$

Con respecto al número de pacientes cuyo IFSF aumentó más allá de 26, es decir, aquellas que inicialmente tenían puntuaciones de disfunción sexual y en última instancia alcanzaron puntuaciones de normalidad, hubo 18 de ellas (Tabla 3), lo que representa el 62 %. El 89,9 % de las pacientes experimentaron un aumento de su IFSF después del tratamiento.

Tabla 3. Número de pacientes que dejaron de tener disfunción sexual en función de su puntuación de IFSF.

	N.º	%
--	-----	---

Pacientes >26 en la puntuación de IFSF	18	62
Pacientes con puntuación aumentada	26	89,6
Pacientes con puntuación disminuida	3	10,4

En lo que respecta a los datos de testosterona libre, la Figura 1 A muestra los números en la visita 1 (antes) y la visita 2 (después), así como el cambio entre ambas visitas. Con una muestra de 21 pacientes con datos disponibles, se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de testosterona entre la visita 1 (antes) y la visita 2 (después). El cambio medio de testosterona entre las visitas (después-antes) fue un aumento de 0,09 (DT 0,17) unidades ($p = 0,0386$); el porcentaje de cambio medio en comparación con el valor basal fue del 79,3 % ($p = 0,0214$).

Por último, se muestran datos de SHBG en la visita 1 (antes) y la visita 2 (después), así como los cambios entre ambas visitas, en la Figura 1 B. Con una muestra de 21 pacientes con datos disponibles, se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores de SHBG entre la visita 1 (antes) y la visita 2 (después). El cambio medio de SHBG entre las visitas (después-antes) fue una disminución de -12,05 (DT 11,48) unidades ($p = 0,0001$); el porcentaje de cambio medio en comparación con el valor basal fue del -13,17 % ($p < 0,0001$). El 95,2 % de las pacientes evaluadas experimentaron una disminución en los valores de SHBG (solamente 1 paciente tuvo valores de SHBG aumentados).

En resumen, los resultados de este estudio muestran que la composición que comprende la combinación de extractos del componente *Trigonella foenum graecum*, *Turnera Diffusa*, *Tribulus Terrestris* y *Ginkgo* es segura y eficiente para mejorar el deseo, la excitación, la lubricación, el orgasmo y la satisfacción sexual en mujeres con disfunción sexual. Los resultados de este estudio sugieren a los inventores que la composición en estudio puede tener un posible doble efecto, mejorando el deseo sexual a través de un aumento de la testosterona libre, pero también mejorando la excitación por medio de un efecto vasodilatador vaginal.

Lista de citas

Davis S.R. et al., "*Efficacy and safety of testosterone in the management of hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women*", 2012, *J Sex Med*, vol. 9(4), págs. 1134-48.

Simon J.A. et al., "*Efficacy and safety of flibanserin in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder: results of the SNOWDROP trial*" 2014, *Menopause*, vol. 21(6), págs. 633-40.

Aftab A. et al., "*Flibanserin and its discontents*" 2017, *Arch Womens Ment Health*, vol. 20(2), págs. 243-247.

Rosen R. et al., "*The female sexual function index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function*" 2000, *J Sex Marital Ther*, vol. 26, págs. 191-208.