



(11) Número de Publicação: PT 996447 E

(51) Classificação Internacional:
A61K 31/505 (2006.01) A61K 45/00 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: 1998.05.19	(73) Titular(es): ZONAGEN, INC. 2408 TIMBERLOCH PLACE, B-4 THE WOODLANDS, TX 77380	US
(30) Prioridade(s): 1997.05.19 US 49947 P		
(43) Data de publicação do pedido: 2000.05.03	(72) Inventor(es): JOSEPH, S PODOLSKI	US
(45) Data e BPI da concessão: 2006.07.19 012/2006	(74) Mandatário: ANTÓNIO JOÃO COIMBRA DA CUNHA FERREIRA R DAS FLORES 74 4 AND 1249-235 LISBOA	PT

(54) Epígrafe: TERAPIA COMBINADA PARA MOLDULAR A RESPOSTA SEXUAL HUMANA

(57) Resumo:

RESUMO

"Terapia combinada para modular a resposta sexual humana"

O invento refere-se a composições e métodos para modular a resposta sexual humana. As composições compreendem dois ou mais agentes farmacologicamente activos, os quais incluem preferivelmente um antagonista alfa-adrenérgico e um inibidor da fosfodiesterase.

DESCRIÇÃO

"Terapia combinada para modular a resposta sexual humana"

Campo do invento

O pedido refere-se a composições úteis na melhoria da resposta sexual humana quando solicitada.

Antecedentes do invento

A resposta sexual humana tanto em machos como em fêmeas resulta de uma conjugação complexa de influências psicológicas, hormonais e outras fisiológicas. Um aspecto importante da resposta sexual humana que é comum tanto aos homens como às mulheres é a resposta eréctil em que a própria resulta de uma interacção entre o sistema nervoso autónomo, o sistema endócrino e o sistema circulatório.

A falha da resposta eréctil é muito comum em homens e é referida como impotência. A impotência é a incapacidade de um macho em alcançar ou manter uma erecção peniana suficiente para a penetração vaginal e acto sexual. Várias abordagens têm sido tentadas para tratar a impotência. Estas abordagens incluem a utilização de próteses penianas implantadas externa ou internamente. (Ver e.g. a patente U.S. n° 5065744, de Zumanowsky). Várias drogas e métodos para administração de drogas têm também sido utilizados em tentativas para tratar a impotência. Por exemplo, a patente U.S. n° 3943246 de Stürmer refere-se ao tratamento da impotência em homens através da administração bucal e peroral de doses diárias de 300-1500 unidades internacionais (U.I.) de oxitocina ou doses divididas diariamente de 150-250 U.I. de desamino-oxitocina. A patente afirma que administração bucal de 100 U.I. três vezes ao dia durante 14 dias resulta na melhoria de *impotentia erectionis* em 12 dos 16 doentes tratados.

A patente U.S. n° 4530920 de Nestor *et al.* sugere a possibilidade de a administração de nonapéptidos e decaapéptidos análogos da hormona luteinizante que libertam agonistas da hormona poder ser útil na indução ou promoção

do comportamento sexual ou na terapia para a impotência ou frigidez. Nestor *et al.* sugere várias vias de administração dos análogos incluindo bucal, sublingual, oral, parentérica (incluindo administração subcutânea, intramuscular e intravenosa), rectal, vaginal e outras.

A patente U.S. nº 4139617 de Grunwell *et al.* sugere a administração bucal e por outras vias de 19-oxigenado-androst-5-enos para o reforço da libido em humanos mediado pela endócrina.

A patente U.S. nº 4863911 de Anderson *et al.* refere-se a métodos para tratamento da disfunção sexual em mamíferos utilizando um derivado de estrogéneo bio-oxidável, penetrador da barreira hemato-encefálica. Um dos alegados objectos do invento de Anderson *et al.* é o tratamento da "impotência psicológica" em machos. Resultados de ensaios revelaram que as drogas utilizadas no estudo estimularam o comportamento copulatório, penetração e latência de cópula em ratos castrados.

Uma série de publicações propuseram a utilização de vários vasodilatadores para o tratamento da impotência em machos. As tentativas de utilização de vasodilatadores para o tratamento da impotência foram estimuladas pelo facto de se reconhecer que uma percentagem significativa dos casos de impotência eram vasculogénicos, isto é, resultavam de insuficiência vascular.

Voss *et al.*, na patente U.S. nº 4801587 concedida a 31 de Janeiro de 1989, refere a utilização de um unguento contendo um vasodilatador e um agente veículo para aplicação tópica no pénis do homem impotente. A patente de Voss *et al.* descreve também a aplicação de tal unguento dentro da uretra do pénis utilizando um cateter bem como um regime multi-etapas para aplicação de um vasodilatador na pele do pénis. Em adição, Voss *et al.* propõe a remoção cirúrgica de uma porção da bainha fibrosa que rodeia o corpo cavernoso, facilitando assim a penetração de um unguento contendo o vasodilatador dentro do corpo cavernoso. Vasodilatadores sugeridos para utilização por Voss *et al.* incluem papaverina, hidralazina, nitroprussiato de sódio,

fenoxibenzamina, e fentolamina. A patente de Voss *et al.*, contudo, não proporciona qualquer informação relativamente à eficácia real dos tratamentos propostos ou à natureza da reposta a tais tratamentos.

A patente U.S. nº 4127118 de Latorre descreve o tratamento da impotência masculina através da injeção directa das drogas vasodilatadoras dentro do corpo cavernoso e do corpo esponjoso do pénis utilizando uma seringa e uma ou mais agulhas hipodérmicas. Mais particularmente, a patente de Latorre propõe a injeção intracavernosa e intra-espongosa de amins simpaticomiméticas tais como cloridrato de nilidrina, agentes bloqueadores adrenérgicos tais como cloridrato de tolazolina, e vasodilatadores de acção directa tais como cloridrato de isoxsuprina e álcool nicotínico.

Brindley, G.S. (*Br. J. Pharmac.* 87:495-500, 1986) revelou que, quando injectadas directamente dentro do corpo cavernoso utilizando uma agulha hipodérmica, certas drogas relaxantes dos músculos lisos incluindo fenoxibenzamina, fentolamina, timoxamina, imipramina, verapamil, papaverina, e naftidrofurilo causavam erecção. Este estudo revelou que a injeção de uma "dose apropriada de fenoxibenzamina ou papaverina é seguida de uma erecção persistente que dura horas". A injeção das outras drogas estudadas induziu erecções que duraram desde cerca de 11 minutos até cerca de 6,5 horas.

Zorgniotti *et al.*, *J. Urol.* 133:39-41 (1985) demonstrou que a injeção intracavernosa de uma combinação de papaverina e fentolamina podia resultar numa erecção num homem de outra forma impotente. De modo semelhante, Althof *et al.*, *J. Sex Marital Ther.* 17(2):101-112 (1991) relatou que a injeção intracavernosa de cloridrato de papaverina e mesilato de fentolamina resultou numa capacidade erétil melhorada em cerca de 84% dos pacientes injectados. Contudo, nesse estudo a taxa de desistência foi de 57%, desenvolveram-se nódulos fibróticos em 26% dos pacientes, 30% dos pacientes desenvolveram valores anormais de função hepática, e registou-se ocorrência de nódos negros em 19% dos pacientes.

Outros estudos descrevendo a injeção intracavernosa das drogas utilizando agulhas hipodérmicas para o tratamento da impotência incluem: Brindley, *J. Physiol.* 342:24P (1983); Brindley, *Br. J. Psychiatr.* 143:312-337 (1983); Virag, *Lancet* ii:978 (1982); and Virag, *et al.*, *Angiology* 35:79-87 (1984).

Apesar de a injeção intracavernosa poder ser útil para induzir ereções em homens impotentes, a técnica tem inúmeras desvantagens. As desvantagens óbvias incluem dor, risco de infecção, inconveniência e interferência com a espontaneidade do acto sexual. O priapismo (ereções prolongadas e outras dolorosas) também parece ser um potencial problema quando se utilizam métodos de injeção. Ver, e.g. Brindley (1986). Um outro problema que surge em alguns casos de injeção intracavernosa envolve a formação de lesões fibróticas no pénis. Ver e.g. Corriere, *et al.*, *J. Urol.* 140:615-617 (1988) e Larsen, *et al.*, *J. Urol.* 137:292-293 (1987).

A fentolamina, que tem revelado ter o potencial para induzir a ereção quando injectada intracavernosamente, tem também sido administrada oralmente para testar os seus efeitos em homens com insuficiência eréctil não específica (Gwinup, *Ann. Int. Med.* 15 de Julho de 1988, pp. 162-163). Nesse estudo, 16 pacientes ingeriram quer um placebo quer uma dose de 50 mg de fentolamina administrada oralmente. Onze dos 16 pacientes (incluindo três pacientes tratados com placebo) ficaram tumescentes, ficaram mais reactivos ao estímulo sexual, e foram capazes de alcançar uma ereção suficiente para a penetração vaginal após esperarem 1,5 horas para tentar o acto sexual.

Sonda *et al.*, *J. Sex & Marital Ther.* 16(1):15-21 relatou que a ingestão de ioimbina resultou em melhoria subjectiva na capacidade eréctil em 38% dos homens impotentes tratados, mas apenas 5% dos pacientes tratados reportaram satisfação completa.

De interesse para os antecedentes do invento é a divulgação de Stanley *et al.*, patente U.S. n° 4885173, que refere métodos para a administração de drogas com actividade

cardiovascular ou vascular renal através da utilização de um chupa-chupa que facilita declaradamente a absorção da droga através dos tecidos das mucosas da boca, faringe e esófago. A patente de Stanley *et al.* propõe que um grande número de drogas administradas através de chupa-chupa podem melhorar a função cardiovascular incluindo as drogas evidenciando efeitos vasodilatadores directos, incluindo bloqueadores do canal de cálcio, agentes bloqueadores β -adrenérgicos, agentes bloqueadores dos receptores de serotonina, agentes bloqueadores de angina, outros agentes anti-hipertensivos, agentes estimulantes cardíacos, e agentes que melhoram a função vascular renal.

A patente U.S. nº 5059603 de Rubin descreve a administração tópica no pénis de isoxsuprina e cafeína, e nitroglicerina e cafeína juntamente com compostos veículo adequados para o tratamento da impotência.

A patente U.S. nº 5565466 de Giocco e Zorgniotti descreve a administração transmucosal de uma variedade de vasodilatadores incluindo mesilato de fentolamina para modular a resposta sexual humana.

O Sildenafil (Viagra™, Pfizer, Inc.), 5-[2-etoxi-5-(4-metilpiperazina-1-ilsulfonil)fenil]-1-metil-3-propil-6,7-dihidro-1-H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona tem-se revelado útil como tratamento oral para a disfunção erétil masculina. [Martel *et al.*, *Sildenafil, Drugs of the Future*, 22:138-143 (1997)]. Ver também Boolell *et al.*, *J. Impot. Res.*, 8:47-52 (1996) e Boolell *et al.*, *Br. J. Urol.*, 78:257-261 (1996). O Sildenafil e compostos relacionados estão descritos na Patente Europeia 0702555 B1, é um inibidor da fosfodiesterase V e mais particularmente um inibidor da fosfodiesterase específico para a GMP cíclica.

A patente U.S. nº 5731339 de Lowrey descreve composições de acção rápida administráveis oralmente compreendendo vasodilatadores tais como mesilato de fentolamina, cloridrato de fentolamina e outros que permitem melhorias na capacidade erétil ou reactividade sexual tanto em homens como em mulheres.

Tipicamente, as anteriores composições administráveis oralmente revelam taxas de sucesso inferiores a 100% nas populações tratadas. Os resultados revelam também que a qualidade da resposta sexual observada nos pacientes, isto é, a rigidez relativa das erecções alcançadas com por exemplo Sildenafil é variável. [Ver Boolell et al., *Br. J. Urol.*, 78:257-261 (1996)]. Portanto, continua a existir uma necessidade na arte para composições e métodos eficazes para modular a resposta sexual humana e especialmente para promover a capacidade erétil em indivíduos que sofrem de disfunção erétil ou para quem a qualidade da sua resposta sexual é menos do que satisfatória. Idealmente, tais meios seriam convenientes e fáceis de utilizar, não necessitariam de um regime de dosagem constante ou mesmo de doses múltiplas para alcançar os resultados desejados (isto é, estariam disponíveis quando solicitados), seriam não-invasivos, permitiriam uma capacidade rápida e previsível de melhorar a reactividade sexual, e melhorariam a qualidade da resposta sexual.

Resumo do invento

O presente invento proporciona composições melhoradas e para melhorar a resposta sexual humana tanto em machos como fêmeas através da administração de dois ou mais agentes farmacologicamente activos à circulação, a combinação dos quais resulta numa reactividade sexual melhorada, por exemplo, melhorando o fluxo sanguíneo nos órgãos genitais através de vários mecanismos fisiológicos.

Um aspecto do presente invento é direccionado para uma combinação de um primeiro agente farmacologicamente activo com um segundo agente farmacologicamente activo em que o primeiro agente farmacologicamente activo é seleccionado a partir do grupo constituído por fentolamina, mesilato de fentolamina e cloridrato de fentolamina, e em que o segundo agente farmacologicamente activo é apomorfina (Pentech Pharmaceuticals).

Uma formulação oral preferida compreende em combinação, pelo menos um primeiro e um segundo agente farmacologicamente activos num comprimido de dissolução rápida e administrável

oralmente, isto é, com um tempo de desintegração inferior a cerca de vinte minutos. Os comprimidos de dissolução rápida preferidos têm um tempo de desintegração desde cerca de 1 minuto até cerca de 10 minutos. Mais preferidos ainda são os comprimidos de dissolução rápida com tempos de desintegração inferiores a um minuto. Dosagens orais preferidas de mesilato de fentolamina nas formulações do presente invento são preferivelmente de cerca de 5 mg a cerca de 100 mg.

O presente invento refere-se também ao tratamento da impotência masculina ou modulação da resposta sexual masculina, através das composições do invento numa quantidade eficaz para permitir um fluxo sanguíneo aumentado no pénis em que a capacidade eréctil é melhorada quando solicitada.

Preferivelmente, a quantidade dos agentes farmacologicamente activos utilizados no tratamento da impotência masculina ou para de outra forma melhorar a reactividade sexual em machos ou fêmeas é eficaz para melhorar a reactividade em cerca de 1 minuto até cerca de 60 minutos após a administração do agente.

O invento refere-se também à melhoria da resposta sexual em mulheres (isto é, fases de excitação, nivelamento, e orgásmica da resposta sexual feminina) quando solicitada através da administração oral de uma quantidade eficaz das composições do presente invento.

As composições do presente invento são também úteis na preparação para o acto sexual devido à capacidade para melhorar a resposta sexual tanto em machos como em fêmeas em menos de uma hora após administração.

Os agentes farmacologicamente activos podem, em combinação, ser utilizados para o fabrico de um medicamento para administração oral a um macho ou uma fêmea para melhorar, quando solicitada, a resposta sexual num humano e, mais particularmente, para melhorar a capacidade eréctil em resposta ao estímulo sexual.

É também reconhecido que qualquer um dos agentes farmacologicamente activos úteis na prática do invento podem ser utilizados como uma base livre, sais farmacologicamente aceitáveis, hidratos, e outras formas tais como as descritas no que respeita à fentolamina.

Inúmeras outras vantagens do presente invento serão evidentes a partir da descrição detalhada do invento que se segue incluindo os exemplos juntos e as reivindicações anexas.

Descrição detalhada do invento

A resposta sexual humana tanto em machos como em fêmeas envolve uma conjugação complexa entre componentes endócrinos, neurológicos e fisiológicos que resulta em certas respostas fisiológicas e anatómicas tanto em homens como em mulheres.

Enquanto existem diferenças óbvias na resposta sexual entre homens e mulheres, um aspecto comum da resposta sexual é a resposta erétil. A resposta erétil tanto em machos como em fêmeas é resultado da congestão dos tecidos erécteis dos órgãos genitais com sangue em resposta ao estímulo sexual (físico, psicológico, ou ambos).

A vasculatura que serve o tecido erétil tanto em homens como em mulheres é semelhante. Em particular, tanto em homens como em mulheres, a circulação arterial para os tecidos erécteis dos órgãos genitais deriva da artéria ilíaca comum que ramifica da aorta abdominal. A artéria ilíaca comum bifurca nas artérias ilíacas interna e externa. A artéria pudenda interna surge da mais pequena de duas ramificações terminais do tronco anterior da artéria ilíaca interna. Na fêmea, a artéria pudenda interna ramifica na artéria perineal superficial que irriga os lábios vaginais. A artéria pudenda interna ramifica também na artéria do bolbo que irriga o bolbo do vestíbulo e o tecido erétil da vagina. A artéria do corpo cavernoso, outra ramificação da artéria pudenda interna irriga o corpo cavernoso do clitóris. Ainda outra ramificação da artéria pudenda interna é a artéria dorsal do clitóris que irriga o dorso do

clitóris e termina nas glândes e pregas das membranas que rodeiam o clitóris e que correspondem ao prepúcio do macho.

No macho, a artéria pudenda interna ramifica na artéria dorsal do pénis (que ela própria se ramifica nos ramos esquerdo e direito) e na artéria do corpo cavernoso, todas elas irrigando com sangue o corpo cavernoso. A artéria dorsal do pénis é análoga à artéria dorsal do clitóris na fêmea, enquanto a artéria do corpo cavernoso no macho é análoga à artéria com o mesmo nome na fêmea.

A resposta eréctil do macho é regulada pelo sistema nervoso autónomo que controla o fluxo sanguíneo no pénis através da interacção dos nervos periféricos associados aos vasos arteriais no e em torno do corpo cavernoso. No estado não excitado e não erecto, as artérias que servem o corpo cavernoso são mantidas num estado relativamente constricto, limitando dessa forma o fluxo de sangue para o corpo cavernoso. Contudo, no estado excitado, os músculos lisos associados com as artérias relaxam sob a influência de catecolaminas e o fluxo sanguíneo para o corpo cavernoso aumenta grandemente, provocando expansão e rigidez do pénis. Brindley, *supra* (1986) coloca a hipótese de a contracção dos músculos lisos abrir válvulas através das quais o sangue pode fluir a partir do corpo cavernoso para as veias extracavernosas. De acordo com Brindley (1986), quando os músculos lisos relevantes relaxam, as válvulas fecham diminuindo o caudal venoso a partir do corpo cavernoso. Quando acompanhado por um fluxo sanguíneo arterial aumentado para o corpo cavernoso, resulta na congestão do corpo cavernoso e numa erecção.

A resposta sexual pré-orgásmica nas fêmeas pode ser dividida em duas fases distintas. Tanto a fase de excitação como a fase de nivelamento envolvem vasodilatação e congestão (vasoconstricção) dos órgãos genitais com sangue arterial de um modo análogo à resposta eréctil do macho.

A fase de excitação da resposta sexual das fêmeas é caracterizada pela vasoconstricção nas paredes da vagina o que conduz à transudação dos fluidos vaginais e lubrificação vaginal. Além disso, o terço interior do canal vaginal

expande e o cérvix e o corpo do útero são elevados. Isto é acompanhado pelo achatamento e elevação dos grandes lábios e por um aumento de tamanho do clitóris. [Kolodny *et al.*, *Textbook of Sexual Medicine*, Little and Brown, Boston, MA (1979)].

A fase de nivelamento segue-se à fase de excitação na resposta sexual da fêmea e é caracterizada pela proeminente vasoconstrição no terço exterior da vagina, provocando um estreitamento da abertura da vagina e uma retracção do corpo e das glândes do clitóris contra a sínfise púbica. Estas respostas são também acompanhadas por uma vasoconstrição marcada dos lábios [Kolodny, *supra* (1979)].

Os aspectos vasoconstritores da resposta sexual da fêmea não são restritos aos órgãos genitais uma vez que também ocorre congestão aureolar, por vezes numa extensão tal que mascara a antecedente erecção do mamilo que geralmente acompanha a fase de excitação.

A falha da resposta erétil nos homens numa extensão em que não pode ser alcançada a penetração vaginal e o acto sexual é denominada impotência. A impotência tem inúmeras causas possíveis que podem ser divididas em várias classificações genéricas. A impotência relacionada com a endócrina pode resultar de falha primária das gónadas, diabetes mellitus avançada, hipotiroidismo, e como uma das sequelas secundárias do adenoma pituitário, hipogonadismo idiopático ou adquirido, hiperprolactinemia e outras anomalias endócrinas.

Doenças sistémicas crónicas tais como cirrose, falha renal crónica, malignidades e outras doenças sistémicas podem também provocar impotência. A impotência neurogénica com origem no sistema nervoso central pode ser provocada por desordens do lobo temporal provocadas por trauma, epilepsia, neoplasmas e apoplexia, lesões da medula intramedular, paraplegia e desordens desmielinizantes. Causas neurogénicas de impotência com origem no sistema nervoso periférico incluem neuropatias somáticas ou autonómicas, neoplasmas pélvicos, granulomas, trauma e outras. Causas urológicas da impotência incluem prostatectomia completa, trauma local,

neoplasmas, doença de Peyronie, e outras. Além disso, como acima discutido, uma percentagem significativa dos casos de impotência são de natureza vasculogénica.

Tantos quanto metade dos casos de impotência em machos podem ser psicogénicos porque não existe uma causa orgânica prontamente identificável para a desordem. Mesmo quando aparentemente existe uma causa orgânica subjacente à impotência, os factores psicológicos podem desempenhar um papel na desordem.

O presente invento é concebido para modificar os aspectos circulatórios da resposta erétil quando solicitada utilizando agentes vasoactivos administrados à circulação utilizando uma formulação de dissolução rápida administrada oralmente.

Vários agentes farmacologicamente activos podem ser utilizados na prática do presente invento com base na eficácia sistémica demonstrada como vasodilatadores ou noutra capacidade demonstrada para actuarem como vasodilatadores e/ou melhorarem a reactividade sexual. Os antagonistas α -adrenérgicos incluem fentolamina, cloridrato de fentolamina, e mesilato de fentolamina. O mesilato de fentolamina é um agente vasodilatador α -adrenérgico preferido para utilização na prática do presente invento.

A fentolamina pode existir nas formas não solvatada ou solvatada, incluindo formas hidratadas, e.g. hemi-hidrato. Em geral, as formas solvatadas, incluindo solventes farmacologicamente aceitáveis tais como água, etanol e similares são equivalentes às formas não solvatadas para os objectivos do invento. A fentolamina pode formar sais farmacologicamente aceitáveis com ácidos orgânicos e inorgânicos. Exemplos de ácidos adequados para a formação de sais são os ácidos hidroxâmicos tais como clorídrico e bromídrico; bem como outros ácidos tais como sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metano-sulfónico, toluenossulfónico, e outros ácidos inorgânicos e carboxílicos conhecidos dos peritos na especialidade. Os sais são preparados fazendo entrar em contacto a forma

básica livre com uma quantidade suficiente do ácido desejado para produzir um sal de uma forma convencional. As formas básicas livres podem ser regeneradas tratando o sal com uma solução aquosa básica diluída adequada tal como solução aquosa diluída de hidróxido de sódio, carbonato de potássio, amónia e bicarbonato de sódio. As formas básicas livres diferem um pouco das suas formas salinas respectivas em certas propriedades físicas, tais como solubilidade em solventes polares, mas os sais são de outra forma equivalentes à sua forma básica livre respectiva para efeitos deste invento. A fentolamina pode também formar formas polimórficas cristalinas ou formas cristalinas destes utilizando procedimentos de cristalização adequados ou convencionais.

As composições do presente invento podem evidenciar efeitos aditivos, efeitos sinérgicos no que refere às acções dos componentes individuais ou cada agente pode potenciar a actividade do outro. Utilizando combinações de dois ou mais agentes farmacologicamente activos, é expectável que possam ser utilizadas doses inferiores dos agentes individuais ao que seria necessário com um agente único.

As composições eliminam também a necessidade de terapia contínua proporcionando uma dose única para melhorar rapidamente a capacidade erétil quando solicitada.

De acordo com um aspecto do presente invento, os agentes farmacologicamente activos são administrados oralmente na forma de uma formulação em comprimido de dissolução rápida ou numa formulação em comprimido mastigável de dissolução rápida, formulações administráveis que permitem a rápida introdução da substância vasodilatadora na circulação de modo a melhorar a capacidade erétil dentro de um curto espaço de tempo após a administração de uma única dose da formulação. Contudo, formas de dosagens alternativas tais como comprimidos duros normais estão também incluídos no âmbito do invento.

As composições e métodos do presente invento são assim mais convenientes e ajudam a minimizar quaisquer efeitos secundários que possam surgir como resultado da

administração contínua ou diária das drogas. Além disso, os métodos do presente invento permitem maior espontaneidade na actividade sexual do que permitem outros métodos tais como a injeção intracavernosa de vasodilatadores, apesar de certas combinações de agentes farmacologicamente activos poderem ser administrados por injeção intracavernosa.

Os exemplos apresentados em seguida pretendem ser ilustrativos do presente invento e não pretendem limitar o âmbito do invento conforme definido nas reivindicações anexas.

O Exemplo 1 descreve formulações de dissolução rápida para a administração oral de combinações de biodisponibilidade farmacêutica de mesilato de fentolamina quando administrado utilizando uma formulação oral de dissolução rápida. O Exemplo 2 refere-se à prática do presente invento na modulação da resposta eréctil em fêmeas. O Exemplo 3 descreve um estudo sobre o efeito da fentolamina e um inibidor da fosfodiesterase na erecção espontânea em homens.

Exemplo 1

Formulações de dissolução rápida para a administração oral de agentes vasodilatadores

Um aspecto do presente invento é direccionado para a dissolução rápida de composições administradas oralmente para a rápida disponibilização de agentes farmacologicamente activos para a circulação sistémica permitindo assim uma acção rápida (quando solicitada) da capacidade eréctil melhorada em resposta ao estímulo sexual. A composição compreende uma combinação de dois ou mais agentes farmacologicamente activos, de acordo com a reivindicação 1.

Formulações exemplares de um comprimido de dissolução rápida que inclui mesilato de fentolamina e Sildenafil (não pertencente ao presente invento) são apresentadas abaixo.

Tabela 1

	mg/comprimido
Mesilato de Fentolamina, USP	40
Sildenafil	50
Dióxido de Silício, NF	8
Ácido Esteárico, NF	4
Lactose, NF	162
Celulose Microcristalina, NF	120
Croscarmelose Sódica, NF	16
Peso Total do Comprimido	400

Os ingredientes apresentados na Tabela 1 (e as formulações em comprimido utilizadas abaixo descritas) são finamente divididos e misturados cuidadosamente antes de serem comprimidos neste formato com um peso total de cerca de 400 mg. Outros métodos de mistura e formação dos comprimidos serão facilmente evidentes para os peritos na arte. Características físicas do comprimido preparado através deste método incluem uma dureza média de 10,7 Kp, uma espessura média de cerca de 0,20 polegadas e um tempo médio de desintegração de cerca de 0,71 minutos.

Como se mostra na Tabela 1, o desintegrante croscarmelose sódica NF (disponível como Ac-Di-Sol®, da FMC Corporation) foi utilizado para acelerar a dissolução do comprimido apesar de outros desintegrantes tais como os descritos abaixo poderem ser utilizados para atingir o mesmo efeito.

Comprimidos úteis na prática do presente invento podem incluir outros excipientes farmacêuticos, sais farmacêuticamente aceitáveis, veículos e outras substâncias bem conhecidas na arte. Agentes tampão, agentes aromatizantes, e cargas inertes tais como lactose, sacarose, amido de milho, aglutinantes tais como goma-arábica, amido de milho, ou gelatina. Desintegrantes tais como amido de batata e ácido analgésico bem como outros desintegrantes comercialmente disponíveis incluindo Explotab® glicolato de amido sódico, Polyplasdone XL® crospovidona NF, Starch 1500® amido pré-gelatinizado NF. Gissinger et al., "A comparative Evaluation of the Properties of Some Tablet Disintegrants", *Drug Development and Industrial Pharmacy* 6(5):511-536 (1980)

descreve também outros desintegrantes e métodos para medição do tempo de desintegração dos comprimidos. Os tempos de desintegração para a prática do presente invento são inferiores a cerca de 20 minutos, medidos de acordo com a Farmacopeia Europeia 1980. Mais preferidos são os tempos de desintegração de dois minutos ou menos. Mais preferido ainda é um tempo de desintegração inferior a um minuto. Os tempos de dissolução preferidos podem variar dependendo das propriedades farmacocinéticas do próprio agente vasodilatador.

Formulações úteis na prática do presente invento podem variar desde que a formulação mantenha as propriedades de dissolução rápida e biodisponibilidade melhorada do ingrediente ou ingredientes activos.

Outro exemplo de uma formulação em comprimido de desintegração rápida é descrito na patente U.S. nº 5298261 de Pebley *et al.*, (patente '261). A patente '261 descreve um comprimido de dissolução rápida compreendendo uma droga e uma rede matricial que tenha sido seca com vácuo abaixo do ponto de congelamento de equilíbrio da matriz mas acima da sua temperatura de colapso. A rede matricial apresentada na patente '261 inclui preferivelmente uma goma, um hidrato de carbono e uma droga. As gomas preferidas incluem as gomas arábica, de guar, xantina, carragenina, ou adragante. Hidratos de carbono preferidos descritos na patente '261 incluem manitol, dextrose, sacarose, lactose, maltose, maltodextrina, ou sólidos de xarope de milho.

Um outro veículo da droga de dissolução rápida é descrito na patente U.S. nº 5079018 de Ecanow (patente '018). A patente '018 descreve um veículo de dissolução rápida que compreende uma droga, uma estrutura esquelética interina de um gel hidratável ou material formador de espuma, solúvel em água, preferivelmente um material proteínáceo.

Outras formulações ilustrativas (não pertencentes ao presente invento) são apresentados abaixo.

Tabela 2

	mg/comprimido
Mesilato de Fentolamina, USP	20
Sildenafil (Viagra™)	50
Dióxido de Silício, NF	8
Ácido Esteárico, NF	4
Lactose, NF	182
Celulose Microcristalina, NF	120
Croscarmelose Sódica, NF	16
Peso Total do Comprimido	400

Tabela 3

	mg/comprimido
Mesilato de Fentolamina, USP	60
Dióxido de Silício, NF	8
Ácido Esteárico, NF	4
Lactose, NF	192
Celulose Microcristalina, NF	120
Croscarmelose Sódica, NF	16
Peso Total do Comprimido	400

Após a mistura dos ingredientes, os comprimidos são preparados por compressão directa. As características físicas dos comprimidos preparados de acordo com as Tabelas 2 e 3 são muito semelhantes às descritas para os comprimidos preparados de acordo com a Tabela 1.

É reconhecido que os inibidores da fosfodiesterase, agonistas dopaminérgicos, e promotores da síntese de óxido nítrico podem ter características de biodisponibilidade que diferem do mesilato de fentolamina. Contudo, a informação anterior identificava características particulares úteis na optimização de certas formulações do invento administráveis oralmente.

Enquanto os estudos descritos acima foram conduzidos utilizando uma formulação de dissolução rápida (como uma concretização preferida), outras formulações que permitem uma rápida absorção da combinação de agentes activos e correspondente melhoria na capacidade erétil encontram-se dentro do âmbito do presente invento. Por exemplo, uma formulação em comprimido mastigável é mostrada na Tabela 4.

Tabela 4

	mg/comprimido
Mesilato de Fentolamina, USP	40
Sildenafil	50
Dióxido de Silício, NF	12
Ácido Esteárico, NF	12
Lactose, NF	100
Sweetrex	298
Aspartame	40
Prosweet	8
Aroma de Hortelã-Pimenta #860-172	40
Peso Total do Comprimido	600

Doses apropriadas de cada agente farmacologicamente activo para cada via de administração são rapidamente determinadas por aqueles de perícia normal na arte. Em jeito de ilustração, e de modo a determinar a dose apropriada de cada um dos agentes vasodilatadores do presente invento, alguém de perícia normal na arte pode utilizar como um ponto de partida, a dosagem habitual publicada do vasodilatador ou inibidor da fosfodiesterase. As doses orais habituais para vasodilatadores comercialmente disponíveis podem ser encontradas no Physician's Desk Reference publicado anualmente pelo Medical Economic Data, Montvale New Jersey, e na literatura médica disponível.

O Sildenafil tem-se mostrado eficaz em várias dosagens incluindo 25 mg e 50 mg (veja-se Boolell *et al.*, *Br. J. Urology*, 78:257-261 (1996)).

Utilizando as dosagens orais estabelecidas como pontos de partida, a dosagem óptima para a via de administração específica pode ser determinada medindo a linha de base do fluxo sanguíneo arterial na circulação genital do paciente antes da administração da droga utilizando um velocímetro de ultra-sons doppler conforme descrito em Gioco *et al.*, patente U.S. n° 5565466. Outros métodos tais como termografia, pletismografia utilizando, e.g. um RigiScanTM (Dacomed Corp., Minneapolis, MN), métodos radiométrico ou cintigráfico, e outros métodos bem conhecidos na arte podem também ser utilizados para avaliar o fluxo sanguíneo nos órgãos genitais. Veja-se Boolell *et al.*, *Br. J. Urology*, 78:257-261 (1996) e Boolell *et al.*, *Int. J. Import Res.*,

8:47-52 (1996). Tendo a linha de base do fluxo sanguíneo estabilizada, várias dosagens dos respectivos vasodilatadores podem ser administradas utilizando as composições abrangidas pelo presente invento e o seu efeito no fluxo sanguíneo pode ser medido. A magnitude do aumento no fluxo sanguíneo necessária para modular ou promover a resposta sexual em humanos pode variar de indivíduo para indivíduo, mas é facilmente determinada conforme descrito em Zorngiotti *et al.*, PCT/US94/09048. Além disso, pacientes individuais podem ser titulados com várias dosagens dos respectivos vasodilatadores até ser determinada a dosagem óptima.

Estudos do fluxo vascular podem também ser associados com avaliações da reactividade sexual como evidenciado pela melhoria da capacidade erétil medida segundo o International Index of Erectile Function (Rosen *et al.*, *Urology*, 49:822-830 (1997); aqui incorporado por referência).

Exemplo 2

Modulação da resposta sexual da fêmea

Como acima discutido, existem paralelos surpreendentes entre a anatomia vascular do macho e os órgãos genitais da fêmea e na resposta sexual facilitada por esta vasculatura. Tanto em machos como em fêmeas, a resposta erétil tem lugar quando sujeitos a estímulos físicos ou psicológicos, o fluxo sanguíneo para os órgãos genitais aumenta devido ao relaxamento dos músculos lisos nas artérias que irrigam os órgãos genitais.

As composições do presente invento podem ser utilizadas para melhorar ou promover a resposta sexual em mulheres cuja resposta sexual seja deficiente como evidenciado pela capacidade diminuída para produzir lubrificação vaginal suficiente para facilitar a penetração peniana confortável e por outros sintomas da reactividade sexual deficiente que podem estar correlacionados com a resposta erétil.

Como no caso da resposta sexual do macho, na ausência de qualquer disfunção clinicamente diagnosticada na resposta erétil da fêmea, os métodos do presente invento podem ser

utilizados para promover a resposta sexual normal da fêmea. O aspecto "quando solicitado" do presente invento irá permitir uma resposta mais rápida ao estímulo sexual juntamente com uma sensação elevada associada aos estágios de excitação, nivelamento e orgásmico da resposta sexual da fêmea devido ao fluxo sanguíneo aumentado para os tecidos.

Na prática, a promoção da resposta sexual da fêmea utilizando os métodos e composições do presente invento é conseguida de forma muito semelhante à descrita para os machos como acima descrito.

As doses apropriadas das combinações particulares de agentes farmacologicamente activos podem ser facilmente determinadas como acima descrito. A resposta da fêmea pode ser medida utilizando métodos descritos em Masters, W.H. and Johnson, V.E., *Human Sexual Response*, Little, Brown, and Co., Boston (1966) aqui incorporado como referência. Métodos para medição do fluxo sanguíneo, incluindo velocimetria de ultra-sons doppler, termografia utilizando por exemplo um transdutor de fluxo sanguíneo isotérmico, métodos radiocintigráficos, pode também ser utilizada fotoplethysmografia bem como outros métodos bem conhecidos na arte. Além disso, medir a contracção do terço distal da vagina como é característico da fase de nivelamento na resposta sexual da fêmea pode ser conseguido utilizando métodos e equipamentos bem conhecidos na arte incluindo mas não limitado a medidores de tensão ou outros dispositivos para a medição da contracção muscular ou tensão muscular.

A resposta sexual promovida pode também ser medida de um modo mais subjectivo pedindo simplesmente ao sujeito fêmea para descrever qualquer alteração na sensação originada pela administração do vasodilatador através dos métodos do presente invento. Controlos apropriados com placebo devem também ser conduzidos para identificar se o esforço é ou não directamente atribuível à administração do vasodilatador.

Contudo, qualquer dos agentes farmacologicamente activos incluídos no âmbito do presente invento pode ser utilizado e as suas dosagens determinadas como acima descrito.

Exemplo de Referência 3

Combinação de fentolamina e um inibidor da fosfodiesterase

A papaverina, um inibidor da fosfodiesterase não específico conhecido, em combinação com mesilato de fentolamina foi misturado numa formulação de dissolução rápida como apresentado na Tabela 5 excepto por a papaverina nas doses abaixo indicadas ter substituído o Sildenafil. As dosagens foram as seguintes:

Tabela 5

	mg / comprimido
Mesilato de Fentolamina, (isolado)	40
Papaverina (isolada)	150
Mesilato de Fentolamina com Papaverina	40 75
Mesilato de Fentolamina com Papaverina	40 150
Mesilato de Fentolamina com Papaverina	40 300

Os índices de resposta com 40 mg de mesilato de fentolamina isolado num comprimido administrável oralmente com um tempo de desintegração inferior a 20 minutos é tipicamente 34% a 38% medido segundo o índice internacional da função eréctil (Rosen *et al.*, *Urology*, 49:822-830 (1997)).

No entanto, a combinação de 40 mg de fentolamina com 150 mg de papaverina resultou na erecção espontânea em cerca de 10% dos sujeitos tratados. Sujeitos que receberam 40 mg de fentolamina em combinação com 300 mg de papaverina tiveram uma incidência de erecção espontânea de cerca de 30%.

Os pacientes que receberam mesilato de fentolamina isolado sem estímulo sexual não evidenciaram erecções espontâneas.

Foi também reconhecido que a combinação de fentolamina e papaverina resultou numa incidência aumentada de sonolência (70%), tonturas (30%), hiperemia conjuntival (40%) e arrepios (20%). De todos os sujeitos, 10% exibiram

um ou mais dos seguintes: obstipação, sensação de erecção, dor de cabeça, congestão nasal, diarreia, azia ou rubor.

Lisboa,

REIVINDICAÇÕES

1. Composição que compreende, num comprimido administrável oralmente, fentolamina ou mesilato de fentolamina ou cloridrato de fentolamina e apomorfina; e opcionalmente um transportador farmacologicamente aceitável; tendo o comprimido um tempo de desintegração inferior a cerca de vinte minutos, medido de acordo com a Farmacopeia Europeia 1980.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, em que a referida composição compreende cerca de 5 mg a cerca de 100 mg de mesilato de fentolamina.

3. Composição de acordo com a reivindicação 1 que compreende mesilato de fentolamina e apomorfina, em que o comprimido possui um tempo de desintegração inferior a cerca de dez minutos.

4. Composição de acordo com a reivindicação 3, em que o comprimido possui um tempo de desintegração inferior a cerca de um minuto.

5. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, para utilização num método para melhorar a resposta sexual humana.

6. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, para utilização num método para tratamento da impotência masculina.

7. Utilização de uma composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 no fabrico de um medicamento para melhorar a resposta sexual humana.

8. Utilização de uma composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 no fabrico de um medicamento para tratamento da impotência em machos.

Lisboa,