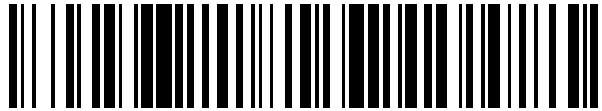


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 904 543**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/4174 (2006.01)

A61P 15/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2016 PCT/US2016/036970**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.12.2016 WO16201286**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2016 E 16808412 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.10.2021 EP 3307280**

54 Título: **Tratamiento de la disfunción sexual**

30 Prioridad:

11.06.2015 US 201562174262 P
15.06.2015 US 201562175806 P
02.07.2015 US 201562188233 P
11.08.2015 US 201562203728 P
28.08.2015 US 201562211470 P
03.09.2015 US 201562213927 P
23.09.2015 US 201562222494 P
19.02.2016 US 201662297598 P
04.04.2016 US 201662317698 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.04.2022

73 Titular/es:

REJOY (100.0%)
17780 Fitch, Suite 192
Irvine, California 92614, US

72 Inventor/es:

GOREN, OFER A. y
MCCOY, JOHN

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 904 543 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tratamiento de la disfunción sexual

5 **Referencias cruzadas a solicitudes relacionadas**

La presente solicitud reivindica los derechos de la solicitud provisional US nº 62/317.698, presentada el 4 de abril de 2016, el documento 62/297.598, presentado el 19 de febrero de 2016, la solicitud provisional US nº 62/222.494, presentada el 23 de septiembre de 2015, la solicitud provisional US nº 62/213.927, presentada el 3 de septiembre de 2015, la solicitud provisional US nº 62/211.470, presentada el 28 de agosto de 2015, la solicitud provisional US nº 62/203.728, presentada el 11 de agosto de 2015, la solicitud provisional US nº 62/188.233, presentada el 2 de julio de 2015, la solicitud provisional US nº 62/175.806, presentada el 15 de junio de 2015 y la solicitud provisional US nº 62/174.262, presentada el 11 de junio de 2015.

15 **Campo técnico**

La presente divulgación se refiere a métodos para tratar la disfunción sexual femenina y trastornos relacionados referentes a la actividad sexual y la satisfacción sexual, y a métodos para aumentar la satisfacción sexual femenina.

20 **Comentario de los antecedentes**

La disfunción sexual femenina (FSD) es un problema prevalente que afecta a aproximadamente 40% de las mujeres. Existen pocas opciones de tratamiento. Ver Kyan J. Allahdadi *et al.*, "Female Sexual Dysfunction: Therapeutic Options and Experimental Challenges", *Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem.*, oct. de 2009; 7(4): 260-269. La FSD puede clasificarse en muchos subtipos. Por ejemplo, el trastorno de excitación sexual femenina (FSAD) es un trastorno caracterizado por una incapacidad persistente de alcanzar la excitación sexual o de mantener la excitación hasta completar la actividad sexual. El trastorno de interés/excitación sexual femenina (FSIAD) es un diagnóstico al que se llega cuando el sujeto experimenta un interés o excitación sexual nulo o significativamente reducido. El trastorno de deseo sexual hipoactivo femenino (FHSDD) es una pérdida general del interés en la actividad sexual. Existen otros subtipos, por ejemplo, la anorgasmia, una dificultad para conseguir el orgasmo. Actualmente, se ha prescrito la utilización fuera de indicación de la testosterona. Una terapia autorizada por la FDA en agosto de 2015 es el producto Addyi™ (flibanserina 100 mg) de Sprout Pharmaceuticals, Inc., una píldora no hormonal de una vez al día para el tratamiento del trastorno de deseo sexual hipoactivo generalizado adquirido en mujeres premenopáusicas. Además, existen varios fármacos que han sido objeto de ensayos clínicos, que afectan a la señalización en el cerebro. Ver Wright, J.J., O'Connor, K.M. (2015), "Female sexual dysfunction", *Medical Clinics of North America*, 99(3), 607-628. Debido a que ambos fármacos hormonales y psicoafectivos pueden estar asociados a graves efectos secundarios negativos, se requieren opciones alternativas de tratamiento de dicha afección prevalente.

La etapa de excitación del ciclo de respuesta sexual femenina implica mecanismos genitales, tales como la congestión de clítoris, labial y vaginal, así como mecanismos periféricos no genitales, tales como incrementos en secreciones corporales, vasodilatación cutánea y erección de los pezones. La erección de los pezones se produce a través de la activación de los nervios adrenérgicos. Los músculos lisos en el complejo de pezón-areola se contraen, provocando de esta manera la erección del pezón. Se ha informado de la función de la estimulación de los pezones de influencia sobre el deseo y estimulación sexual en mujeres antes y durante el coito en la literatura. El ochenta y dos por ciento de las mujeres estudiadas informan de que la estimulación de sus pezones causó o potenció su estimulación sexual. Ver Levin, R., Meston, C. (2006), "Nipple/Breast stimulation and sexual arousal in young men and women", *Journal of Sexual Medicine*, 3(3), 450-454; Levin, R. (2006), "The breast/nipple/areola complex and human sexuality", *Sexual and Relationship Therapy*, 21(2), 237-249. Además, se ha demostrado que la estimulación de los pezones de la mujer correlaciona con niveles incrementados de oxitocina en el suero sanguíneo. Ver Stein, J.L., Bardeguet, A.D., Verma, U.L., Tegani, N. (1990), "Nipple stimulation for labor augmentation", *Journal of Reproductive Medicine*, 35(7), 710-714. La oxitocina es una hormona peptídica que se ha demostrado que desempeña un papel en la satisfacción y deseo sexuales.

La patente US nº 4.853.216 A (Koslo *et al.*) informa de la aplicación tópica de agonistas de receptor adrenérgico alfa-1 ("agonistas de A1AR") en una zona de piel con pelo para facilitar la manipulación física o química del mismo. El objetivo es activar el efecto pilomotor y provocar la erección del pelo en la piel. Lo anterior debe aplicarse como pretratamiento antes del afeitado o incorporarse en una composición de afeitado, tal como una crema de afeitado. La patente US nº 4.853.216 da a conocer que entre los agonistas de A1AR adecuados se incluyen fenilefrina y metoxamina. Ver la patente US nº 4.853.216 en la col. 2, líneas 46 a 48. El documento WO2004041259 (Thurlow *et al.*) describe la utilización de antagonistas del receptor adrenérgico alfa-1 para el tratamiento de la FSD. La referencia no describe la aplicación del antagonista en por lo menos una parte del complejo pezón-areola, y por el contrario se centra en inhibidores de los receptores en el tejido vaginal. Resulta inesperado a partir de dicha enseñanza que un agonista de A1AR resulte útil para el tratamiento de la FSD al aplicarlo en una parte del complejo de pezón-areola. De manera similar, la patente US nº 6.294.517 B1 (Garvey *et al.*) describe la utilización de antagonistas del receptor adrenérgico alfa-1, aunque no de un agonista, para el tratamiento de la FSD. El

documento WO 1997/04764 A1 (Armstrong *et al.*) da a conocer la utilización de un agonista del receptor adrenérgico alfa para reducir el sangrado al causar vasoconstricción, aunque no indica la utilización en el tratamiento de la FSD. Además, el documento US 2015/216880 A1 describe una crema tópica aplicada en un pezón de una mujer lactante, que induce la lactancia. Según una forma de realización, dicha crema puede comprender sinefrina.

Los agonistas de A1AR se unen a receptores $\alpha 1$ sobre el músculo vascular liso e inducen la contracción de las células de músculo liso, imitando de esta manera los efectos de la activación de las neuronas simpáticas del músculo liso a través de receptores adrenérgicos. La fenilefrina es un agonista selectivo de A1AR. La fenilefrina se utiliza como descongestionante, para lo que se comercializa en forma de una medicina oral o un spray nasal. La fenilefrina asimismo se comercializa en forma de una pomada tópica para evitar o reducir los síntomas de las hemorroides. La fenilefrina se utiliza como gotas oculares para dilatar las pupilas a fin de facilitar la visualización de la retina. La publicación de patente US nº 2004/0198706 (Carrara *et al.*) da a conocer formulaciones para proporcionar la administración transdérmica o transmucosa de agentes activos. Las formulaciones tratan los síntomas de trastornos hormonales, incluyendo el trastorno de deseo sexual femenino. Los agentes activos pueden seleccionarse de entre un gran grupo de agentes terapéuticos, uno de los cuales es la fenilefrina. La referencia no describe la aplicación de las formas de administración transdérmica o transmucosa en el complejo de pezón-areola. Resulta inesperado a partir de dicha enseñanza que un agonista de A1AR, tal como la fenilefrina, resulte útil para el tratamiento de la FSD al aplicarlo en el complejo de pezón-areola.

Sumario

La presente divulgación se refiere a un método de tratamiento de la disfunción sexual femenina, en el que el método comprende aplicar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un agonista de receptor adrenérgico alfa-1 por vía tópica en un complejo de pezón-areola de un sujeto que requiere dicho tratamiento. En otra forma de realización, la divulgación se refiere a un método para reducir o aliviar un síntoma de disfunción sexual femenina, en el que el método comprende aplicar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un agonista de receptor adrenérgico alfa-1 por vía tópica en un complejo de pezón-areola de un sujeto que requiere dicho tratamiento. La divulgación se refiere además a un método para potenciar la satisfacción sexual de un sujeto femenino, que comprende aplicar una cantidad eficaz de una composición que comprende un agonista de receptor adrenérgico alfa-1 por vía tópica en un complejo de pezón-areola del sujeto. La divulgación se refiere además a un método para causar la erección de pezones, que incrementa la sensibilidad de los pezones, que incrementa la duración del orgasmo, que reduce el tiempo hasta el orgasmo y/o que incrementa la liberación de oxitocina relacionada con la actividad sexual en un sujeto femenino, que comprende aplicar una cantidad eficaz de una composición que comprende un agonista de receptor adrenérgico alfa-1 por vía tópica en un complejo de pezón-areola del sujeto. La divulgación se refiere además a compuestos y composiciones para la utilización en cualquiera de los métodos dados a conocer en la presente memoria.

Descripción detallada

Métodos de utilización

La presente divulgación se refiere a métodos para tratar o reducir la disfunción sexual femenina y trastornos relacionados referentes a la actividad sexual y a la satisfacción sexual, y a métodos para potenciar la satisfacción sexual femenina. Tal como se utilizan en la presente memoria, las expresiones "disfunción sexual femenina" o "FSD" se refieren de manera general a la alteración de la función sexual en una mujer. La disfunción sexual en mujeres incluye el orgasmo inhibido. La disfunción sexual femenina incluye, aunque sin limitación, varias categorías de enfermedades, afecciones y trastornos, incluyendo el trastorno de deseo sexual hipoactivo femenino (FHSD) o HSDD, utilizados intercambiamente en la presente memoria), trastorno orgásmico femenino (FOD), anhedonia sexual, trastorno de interés/excitación sexual femenina (FSIAD) y trastorno de excitación sexual femenina (FSAD). El trastorno de deseo sexual hipoactivo incluye un trastorno en el que las fantasías sexuales y deseo de actividad sexual se encuentran persistente o recurrentemente reducidos o ausentes, causando estrés marcado o dificultades interpersonales. La anhedonia sexual incluye un placer disminuido o ausente en la actividad sexual. El trastorno de excitación sexual puede estar causada por niveles reducidos de estrógenos, enfermedad o el tratamiento con agentes diuréticos, antihistamínicos, antidepresivos o antihipertensores. La mujer puede experimentar FSD leve, moderada o grave.

En una forma de realización, la FSD, TEF, TOF y FHSD se definen en: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), 4a edición. En otra forma de realización, el trastorno es el trastorno de interés/excitación sexual femenina (FSIAD), que comprende TEF y FHSD. El TOF y el FHSD se definen en: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), 5a edición. Los criterios diagnósticos de FHSD incluyen un interés/excitación sexual nulo o significativamente reducido, según se manifiesta en por lo menos tres de los siguientes: (1) interés ausente/reducido en la actividad sexual, (2) pensamientos o fantasías sexuales/eróticos ausentes/reducidos, (3) inicio nulo/reducido de la actividad sexual y típicamente no receptivo a los intentos de la pareja de inicio, (4) excitación/placer sexual ausente/reducido durante la actividad sexual en prácticamente todos

o en todos los encuentros sexuales, (5) interés/excitación sexual ausente/reducida en respuesta a cualquier señal sexual/erótica interna o externa, y (6) sensaciones genitales o no genitales ausentes/reducidas durante la actividad sexual en prácticamente la totalidad o en la totalidad de los encuentros sexuales. En el FSIAD, dichos síntomas han persistido durante un periodo mínimo de aproximadamente seis meses y han causado en el sujeto un estrés significativo. Los criterios diagnósticos de TOF son los siguientes:

A. Presencia de cualquiera de los síntomas siguientes, experimentados en prácticamente la totalidad o en la totalidad (aproximadamente 75% a 100%) de las ocasiones de actividad sexual (en contextos situaciones identificados o, si generalizado, en todos los contextos): (1). Retardo marcado, infrecuencia marcada o ausencia de orgasmo. (2). Intensidad marcadamente reducida de sensaciones orgásmicas.

B. Los síntomas del criterio A han persistido durante un periodo mínimo de aproximadamente 6 meses.

C. Los síntomas del Criterio A causan estrés clínicamente significativo en el individuo.

D. La disfunción sexual no presenta una explicación mejor por un trastorno mental no sexual o como consecuencia de angustia relacional grave (por ejemplo, violencia de la pareja) u otros estresores significativos y no es atribuible a los efectos de una sustancia/medicación u otra condición médica.

El diagnóstico de TOF asimismo pide al médico clínico que especifique si (1) durante toda la vida: la alteración ha estado presente desde que el individuo se ha vuelto sexualmente activo, o (2) adquirido: la alteración se ha iniciado después de un periodo de función sexual relativamente normal. Además, el médico clínico debe especificar si: (1) generalizado: no se encuentra limitado a determinados tipos de estimulación, situaciones o parejas, o (2) situacional: sólo se produce con determinados tipos de estimulación, situaciones o parejas. El médico clínico debe especificar si el sujeto nunca ha experimentado un orgasmo bajo ninguna situación. El médico clínico asimismo debe especificar la gravedad actual: (1) Leve: pruebas de estrés lee respecto a los síntomas en el criterio A, (2) moderado: pruebas de estrés moderado respecto a los síntomas en el criterio A, (3) grave: pruebas de estrés grave o extremo respecto a los síntomas en el criterio A. Tal como se informa en Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM), 5a edición, página 431, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) es conocido que retrasan o inhiben el orgasmo en mujeres.

Según determinados métodos dados a conocer en la presente memoria, para tratar uno o más trastornos de disfunción sexual femenina o para potenciar la satisfacción sexual femenina, se aplica una composición tópica de un agente terapéutico en el complejo de pezón-areola de la mujer. En un aspecto de la invención existe un método de tratamiento de la FSD, preferentemente FSIAD, TESF, TOF o FHSD, que comprende administrar a un sujeto que necesita de dicho tratamiento, una cantidad eficaz de un agente terapéutico tal como se define en la presente memoria por vía tópica en el complejo de pezón-areola. Tal como se utiliza en la presente memoria, aplicar una composición en un complejo de pezón-areola incluye la aplicación en el pezón, la areola, o ambos, en el pezón y la areola, y en la totalidad o en una parte del pezón, la areola o ambos, el pezón y la areola. Por ejemplo, la composición puede aplicarse solo en la zona de la areola, en la base del pezón únicamente o en solo la mitad de la areola o aplicarse en más de la mitad de la areola y no en el pezón. En una forma de realización, la composición se aplica en únicamente uno de los complejos de pezón-areola del sujeto. La expresión "complejo de pezón-areola" incluye tanto el pezón como la areola. El complejo de pezón-areola varía en dimensiones entre individuos. El complejo femenino de pezón-areola está localizado en la prominencia del montículo mamario. Ver Anongporn Nimboriboonporn, "Nipple-areola complex reconstruction", *Gland Surgery* 2014; 3(1), páginas 35 a 42. El pezón mismo puede sobresalir hasta 1 cm o más, con un diámetro de aproximadamente 4 a 7 mm. La areola consiste en piel pigmentada que circunda al pezón mismo y de media presenta un diámetro aproximado de 4.2 a 4.5 cm. La morfología del músculo liso en el complejo de pezón-areola se describe en, por ejemplo, M. Tezer, *et al.*, "Smooth muscle morphology in the nipple-areola complex", *J. Morphol. Sci.*, 2011, vol. 28, nº 3, páginas 171 a 175.

Se describen, además, métodos para potenciar la satisfacción sexual femenina, causando la erección de los pezones, incrementando la sensibilidad de los pezones, incrementando la duración del orgasmo, reduciendo el tiempo hasta el orgasmo, incrementando la intensidad del orgasmo y/o incrementando la liberación de oxitocina relacionada con la actividad sexual mediante la administración de un agente terapéutico según la presente divulgación por vía tópica en el complejo de pezón-areola de un sujeto femenino. En una forma de realización, la invención se refiere a métodos para la preparación de composiciones, particularmente composiciones farmacéuticas, para el tratamiento o la reducción de cualquiera de los trastornos o afecciones indicados en la presente memoria, que comprende mezclar el agente terapéutico con un excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como agua, aceite mineral o un tensioactivo. En una forma de realización, el método comprende: (1) aplicar un agonista de receptor adrenérgico alfa-1 (por ejemplo, aunque sin limitación, sinefrina) sobre un sitio de ensayo sobre la piel de una persona, en el que el sitio de ensayo no se encuentra en el complejo de pezón-areola, y (2) 30 a 60 minutos después de la aplicación, observar si la piel de la persona muestra piel de gallina o piloerección en el sitio; en el que, en caso de que se observe piloerección o piel de gallina, seguidamente se diagnostica que la persona es probable que sea un candidato con éxito para la utilización del agonista de receptor adrenérgico alfa-1 para cualquiera de los muchos métodos de tratamiento o prevención indicados en la presente memoria. Dicho método puede combinarse con cualquiera de los demás métodos de tratamiento o prevención indicados en la

5 presente memoria, proporcionando un diagnóstico inicial de aquellas personas que es más probable que se beneficien del tratamiento y prevención indicados. En dichos métodos de combinación, las etapas de tratamiento sólo se realizan si la piel de la persona muestra piel de gallina o piloerección en el sitio de ensayo. La etapa de aplicación en un sitio en la piel puede ser, en una forma de realización, la aplicación de un vendaje o parche recubierto con el agonista de receptor adrenérgico alfa-1 en el brazo o muslo de la persona. En otra forma de realización de cualquier composición o método que implique un agonista de receptor adrenérgico alfa-1, el agonista es sinefrina o fenilefrina.

10 Los sujetos que deben tratarse con la presente invención pueden ser mujeres u hombres premenopáusicos, perimenopáusicos y postmenopáusicos. En una forma de realización, la mujer se encuentra concomitantemente bajo terapia de reemplazo hormonal. En otra forma de realización, no se encuentra bajo terapia concomitante de reemplazo hormonal. Los métodos dados a conocer pueden resultar útiles para mujeres que presentan una sensación mamaria reducida, tales como mujeres con baja sensibilidad de los pezones, que puede producirse después de cirugía mamaria o implantes de mama. En otra forma de realización, los métodos dados a conocer pueden utilizarse en mujeres con elevada sensibilidad mamaria o del pezón-areola, tal como para potenciar la satisfacción sexual.

20 En otra forma de realización, los sujetos que deben tratarse son mamíferos, tales como primates no humanos (particularmente, primates superiores), ovejas, perros, roedores (por ejemplo, ratones o ratas), cobayas, cabras, cerdos, gagos, conejos, vacas y osos panda. El tratamiento en mamíferos no humanos puede resultar deseable para acelerar la concepción durante el coito. El tratamiento asimismo puede resultar deseable para inducir el parto en un mamífero, incluyendo un ser humano.

25 En una forma de realización, el sujeto que debe tratarse es un ser humano o un animal en el que se administra concomitantemente uno o más ISRS o antidepresivos, tales como antidepresivos utilizados en el tratamiento del trastorno de depresión mayor y trastornos de ansiedad. Los ISRS pueden provocar una diversidad de disfunción sexual, tal como anorgasmia, disfunción eréctil, libido disminuida, insensibilidad genital y anhedonia sexual (orgasmo sin placer). Con el fin de minimizar o reducir dichos efectos secundarios, uno de los agentes terapéuticos de la presente divulgación según cualquiera de los métodos de administración dados a conocer en la presente memoria asimismo puede administrarse en el sujeto concomitantemente con la terapia de ISRS. El término "concomitantemente" se refiere en la presente memoria a la administración el mismo día, semana o mes; sin embargo, no necesariamente el mismo momento del día. Entre los ISRS se incluyen los siguientes: citalopram, fluvoxamina, escitalopram, paroxetina, sertralina, fluoxetina y dapoxetina. Las composiciones y métodos de la presente divulgación asimismo pueden utilizarse con un sujeto que concomitantemente esté tomando antidepresivos tricíclicos o inhibidores de la recaptación de serotonina-noradrenalina (ISRS). Entre los ejemplos de ISRS se incluyen los siguientes: venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, milnacipano, levomilnacipano y sibutramina.

40 Las formulaciones de agente terapéutico descritas en la presente memoria pueden aplicarse una vez cada dos, tres, cuatro, seis, ocho, diez o doce horas, o una vez al día, dos veces al día o una vez en días alternos. La frecuencia de administración puede ser determinada por el experto en la materia utilizando datos farmacocinéticos disponibles o generarse mediante procedimientos estándares. Pueden llevarse a cabo ensayos farmacológicos rutinarios para determinar si las dosis de más de una o dos veces al día son recomendables y, en caso afirmativo, la cantidad de cada dosis en vista del potencial de un efecto rebote. Debe indicarse que una excitación sexual incrementada puede retrasarse con respecto a la erección de los pezones tras la aplicación de la composición descrita en la presente memoria. Por ejemplo, una excitación sexual incrementada puede ocurrir aproximadamente 10 a 45 minutos después de la erección de los pezones. Las formulaciones del agente terapéutico descritas en la presente memoria pueden aplicarse según se requiera. En una forma de realización, la formulación se aplica antes de una actividad sexual, tal como aproximadamente 0.25, 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0, 5.0 o 6.0 horas antes de la actividad sexual, o entre 0.25 y 1.0, 0.5 y 1.0, 0.5 y 1.5, 1.0 y 2.0 o 1.0 y 4.0 horas antes de la actividad sexual. Entre los ejemplos de actividades sexuales se incluyen, aunque sin limitarse a ellas, juegos preliminares, coito y masturbación. En el caso de sensibilidad del complejo de pezón-areola a la formulación, puede ser recomendable que, tras la utilización, se realice la siguiente administración después de 48 a 72 horas.

55 Tal como se utilizan en la presente memoria, los términos "trata", "tratamiento" o "que trata" se refieren a tratamientos terapéuticos, en los que el objetivo es revertir, aliviar, mejorar, inhibir, retrasar o detener la progresión o la gravedad de una enfermedad o condición, por ejemplo, FSD. La expresión "que trata" incluye reducir o aliviar por lo menos un efecto adverso o síntoma de una enfermedad o condición, por ejemplo, FSD. El tratamiento resulta generalmente "eficaz" en el caso de que se reduzca uno o más síntomas. Es decir, el "tratamiento" incluye la mejora de síntomas. Entre los resultados clínicos beneficiosos o deseados se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, el alivio de uno o más síntomas y la reducción del grado de la enfermedad. Por ejemplo, el tratamiento del FSD se considera eficaz en el caso de que el número de sucesos sexuales satisfactorios (SSE) se incremente respecto a la línea base en un periodo muestreado (por ejemplo, 4 semanas), de una manera significativa. Entre otras métricas establecidas para determinar la eficacia del tratamiento para FSD se incluyen, por ejemplo, el FSFI (índice de función sexual femenina), SAL (episodios de actividad sexual), SAR (registro de actividad sexual), FSDS (escala de distrés sexual femenino) y la FSDS-R (escala de distrés sexual femenino, revisada). El tratamiento puede

llevarse a cabo, aunque no se consiga la erección de los pezones. El efecto sobre el músculo liso subyacente al complejo de pezón-areola sin erección del pezón se cree que resulta suficiente para inducir una respuesta biológica deseable en el sujeto, tal como un sujeto femenino y, por lo tanto, para "tratar" o "potenciar" según los métodos dados a conocer en la presente memoria.

5 En una forma de realización, se observa un efecto terapéutico en el caso de que la diferencia respecto a la línea base sea una "diferencia mínimamente importante" o "DMI", definida en: DeRogatis, L.R., Graziottin, A., Bitzer, J., Schmitt, S., Koochaki, P.E., Rodenberg, C. (2009), "Clinically relevant changes in sexual desire, satisfying sexual activity and personal distress as measured by the profile of female sexual function, sexual activity log, and personal distress scale in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder", Journal of Sexual Medicine, 6, 175-183. Dicho cambio puede ser pequeño, aunque significativo en los sujetos.

Agentes terapéuticos

15 En una forma de realización, el agente terapéutico utilizado en los métodos inventivos en la presente memoria es un agonista de A1AR. La expresión "agonista de receptor adrenérgico alfa-1" o "agonista de A1AR" se refiere a un ligado que se une al receptor adrenérgico alfa-1 sobre las células de músculo liso y activa la contracción del músculo liso. En algunas formas de realización, el agonista de A1AR es selectivo para el receptor adrenérgico alfa-1. Además, la expresión "agonista de receptor adrenérgico alfa-1" puede incluir agentes que, al ser aplicados, inducirán la liberación de agonistas endógenos de receptor adrenérgico alfa-1 (por ejemplo, epinefrina) que activan la contracción del músculo liso, o agentes que, al aplicarlos, inhiben la "recaptación" o degradación de los agonistas endógenos del receptor adrenérgico alfa-1 (por ejemplo, epinefrina) que activan la contracción del músculo liso. En otra forma de realización, el agente terapéutico utilizado es un "agonista de músculo liso", que es un agente que estimula o resulta en la contracción del músculo liso, incluyendo el músculo liso del complejo de pezón-areola. De esta manera, un agonista de receptor adrenérgico alfa-1 que estimula o resulta en la contracción del músculo liso es un agonista del músculo liso, aunque asimismo lo son, por ejemplo, un agonista de receptor adrenérgico alfa-2 que estimula la contracción del músculo liso, agentes que inducen la liberación de agonista endógeno de receptor adrenérgico alfa-2 que resulta en la contracción del músculo liso, y agentes que inhiben la recaptación o degradación de los agonistas endógenos del receptor adrenérgico alfa-2 que activan la contracción del músculo liso. Entre los agonistas de A1AR adecuados para la utilización en la presente descripción se incluyen, aunque sin limitación, fenilefrina, pivalato de fenilefrina, amedifrina, sinefrina, cirazolina, desvenlafaxina, etilfrina, metaraminol, metoxamina, nafazolina, oximetazolina, pseudoefrina, n-sinefrina, p-sinefrina, octopamina, hordenina, tetrahidrozolina, isometepteno, metaraminol, nicergolina, ergonovina, levonordefrina, fendimetrazina, metoxamina, midodrina, clonidina, pergolida, xilometazolina, droxidopa, epinefrina, mefentermina, 4-metoxianfetamina, benzfetamina, nafazolina, apraclonidina, bromocriptina, oximetazolina, fenilpropanolamina, pseudoefedrina, dipivefrina, noradrenalina y cloroetilclonidina. En determinadas formas de realización, el agonista de A1AR es sinefrina, o es fenilefrina, sinefrina, oximetazolina o metoxamina. En una forma de realización, el agente terapéutico es norepinefrina. Otro agente terapéutico adecuado para la utilización en los métodos inventivos en la presente memoria es el extracto de naranja amarga (*Citrus aurantium*), que contiene alcaloides de sinefrina y para-
40 octopamina. Ver Satoh, Y., Tashiro, S., Satoh, M., Fujimoto, Y., Xu, J. Y. y Ikekawa, T. [Studies on the bioactive constituents of Aurantii Fructus Immaturus]. Yakugaku Zasshi 1996;116(3):244-250.

Además, pueden utilizarse derivados de agonistas del receptor adrenérgico alfa-1, incluyendo derivados de los compuestos indicados anteriormente. En otras formas de realización, puede utilizarse un profármaco que se activa para convertirse en un agonista de A1AR. La midodrina, la oxazolidina fenilefrina y el pivalato de fenilefrina son ejemplos de tres de dichos profármacos. El pivalato de fenilefrina es un agonista de A1AR además de ser un profármaco de fenilefrina. Un profármaco particular puede ser activado por enzimas endógenos en la piel, tal como la caspasa-1. Otra forma de realización es un método para reducir o detener la erección de los pezones tras la administración de uno o más agonistas de receptor adrenérgico alfa-1 que comprende aplicar una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de receptora adrenérgico alfa-1 o un agonista de receptor beta-adrenérgico en el complejo de pezón-areola. Dicho método puede resultar útil, por ejemplo, en el caso de una sobredosis de agonista de receptor adrenérgico alfa-1.

Tal como se utiliza en la presente memoria, un "profármaco" se refiere a compuestos que pueden convertirse mediante alguno procedimiento químico o fisiológico (por ejemplo, procedimientos enzimáticos e hidrólisis metabólica) en un agente terapéutico. De esta manera, el término "profármaco" asimismo se refiere a un precursor de un compuesto biológicamente activo que resulta farmacéuticamente aceptable. Un profármaco puede ser inactivo al administrarlo en un sujeto, es decir, un éster, aunque se convierte *in vivo* en un compuesto activo, por ejemplo mediante hidrólisis, en el ácido carboxílico libre o hidroxilo libre. El compuesto profármaco con frecuencia ofrece ventajas de solubilidad, compatibilidad con los tejidos o liberación retardada en el organismo. El término "profármaco" asimismo pretende incluir cualesquiera portadores unidos covalentemente, que liberan el compuesto activo *in vivo* al administrar dicho profármaco en un sujeto. Pueden prepararse profármacos de un compuesto activo mediante modificación de grupos funcionales presentes en el compuesto activo de manera que las modificaciones se corta, mediante manipulación rutinaria o *in vivo*, formando el compuesto activo parental. Entre los profármacos se incluyen compuestos en los que un grupo hidroxilo, amino o mercapto se une a cualquier grupo que, en el caso de que el profármaco del compuesto activo se administre en un sujeto, se escinde formando un

grupo hidroxilo libre, amino libre o mercapto libre, respectivamente. Entre los ejemplos de profármaco se incluyen, aunque sin limitarse a ellos, los derivados acetato, formato y benzoato de un derivado alcohol o acetamida, formamida y benzamida de un grupo funcional amina formando el compuesto activo y similar. Ver Harper, "Drug Latentiation" in Jucker, ed. *Progress in Drug Research* 4:221-294 (1962); Morozowich *et al.*, "Application of Physical Organic Principles to Prodrug Design", en: E. B. Roche ed., *Design of Biopharmaceutical Properties through Prodrugs and Analogs*, APHA Acad. Pharm. Sci. 40 (1977); Bioreversible Carriers in Drug in Drug Design, Theory and Application, E. B. Roche, ed., APHA Acad. Pharm. Sci. (1987); Design of Prodrugs, H. Bundgaard, Elsevier (1985); Wang *et al.* "Prodrug approaches to the improved delivery of peptide drug", en: *Curr. Pharm. Design.* 5(4):265-287 (1999); Pauletti *et al.* (1997) Improvement in peptide bioavailability: Peptidomimetics and Prodrug Strategies, *Adv. Drug. Delivery Rev.* 27:235-256; Mizzen *et al.* (1998) "The Use of Esters as Prodrugs for Oral Delivery of (3-Lactam antibiotics", *Pharm. Biotech.* 11:345-365; Gagnault *et al.* (1996) "Designing Prodrugs and Bioprecursors I. Carrier Prodrugs", *Pract. Med. Chem.* 671-696; Asgharnejad, "Improving Oral Drug Transport", en: *Transport Processes in Pharmaceutical Systems*, G. L. Amidon, P. I. Lee and E. M. Topp, Eds., Marcell Dekker, páginas 185 a 218 (2000); Balant *et al.*, "Prodrugs for the improvement of drug absorption via different routes of administration", *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, 15(2): 143-53 (1990); Balimane y Sinko, "Involvement of multiple transporters in the oral absorption of nucleoside analogues", *Adv. Drug Delivery Rev.*, 39(1-3): 183-209 (1999); Browne, "Fosphenytoin (Cerebyx)", *Clin. Neuropharmacol.* 20(1): 1-12 (1997); Bundgaard, "Bioreversible derivatization of drugs— principle and applicability to improve the therapeutic effects of drugs," *Arch. Pharm. Chemi* 86(1): 1-39 (1979); Bundgaard H. "Improved drug delivery by the prodrug approach," *Controlled Drug Delivery* 17: 179-96 (1987); Bundgaard H. "Prodrugs as a means to improve the delivery of peptide drugs," *Arfv. Drug Delivery Rev.* 8(1): 1-38 (1992); Fleisher *et al.* "Improved oral drug delivery: solubility limitations overcome by the use of prodrugs", *Arfv. Drug Delivery Rev.* 19(2): 115-130 (1996); Fleisher *et al.* "Design of prodrugs for improved gastrointestinal absorption by intestinal enzyme targeting," *Methods Enzymol.* 112 (Drug Enzyme Targeting, parte A): 360-81 (1985); Farquhar D, *et al.*, "Biologically Reversible Phosphate-Protective Groups", *Pharm. Sci.*, 72(3): 324-325 (1983); Freeman S, *et al.*, "Bioreversible Protection for the Phospho Group: Chemical Stability and Bioactivation of Di(4-acetoxy-benzyl) Methylphosphonate with Carboxyesterase," *Chem. Soc., Chem. Commun.*, 875-877 (1991); Friis and Bundgaard, "Prodrugs of phosphates and phosphonates: Novel lipophilic alphaacyloxyalkyl ester derivatives of phosphate- or phosphonate containing drugs masking the negative charges of these groups", *Eur. Pharm. Sci.* 4: 49-59 (1996); Gangwar *et al.*, "Pro-drug, molecular structure and percutaneous delivery," *Des. Biopharm. Prop. Prodrugs Analogs [Symp.] Meeting Date 1976*, 409-21. (1977); Nathwani y Wood, "Penicillins: a current review of their clinical pharmacology and therapeutic use", *Drugs* 45(6): 866-94 (1993); Sinhababu y Thakker, "Prodrugs of anticancer agents", *Adv. Drug Delivery Rev.* 19(2): 241-273 (1996); Stella *et al.*, "Prodrugs. Do they have advantages in clinical practice?" *Drugs* 29(5): 455-73 (1985); Tan *et al.* "Development and optimization of anti-HIV nucleoside analogs and prodrugs: A review of their cellular pharmacology, structure-activity relationships and pharmacokinetics", *Adv. Drug Delivery Rev.* 39(1-3): 117-151 (1999); Taylor, "Improved passive oral drug delivery via prodrugs", *Adv. Drug Delivery Rev.*, 19(2): 131-148 (1996); Valentino y Borchardt, "Prodrug strategies to enhance the intestinal absorption of peptides", *Drug Discovery Today* 2(4): 148-155 (1997); Wiebe y Knaus, "Concepts for the design of anti-HIV nucleoside prodrugs for treating cephalic HIV infection", *Adv. Drug Delivery Rev.*: 39(1-3):63-80 (1999); Waller *et al.*, "Prodrugs," *Br. J. Clin. Pharmacol.* 28: 497-507, 1989.

Debe indicarse que los agonistas indicados en la presente memoria indican además sus sales inorgánicas u orgánicas farmacéuticamente aceptables. Entre las sales representativas se incluyen las sales hidrobromuro, hidrocloreuro, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, succinato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato, y similares. Por ejemplo, puede administrarse fenilefrina en su forma de sal hidrocloreuro.

Formulaciones y dosificaciones

La presente divulgación se refiere además a composiciones farmacéuticas de los agentes terapéuticos comentados en la presente memoria. Las formulaciones o composiciones de la presente divulgación incluyen una cantidad terapéuticamente eficaz de un agente terapéutico y un excipiente farmacéuticamente aceptable. Puede encontrarse una guía de formulación en Remington: *The Science and Practice of Pharmacy*, Pharmaceutical Press (2012), Allen (ed.). Las composiciones pueden ser de cualquier tipo útil para la administración tópica en el complejo de pezón-areola, tal como, aunque sin limitación, un gel, crema, emulsión, parche transdérmico, espray, pomada o aerosol. En una formulación preferida, la composición es un gel. En algunas formas de realización, el agente terapéutico se encuentra presente en un parche transdérmico que se dimensiona y se diseña para ajustarse suavemente en torno al pezón. El parche transdérmico puede proporcionar una liberación inmediata o una liberación sostenida del agente terapéutico. En otra forma de realización, el agente terapéutico se aplica en un sustrato, tal como un vendaje que presenta una superficie exterior y una interior, en donde la superficie interior se recubre con el agente terapéutico y una sección adhesiva circundante. La sección adhesiva preferentemente es contigua, aunque no entremezclada con el recubrimiento de agente terapéutico. A continuación, se aplica el sustrato en el complejo de pezón-areola de manera que la superficie interior del sustrato se aplica sobre la piel y el agente terapéutico se encuentra en contacto con el complejo de pezón-areola. En una forma de realización, dicho sustrato se conforma como un donut, con una forma circular que presenta un círculo central recortado. El

5 sustrato de recubrimiento se aplica en el complejo de pezón-areola de manera que gran parte del pezón (por lo menos 50%) no se encuentra en contacto con el agente terapéutico debido a que el pezón atraviesa el orificio en el vendaje. Dicha forma de realización resulta particularmente deseable para pacientes que presentan un pezón particularmente sensible. En dicha forma de realización, el sustrato presenta forma de anillo y comprende dos superficies, una superficie exterior y una interior, en la que la superficie exterior preferentemente comprende un recubrimiento plástico resistente al agua y la superficie interior está recubierta con el agente terapéutico junto con una parte central más próxima al centro del anillo y una superficie circunferencial que se extiende a lo largo de la circunferencia más amplia del sustrato que contiene un adhesivo que proporciona adhesión, extraíblemente, a la superficie de piel humana. El agente terapéutico presente sobre el sustrato puede encontrarse en una formulación que es un gel, solución, crema, etc. En una de dichas formas de realización, el sustrato recubierto con agente terapéutico se aplica en la areola durante 10, 15, 20, 25, 30, 40 o 45 minutos y después se retira, o durante menos de 10, menos de 15, menos de 20, menos de 25, menos de 30 o menos de 45 minutos, y después se retira. El sustrato puede desecharse después de la aplicación. En otras formas de realización, el agente terapéutico puede incluirse en pomadas u otras cremas tópicas que podrían aplicarse en por lo menos una parte del complejo de pezón-areola de manera que pueda ser absorbido por la piel y estimular el músculo liso. En otras formas de realización, el agente terapéutico puede encontrarse en un espray líquido o medio aerosol, tal como un espray dosificado, tal como se encuentra en, por ejemplo, el espray transdérmico de estradiol Evamist®. El espray puede contener un alcohol, agua o una mezcla de agua/alcohol como vehículo para el agente terapéutico.

20 En algunas formas de realización, la composición se proporciona en un dispositivo de administración que presenta una bola rodante conectada a un recipiente que contiene la composición de manera que la composición puede aplicarse en el complejo de pezón-areola haciendo rodar la bola directamente sobre el complejo. Por ejemplo, el dispositivo de bola rodante puede presentar un recipiente generalmente cilíndrico que contiene una formulación líquida del agente terapéutico en el mismo y que presenta un extremo superior abierto y un extremo inferior. Una bola rodante se dispone giratoriamente en el recipiente y sobresale por el extremo superior del mismo. Una parte de tapón presenta un extremo superior cerrado y un extremo inferior abierto. El extremo inferior de la parte de tapón se encuentra extraíblemente acoplada con el extremo superior del recipiente. Los dispositivos tales como estos son bien conocidos en la técnica. Ver, por ejemplo, la patente US nº 6095708 (Butaud), la patente US nº 5.007.775 (Thompson), la patente US nº 4.664.547 (Rosenwinkel), la patente de diseño US nº 333.977 (Gatrost) y la patente de diseño US nº 292.069 (Keeler).

35 En una forma de realización, las composiciones se formulan para la administración rápida a través de la dermis en los músculos lisos, tal como para la administración de 60%, 70%, 75%, 80%, 85% o más del agente terapéutico a través de la dermis 5, 4, 3, 2 o 1 horas después de la aplicación en el complejo de pezón-areola. En otra forma de realización, por lo menos 80% del agente terapéutico se administra a través de la dermis de media tras tres horas, según se mide con un ensayo de liberación *in vitro* utilizando una celda de Franz, tal como se expone en los ejemplos en la presente memoria.

40 Pueden prepararse formulaciones según los conocimientos y habilidades del experto en la materia. En algunas formas de realización, las composiciones pueden comprender además un agente saborizante. Un ejemplo del agente saborizante es un agente edulcorante, tal como glicirrinato de monoamonio. En las formulaciones líquidas y de gel, el excipiente de carga que sirve como medio para transportar el principio activo es el vehículo. Entre los vehículos adecuados para los geles y cremas tópicos se incluyen la vaselina y el aceite mineral.

45 Pueden utilizarse potenciadores de la penetración en las presentes composiciones para incrementar la permeabilidad de la superficie dérmica a un agente terapéutico y con frecuencia son solventes aceptores de protones, tales como dimetilsulfóxido (DMSO) y dimetilacetamida. Los potenciadores químicos de la permeación facilitan la permeación del fármaco a través de la piel mediante el incremento del reparto del fármaco en el dominio de barrera del estrato córneo y/o incrementando la difusividad del fármaco en el dominio de barrera del estrato córneo. Se conocen varios mecanismos de acción: incrementar la fluidez de las bicapas lipídicas del estrato córneo, extracción de los lípidos intercelulares, incremento de la actividad termodinámica del fármaco, incremento de la hidratación del estrato córneo, alteración de los componentes proteicos de los córneocitos, y otros. Los potenciadores de la permeación se dividen convencionalmente en varios grupos basándose en su estructura química en lugar de en el mecanismo de acción. Se ha mostrado que más de 300 sustancias presentan un potencial de permeabilización de la piel. Los potenciadores se clasifican en las categorías generales siguientes: alcoholes (etanol, pentanol, alcohol bencílico, alcohol laurílico, propilenglicoles y glicerol), ácidos grasos (ácido oleico, ácido linoleico, ácido valérico y ácido láurico), aminas (dietanolamina y trietanolamina), ésteres (palmitato de isopropilo, miristato de isopropilo y acetato de etilo), amidas (1-dodecilazacicloheptán-2-ona [Azone®], urea, dimetilacetamida, dimetilformamida y derivados de pirrolidona), hidrocarburos (alcanos y escualeno), tensioactivos (laurato sódico, bromuro de cetiltrimetilamonio, tensioactivo polioxietileno no iónico Brij®, poliol Tween® y colato sódico), terpenos (D-limoneno, carvona y aceite de anís), sulfóxidos (dimetilsulfóxido) y fosfolípidos (lecitina). La hidratación del estrato córneo es importante. Un estrato córneo totalmente hidratado (bajo oclusión) presenta menor resistencia difusional a un fármaco que su contrapartida deshidratada.

65 En algunas formas de realización, la composición comprende además un agente exfoliante para estimular la abrasión de la superficie de la piel a fin de incrementar la permeabilidad de la superficie dérmica a un agente

terapéutico. Entre los ejemplos de agente exfoliante se incluyen: (1) partículas inorgánicas y/o metálicas, tales como: nitruro de boro, en forma cúbica centrada en el cuerpo (Borazon®); aluminosilicato (por ejemplo, nefelina); circonio; óxidos mixtos de aluminio, tales como esmeril; óxido de cinc; óxidos de aluminio, tales como alúmina y corindón; óxido de titanio; mica recubierta con óxido de titanio; carburos, en particular carburo de silicio (carburindón); u otros óxidos metálicos; metales, y aleaciones metálicas, tales como granalla de hierro, granalla de acero y ,en particular, perlita; silicatos, tales como vidrio, cuarzo, arena o vermiculita; carbonato cálcico (por ejemplo, arena Bora-Bora o granulado Rosé de Brignoles) o carbonato de magnesio; cloruro sódico; piedra pómez; sílice amorfo; diamante; cerámica y (2) partículas orgánicas, tales como: huesos de fruta, en particular huesos de albaricoque, por ejemplo, albaricoque Scrubami®; celulosa de madera, por ejemplo, tallos de bambú molidos; cáscara de coco, por ejemplo, exfoliante de coco; poliamidas, en particular azúcares Nylon-6; microperlas de plástico, por ejemplo, polietilenos o polipropilenos; nuez molida; semillas de albaricoque molidas; cáscaras molidas, y (3) partículas mixtas en las que se asocian compuestos orgánicos e inorgánicos, y partículas recubiertas con los compuestos anteriormente indicados. Los agentes exfoliantes pueden encontrarse en forma de microperlas de menos de cinco milímetros en su dimensión mayor que presentan un efecto exfoliante.

En una forma de realización, el agente terapéutico se incorpora en cápsulas u otros vehículos de liberación lenta en la composición que permite que el compuesto químico o agente pueda liberarse lentamente en el interior de la dermis. Las cápsulas o vehículos que encapsulan el agente terapéutico pueden incluir, aunque sin limitación, liposomas, liposomas no iónicos, niosomas, novasoma I, complejo de eritromicina-Zn, microesferas, nanopartículas, nanopartículas lipídicas sólidas y nanoemulsiones.

La dosis aplicada en cada complejo de pezón-areola en un paciente femenino será específica de los diferentes agentes terapéuticos dados a conocer en la presente memoria. El experto ordinario en la materia puede utilizar prácticas y ensayos estándares para determinar una dosis aceptable. En una forma de realización, la dosis aplica en el complejo de pezón-areola se encuentra comprendida en el intervalo 0.1-15, 10-15, 5-20, 10-20, 0.1-5.0, 0.2-0.8, 0.4 -5.0, 0.4-4.0, 0.4-3.0, 0.4-2.0, 0.4-1.0, 0.4-0.8, 0.6-5.0, 0.6-4.0, 0.6-3.0, 0.6-1.0, 1.0-5.0, 1.0-4.0, 1.0-3.0, 1.0-2.0, 1.5-5.0, 1.5-4.0, 1.5-3.0, 1.5-2.0, 1.5-3.5, 0.1-2.0, 0.2-2.0, 0.3-2.0, 0.5-2.0, 0.6-2.0, 0.7-2.0, 0.8-2.0, 0.9-2.0, 1.1-2.0, 1.2-2.0, 1.3-2.0, 1.4-2.0, 1.5-2.0, 1.6-2.0, 1.7-2.0, 1.8-2.0, o 1.9-2.0 mg/cm² de agente terapéutico. En una forma de realización, el agente terapéutico es fenilefrina, oximetazolina o sinefrina, y la dosis aplica en el complejo de pezón-areola se encuentra comprendida en el intervalo 0.05-5.0, 0.1-5.0, 0.4 -5.0, 0.4-4.0, 0.4-3.0, 0.4-2.0, 0.4-1.0, 0.4-0.8, 0.6-5.0, 0.6-4.0, 0.6-3.0, 0.6-1.0, 1.0-5.0, 1.0-4.0, 1.0-3.0, 1.0-2.0, 1.5-5.0, 1.5-4.0, 1.5-3.0, 1.5-2.0, 1.5-3.5, 0.1-2.0, 0.2-2.0, 0.3-2.0, 0.5-2.0, 0.6-2.0, 0.7-2.0, 0.8-2.0, 0.9-2.0, 1.1-2.0, 1.2-2.0, 1.3-2.0, 1.4-2.0, 1.5-2.0, 1.6-2.0, 1.7-2.0, 1.8-2.0, o 1.9-2.0 mg/cm². En una forma de realización, la dosis del agente terapéutico es de 0.1-2.0, 0.5-2.0, 1.0-2.0, 0.1-1.0, 0.2-1.0, 0.3-1.0, 0.4-1.0, 0.5-1.0, 0.6-1.0, 0.7-1.0, 0.8-1.0, 0.9-1.0, 0.1-0.9, 0.2-0.9, 0.2-0.8, 0.2-0.7, 0.3-0.9, 0.3-0.8, 0.3-0.7, 0.4-0.9, 0.4-0.8, 0.5-0.9, 0.5-0.8, 0.5-0.7, o de aproximadamente 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9, o 2.0 mg/cm². En una forma de realización, en el caso de que el agente terapéutico sea fenilefrina, metoxamina u oximetazolina, la dosis del agente terapéutico es de 0.1-2.0, 0.5-2.0, 1.0-2.0, 0.1-1.0, 0.2-1.0, 0.3-1.0, 0.4-1.0, 0.5-1.0, 0.6-1.0, 0.7-1.0, 0.8-1.0, 0.9-1.0, 0.1-0.9, 0.2-0.9, 0.2-0.8, 0.2-0.7, 0.3-0.9, 0.3-0.8, 0.3-0.7, 0.4-0.9, 0.4-0.8, 0.5-0.9, 0.5-0.8, 0.5-0.7, o de aproximadamente 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9 o 2.0 mg/cm². En otra forma de realización, el agente terapéutico es HCl de fenilefrina y la dosis es de 0.1-2.0, 0.5-2.0, 1.0-2.0, 0.1-1.0, 0.2-1.0, 0.3-1.0, 0.4-1.0, 0.5-1.0, 0.6-1.0, 0.7-1.0, 0.8-1.0, 0.9-1.0, 0.1-0.9, 0.2-0.9, 0.2-0.8, 0.2-0.7, 0.3-0.9, 0.3-0.8, 0.3-0.7, 0.4-0.9, 0.4-0.8, 0.5-0.9, 0.5-0.8, 0.5-0.7, o de aproximadamente 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.1, 1.2, 1.3, 1.4, 1.5, 1.6, 1.7, 1.8, 1.9 o 2.0 mg/cm². Bajo dicha medición de la dosis, una dimensión menor del complejo de pezón-areola resultará en una dosis total inferior.

Tal como se mide mediante ensayo de liberación *in vitro* (IVRT), la dosis que penetra en el estrato puede ser de aproximadamente 90, 80, 70, 60, 50, 40 o 30% de la dosis aplicada típicamente. En una forma de realización, la dosis que penetra en el estrato se encuentra comprendida en el intervalo de 0.1-1.0, 0.2-1.0, 0.3-0.9, 0.4-0.8, 0.5-1.0, 0.6-1.1, 0.01-1.0, o 0.01-0.1 mg/cm², o es de aproximadamente 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8 o 0.9 mg/cm².

El agente terapéutico puede aplicarse en un parche transdérmico de cualquier tamaño y formulación apropiados que permita la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del agente terapéutico. En una forma de realización, puede medirse el complejo de pezón-areola y aplicarse un círculo del tamaño apropiado de un parche transdérmico para comprender toda la superficie de pezón-areola. En determinadas formas de realización, los parches transdérmicos circulares son de 8, 12 y 16 cm de diámetro. En otras formas de realización, el parche transdérmico circular es de 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, o 20 cm de diámetro, o es de un tamaño comprendido en el intervalo de 5-10, 6-11, 7-12, 8-13, 9-14, 10-15, 11-16, 12-17, 13-18, 14-19, o 15-20 cm de diámetro. Basándose en un parche transdérmico o cobertura oclusiva de una composición terapéutica de 8 cm de diámetro, puede aplicarse una dosis total de 5 mg en una forma de realización. De manera similar, un parche de 12 cm de diámetro puede aplicar una dosis total de 7.5 mg y un parche de 16 cm puede aplicar una dosis total de 10 mg.

En una forma de realización, el agente terapéutico se encuentra presente en la composición para la administración tópica a una concentración comprendida en el intervalo de 0.025-1.0, 0.05-1.0, 0.025-2.0, 0.05-2.0, 0.05-3.0, 0.05-

4.0, 0.5-1.0, 0.5-2.0, 0.5-3.0, 0.1-40.0, 0.1-35.0, 0.1-25.0, 0.1-10.0, 0.1-15.0, 0.1-5.0, 1.0-25.0, 1.0-10.0, 1.0-15.0, 1.0-5.0, 5.0-25.0, 5.0-10.0, 5.0-15.0, 5.0-10, 5.0-15.0, 5.0-20.0, 10.0-20.0, 20.0-30.0, 25.0-30.0, 30.0-40.0, 10.0-40.0, o 35.0-40.0% en peso o de aproximadamente 1.0, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0, 8.0, 9.0, 10.0, 11.0, 12.0, 13.0, 14.0, 15.0, 16.0, 17.0, 18.0, 19.0, 20.0, 21.0, 22.0, 23.0, 24.0, 25.0, 26.0, 27.0, 28.0, 29.0, 30.0, 31.0, 32.0, 33.0, 34.0, 35.0, 36.0, 37.0, 38.0, 39.0, o 40% en peso. En una forma de realización, el agente terapéutico es fenilefrina, sinefrina o una sal o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y se encuentra en una composición a una concentración de 5% a 10%, o de 10% a 30% de agente terapéutico en peso total de la composición. En una forma de realización, la composición comprende un agonista de A1AR a una concentración de aproximadamente 0.25, 0.33, 0.5, 1.0, 2.0 o 2.5% en peso. En una forma de realización, la composición comprende metoxamina u oximetazolina (tal como HCl de oximetazolina) a una concentración comprendida en el intervalo aproximado de 0.025-1.0, 0.05-1.0, 0.025-2.0, 0.05-3.0, 0.05-5.0, 0.05-4.0, 0.1-5.0 o 0.5-2.0% en peso o a una concentración de aproximadamente 0.025, 0.05, 0.25, 0.33, 0.5, 1.0, 2.0, 2.5, 3.0, 3.5, 4.0, 4.5 o 5.0% en peso. En una forma de realización, el agente terapéutico es midodrina y se encuentra presente en la composición a una concentración comprendida en el intervalo de 0.025-5.0, 0.05-5.0, 0.1-5.0, 0.2-5.0, 0.025-2.0, 0.05-2.0, 0.2-2.0 o 0.1-3.0% en peso. Tal como apreciará fácilmente el experto ordinario en la materia, la concentración de agente terapéutico en una composición puede variar dependiendo del agente terapéutico particular utilizado y de la eficacia de la composición que lo contiene para administrar el agente a través de la dermis.

En una forma de realización, el método es tratar la disfunción sexual femenina, preferentemente el trastorno de excitación sexual femenina (FSAD), trastorno de interés/excitación sexual femenina (FSIAD), trastorno orgásmico femenino (FOD) o trastorno de deseo sexual hipoactivo femenino (FHSDD), mediante la aplicación de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un agonista de A1AR, tal como fenilefrina, por vía tópica en el complejo de pezón-areola de un sujeto femenino que requiere de dicho tratamiento, tal como una mujer premenopáusica, en una cantidad de entre 0.2 y 0.8 mg/cm² de agonista de A1AR por unidad de superficie del complejo de pezón-areola. En otra forma de realización, el método es tratar la disfunción sexual femenina, preferentemente el trastorno de excitación sexual femenina (FSAD), trastorno de interés/excitación sexual femenina (FSIAD), trastorno orgásmico femenino (FOD) o trastorno de deseo sexual hipoactivo femenino (FHSDD), mediante la aplicación de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un agonista de A1AR, tal como fenilefrina, por vía tópica en el complejo de pezón-areola de un sujeto femenino que requiere de dicho tratamiento, tal como una mujer premenopáusica, en una cantidad de entre 0.2 y 0.8 mg/cm² de agonista de A1AR por unidad de superficie del complejo de pezón-areola. En una forma de realización adicional, el método es reducir o aliviar un síntoma de la disfunción sexual femenina, tal como: (1) interés ausente/reducido en la actividad sexual, (2) pensamientos o fantasías sexuales/eróticos ausentes/reducidos, (3) inicio nulo/reducido de la actividad sexual, y típicamente falta de receptividad a los intentos de la pareja de iniciar, (4) excitación/placer sexual ausente/reducido durante la actividad sexual en prácticamente la totalidad o en la totalidad de los encuentros sexuales, (5) interés/excitación sexual ausente/reducida en respuesta a cualesquiera señales sexuales/eróticas internas o externas, o (6) sensaciones genitales o no genitales ausentes/reducidas durante la actividad sexual en prácticamente la totalidad o en la totalidad de los encuentros sexuales, en el que el método comprende aplicar una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un agonista de A1AR, tal como fenilefrina, en una dosis de entre 0.2 y 0.8 mg/cm², por vía tópica, en el complejo de pezón-areola de un sujeto femenino que necesita de dicho tratamiento. Tal como asimismo se indica en la presente memoria, dicho método está destinado a causar la erección de los pezones, incrementar la sensibilidad del pezón y/o incrementar la liberación de oxitocina relacionada con la actividad sexual en un sujeto humano, tal como una mujer premenopáusica o postmenopáusica, que comprende aplicar una cantidad eficaz de una composición que comprende un agonista de A1AR, tal como fenilefrina, por vía tópica, en el complejo de pezón-areola del sujeto femenino en una cantidad de entre 0.2 y 0.8 mg/cm².

El pH de la formulación se determinará siguiendo procedimientos conocidos de la técnica para proporcionar estabilidad al agente terapéutico y permitir la penetración en la piel del agente. La fenilefrina, por ejemplo, puede formularse a un pH inferior a 6, particularmente en el caso de que se concentre a 10% o más en peso de la formulación. En una forma de realización, la fenilefrina se formula al 10% en peso o más en una solución líquida que no contiene etanol y que presenta un pH inferior a 6, preferentemente de 5.5 o de entre 4.9 y 5.5, 4.9 y 5.6, 4.9 y 5.7, 4.9 y 5.8, 4.9 y 5.9, 5.0 y 5.8, 5.0 y 5.9, 5.1 y 5.8, 5.1 y 5.7, 5.2 y 5.8, 5.3 y 5.8, 5.3 y 5.7, o 5.4 y 5.6.

La expresión "que consiste en" se refiere a composiciones, métodos y los componentes respectivos de los mismos tal como se indica en la presente memoria, que son exclusivos de cualquier elemento no indicado en la descripción de la forma de realización.

Tal como se indica en la presente memoria, la expresión "que consiste esencialmente en" se refiere a aquellos elementos requeridos para una forma de realización dada. La expresión permite la presencia de elementos que no afectan materialmente a la característica o características básicas y nuevas o funcionales de esa forma de realización.

Las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen los referentes plurales, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. De manera similar, el término "o" pretende incluir "y" a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Aunque pueden utilizarse métodos y materiales similares o equivalentes a los indicados

en la presente memoria en la práctica o ensayo de la presente divulgación, se describen posteriormente métodos y materiales adecuados. La abreviatura "p. ej." ("e.g.") deriva del latín *exempli gratia*, y se utiliza en la presente memoria para indicar un ejemplo no limitativo. De esta manera, la abreviatura "p. ej." es sinónima de la expresión "por ejemplo".

5 Puede llevarse a cabo la medición de la fuerza de contracción del músculo liso del pezón, en caso necesario, mediante miografía adaptada con ese fin. Se describen ejemplos en, por ejemplo, Zeveke & Gladysheva, *Bull. Exp. Biol. Med.* 71: 102-105 (1971) y Hellmann, *J. Physiol.* 169: 603-620, 1963. La medición de la sensibilidad de los pezones puede llevarse a cabo, en caso necesario, mediante ensayo de monofilamento de Semmes-Weinstein adaptado a este propósito. Se han descrito otros métodos para medir la sensibilidad del pezón. Se han descrito ejemplos en, por ejemplo, Mofid, Dellon, Elias & Nahabedian, *Plast Reconstr Surg.* 109(7):2283-2288, 2002.

15 La eficacia del tratamiento del FSD y la potenciación de la satisfacción sexual pueden determinarse mediante monitorización del número de sucesos sexuales satisfactorios (SSE) en un periodo experimental dado. Por ejemplo, un médico clínico puede proporcionar un cuestionario que pregunta por el número de SSE que ha experimentado un paciente en un periodo de cuatro semanas dado. De esta manera, puede aplicarse un tratamiento durante otro periodo de cuatro semanas y el cuestionario puede reevaluarse al final del tratamiento. A continuación, se evaluó un incremento de SSE respecto de la línea base, por ejemplo en una cohorte de tamaño estadísticamente significativamente grande. A título únicamente de ejemplo, un incremento medio de entre 6 y 6.7 SSE mostraría eficacia del tratamiento. De manera similar, entre los criterios de valoración secundarios se incluirían cuestionarios que evalúan la satisfacción sexual, por ejemplo, el cambio respecto a la línea base hasta el final del estudio en la puntuación del dominio de excitación, índice de función sexual femenina, satisfacción con la excitación, dominio del deseo a partir del índice de función sexual femenina, satisfacción con el deseo, calidad de la relación con la pareja y una puntuación de distrés sexual femenino. Pueden utilizarse otras métricas establecidas para determinar la eficacia del tratamiento para FSD y entre ellas se incluyen, por ejemplo, el FSFI (índice de función sexual femenina), EAS (episodios de actividad sexual), SAR (registro de actividad sexual), FSDS (escala de distrés sexual femenino) y la FSDS-R (escala de distrés sexual femenino revisada).

30 Entre otros parámetros para medir o cuantificar la excitación sexual en mujeres se incluyen la puntuación de dominio de excitación a partir del índice de función sexual femenina, satisfacción con la excitación, dominio del deseo a partir del índice de función sexual femenina, satisfacción con el deseo según se ha medido, calidad de la relación con la pareja, cambio en los niveles hormonales, tales como oxitocina, duración del periodo de erección de los pezones. Un tratamiento se considera eficaz en el caso de que cualquiera o una combinación de dichos parámetros se incrementa en comparación con un nivel de referencia que se mide en ausencia del tratamiento.

35 Los agentes que estimulan la contracción del músculo liso pueden administrarse opcionalmente mediante yontoforesis, que utiliza un campo eléctrico para impulsar el paso de agentes iónicos o fármacos hacia el interior de la piel. Únicamente a título de ejemplo, se ha utilizado la yontoforesis para administrar agentes, tales como la fenilefrina, en la piel a fin de estimular la contracción del músculo liso. Ver, por ejemplo, Siepman *et al.*, *Neurology* April 25, 2012; 78(Meeting Abstracts 1): P05.197. De esta manera, en una forma de realización, un dispositivo puede incorporar un dispositivo de yontoforesis, que puede distribuir el agonista de A1AR u otro agente y/o utilizarse para la administración transdérmica del agente o agentes. El dispositivo de yontoforesis puede comprender uno o más contactos metálicos. Opcionalmente, el dispositivo de yontoforesis puede comprender uno o más compartimientos para contener el agonista de A1AR u otro agente o agentes.

45 La potenciación de la penetración de un agonista de A1AR a través del estrato córneo puede llevarse a cabo mediante la aplicación de un gradiente de campo eléctrico a través de la piel. Dicho método de yontoforesis se encuentra bien establecido en la literatura. Ver Nitin Dixit, Vikas Bali, Sanjula Baboota, Alka Ahuja y Javed Ali (2007), "Iontophoresis - An Approach for Controlled Drug Delivery: A Review", *Current Drug Delivery*, 4, 1-10. Por ejemplo, el hidrocloreuro de fenilefrina, un agonista selectivo del receptor adrenérgico alfa-1, ha sido yontoforizado con éxito a través del estrato córneo y administrado en el músculo erector del cabello, produciendo la piloerección en el antebrazo. Ver T. Siepman, C. H. Gibbons, B. M. Illigens, J. A. Lafo, C. M. Brown y R. Freeman (2012), "Quantitative Pilomotor Axon-Reflex Test - A Novel Test of Pilomotor Function", *Archives of Neurology* (2012), 69(11), 1488-1492. La ventaja de la utilización de la yontoforesis es que las concentraciones del agente activo requeridas para penetrar en el estrato córneo típicamente son muy inferiores a las necesarias con otras formulaciones tópicas. Por ejemplo, una concentración de 1% p/v de hidrocloreuro de fenilefrina puede activar la piloerección en el antebrazo al utilizar la yontoforesis. Ver T. Siepman, *Archives of Neurology* (2012), supra.

60 En una forma de realización de la presente invención, se introduce una solución de agente terapéutico, por ejemplo un agonista de A1AR, en un parche de yontoforesis específicamente diseñado para el complejo de pezón-areola. Los dispositivos tales como estos son bien conocidos de la técnica. Ver, por ejemplo, la patente US nº 8442629 B2 (Suzuki), patente US nº 4968297 A (Jacobsen), patente nº US8362027 B2 (Inagi), patente nº 4419092 A (Jacobsen), patente nº 8423131 B2 (Mir Imran), patente nº 5087242 A (Tomasz) y patente nº 5248295 A (Jacobsen). Resulta importante señalar que la carga neta del fármaco debe igualarse con el terminal cargado análogo del dispositivo yontoforético. Por ejemplo, en el caso de que se utilice una solución de hidrocloreuro de fenilefrina, la solución debe aplicarse en el electrodo cargado positivamente del parche de yontoforesis. Durante la

yontoforesis, un campo eléctrico impulsa las moléculas de fármaco cargadas a través del estrato córneo. Dicho método de administrar el agonista de A1AR mediante la aplicación del agonista de A1AR sobre o dentro del parche de yontoforesis se cree que resulta útil con cualquiera de los métodos inventivos de utilización dados a conocer en la presente memoria, tal como resultará evidente para el experto ordinario en la materia.

En una forma de realización de la invención, se utiliza la electroporación para potenciar la permeabilidad del estrato córneo. Durante la electroporación, se aplica una corriente eléctrica en la piel, creando poros en el estrato córneo que facilitan la difusión de las moléculas de fármaco. El fármaco puede difundirse a través del estrato córneo mediante difusión estática. En una forma de realización, la electroporación se combina con yontoforesis, y el fármaco se impulsa adicionalmente a través del estrato córneo con un campo eléctrico. Debe entenderse que la electroporación puede utilizarse para potenciar la permeabilidad de cualquiera de las composiciones terapéuticas dadas a conocer en la presente memoria con o sin la utilización añadida de yontoforesis.

En una forma de realización de la invención, se aplica en la piel un voltaje de entre aproximadamente 30 V y aproximadamente 500 V para la electroporación. En una forma de realización, el voltaje es pulsado durante un periodo corto. En algunas formas de realización, la corta duración se encuentra comprendida en un intervalo entre más de 0 ms y aproximadamente 300 ms.

Estimulación eléctrica

En una forma de realización de la invención, el músculo liso puede contraerse mediante estimulación eléctrica en por lo menos una parte del complejo de pezón-areola de la mama. La estimulación eléctrica puede controlarse mediante, por ejemplo, una unidad. Los ejemplos de aplicación de fuerzas eléctricas para contraer los músculos lisos se describen en, por ejemplo, la solicitud publicada de patente US nº 2013/0199348, publicada el 8 de agosto de 2013, titulada "Pilomotor Effect Stimulating Device and Method" [Dispositivo estimulante de efecto pilomotor y método]. En algunas formas de realización, el voltaje o amplitud de la señal aplicada puede encontrarse comprendida en el intervalo de entre 35 y 75 voltios, de entre 25 y 50 voltios, de entre 10 y 30 voltios u otros intervalos adecuados para alcanzar el umbral para la contracción muscular. La corriente aplicada por un dispositivo tal como se da a conocer en la presente memoria puede, en algunas formas de realización, preferentemente encontrarse en la escala de los microamperios, para evitar la electrocución del usuario. Puede aplicarse una frecuencia de entre 10 kHz y 15 kHz, o una frecuencia más baja o más alta. En algunas formas de realización, la duración del pulso aplicado será de entre 1 y 50 milisegundos, de entre 1 y 100 milisegundos, u otras duraciones adecuadas para contraer el músculo liso de por lo menos una parte del complejo de pezón-areola o cualquier otra cantidad pilomotorica eficaz de corriente. En algunas formas de realización, una unidad de control automáticamente producirá un pulso de estimulación eléctrica a intervalos aleatorios que resulta suficiente para mantener el músculo liso relativamente contraído. En otras formas de realización, los pulsos se espacian suficientemente para permitir que el músculo liso se relaje entre pulsos.

En una forma de realización, el dispositivo de estimulación eléctrica puede integrarse en un sujetador. Un sujeto femenino puede llevar un sujetador con el dispositivo de estimulación eléctrica y producir la estimulación mediante activación del dispositivo.

Debe indicarse que pueden utilizarse combinaciones de los métodos y agentes terapéuticos anteriormente indicados para estimular la contracción del músculo liso y conseguir los resultados terapéuticos deseados y potenciar la satisfacción sexual.

Los diversos métodos y técnicas descritos anteriormente proporcionan varias maneras de llevar a cabo la invención. Evidentemente debe entenderse que no necesariamente puede alcanzarse la totalidad de dichos objetivos o ventajas según cualquier forma de realización particular descrita en la presente memoria. De esta manera, por ejemplo, el experto en la materia reconocerá que los métodos pueden llevarse a cabo de una manera que consiga u optimice una ventaja o grupo de ventajas tal como se enseñan en la presente memoria sin conseguir necesariamente otros objetivos o ventajas tal como se enseñan o sugieren en la presente memoria. En la presente memoria se menciona una diversidad de alternativas. Debe entenderse que algunas formas de realización incluyen específicamente una, otra o varias características, mientras que otras excluyen específicamente una, otra o varias características, mientras que todavía otros mitigan una característica particular mediante inclusión de una, otra o varias características ventajosas.

Ejemplos

Los ejemplos siguientes ilustran algunas formas de realización y aspectos de la invención. Resultará evidente para el experto en la materia relevante que pueden introducirse diversas modificaciones, adiciones, sustituciones y similares sin alterar el alcance de la invención, y dichas modificaciones y variaciones se encuentran comprendidas dentro del alcance de la invención según se define en las reivindicaciones, proporcionadas posteriormente. La tecnología dada a conocer en la presente memoria se ilustra adicionalmente mediante los ejemplos siguientes, que en modo alguno deberían interpretarse como adicionalmente limitativos.

Ejemplo 1:

Administración transdérmica de solución de fenilefrina al 10%

5 La penetración transdérmica de una formulación particular puede evaluarse con los ensayos de liberación *in vitro* (IVRT) utilizando una celda de Franz. Ver Bartosova y Bajagar, "Transdermal Drug Delivery *In vitro* Using Diffusion Cells", *Current Medicinal Chemistry*, 2012, 19, 4671-4677.

10 Con el fin de determinar la absorción dérmica y biodisponibilidad de la solución de hidrocloreuro de fenilefrina al 10% aplicada por vía tópica, los presentes inventores utilizando una configuración experimental de IVRT con tanto piel extraída de orejas de cerdo como con un modelo de piel sintética (Maine Manufacturing, LLC, Maine, EE.UU.). En ambos modelos (ver la tabla, posteriormente), la máxima absorción por la piel en 24 horas no excedió de 83%.

15 En el ejemplo, se obtuvieron los datos siguientes de un experimento de difusión en celda de Franz utilizando una barrera de piel de cerdo extirpada. Se dejó que una alícuota de 50 microlitros de una solución de fenilefrina penetrara a través de una muestra de 9 mm de diámetro de piel de cerdo en un depósito de 5 ml de solución salina tamponada con fosfato. Se determinó la concentración de fenilefrina en el depósito mediante la medición de la absorbancia óptica a 214 nm en puntos temporales posteriores a la aplicación de la formulación. En el ejemplo siguiente la solución de ensayo era fenilefrina al 10% (p/p), isosórbido de dimetilo al 10% (p/v) y etanol al 80% (p/p). A partir de los datos, posteriormente, puede concluirse que la formulación puede considerarse "exitosa" debido a que 82% del fármaco aplicado penetró en la membrana de piel de cerdo en 3 horas. El experimento se llevó a cabo por triplicado. Se muestra la media de la totalidad de los tres datos. Se encuentra contemplado que puedan llevarse a cabo estudios adicionales con otros modelos de experimentación de liberación *in vitro* o con variaciones del mismo modelo para la comparación con los datos proporcionados a continuación.

25 Tabla 1: modelo de penetración en la piel IVRT (piel de cerdo) de solución de HCl de fenilefrina al 10%.

Tiempo (h)	Penetración (%)			Media
	Muestra nº 1	Muestra nº 2	Muestra nº 3	
1	32.3%	2.1%	0.7%	11.7%
2	80.6%	89.0%	13.6%	61.1%
3	78.9%	87.5%	81.9%	82.8%
4	78.6%	83.4%	81.1%	81.0%
5	78.5%	86.0%	81.3%	81.9%
24	81.3%	83.1%	80.3%	81.6%

30 Por lo tanto, en el caso de que un sujeto aplique 0.1 ml de la solución de fármaco y no la elimine durante un periodo de 24 horas (lo que resulta improbable que ocurra), experimentará una absorción media de 8.3 mg de HCl de fenilefrina por complejo de pezón-areola o 16.6 mg de absorción total durante 24 horas. En comparación, en los Estados Unidos, la fenilefrina Sudafed® de venta libre (OTC) contiene 10 mg de comprimidos orales de hidrocloreuro de fenilefrina indicados para la administración de 10 a 20 mg cada 4 horas. La dosis oral se encuentra biodisponible sistémicamente en aproximadamente 40%. Suponiendo un comprimido de fenilefrina Sudafed® PE cada 4 horas o 60 mg al día, la dosis total será de 24 mg. La dosis propuesta en el presente estudio resultará en aproximadamente 45% menos exposición sistémica de HCl de fenilefrina en comparación con el fármaco OTC oral.

40 Además, aunque el porcentaje de absorción ocular no ha sido determinado, la solución oftálmica al 10% autorizada por la FDA estadounidense se ha encontrado que resulta segura basándose en la premisa de la absorción completa de 21 mg de HCl de fenilefrina al día, que asimismo es superior a la absorción a la dosis dada a conocer en la presente memoria para el tratamiento del FSD.

45 Finalmente, debe indicarse que la biodisponibilidad sistémica de HCl de fenilefrina aplicada tópicamente probablemente es muy inferior que la cantidad estimada máxima debido al efecto de vasoconstricción local del fármaco; por lo tanto, la absorción sistémica reducida.

Ejemplo 2:

50 Se llevó a cabo un estudio de la presión arterial y frecuencia cardíaca de cinco pacientes que habían recibido la aplicación tópica en el complejo de pezón-areola. La composición aplicada era de 0.1 ml de una solución de fenilefrina al 10% para una dosis total de 10 mg de HCl de fenilefrina. Se midió la presión arterial y la frecuencia cardíaca en la línea base (T=0) tras 15 minutos y tras 30 minutos. No se detectó ningún cambio significativo de presión arterial o frecuencia cardíaca en ninguno de los sujetos.

55 Dichos datos apoyan la seguridad de la dosis aplicada por vía tópica (~15-20 mg) de fenilefrina. La dosis aplicada no proporciona un incremento de la frecuencia cardíaca o presión sanguínea sistémica.

Tabla 2

0.1 ml de PHCl al 10%						
Sujeto nº	PA (T=0)	PA (T=15)	PA (T=30)	FC (t= 0)	FC (t= 15)	FC (t= 30)
1	115/80	112/76	117/75	82	69	74
2	119/78	122/77	122/78	81	77	80
3	116/76	117/72	128/77	74	75	68
4	116/74	120/72	116/68	51	53	58
5	100/67	99/67	97/63	63	68	69

5 Ejemplo 3:

Se llevó a cabo un estudio piloto para evaluar la dosis de solución tópica de fenilefrina requerida para inducir la erección y sensibilidad de los pezones. Participaron en el estudio cinco sujetos de edades entre 18 y 70 años. Dos sujetos eran postmenopáusicos y los otros tres eran premenopáusicos. Los sujetos no eran hipertensos, no estaban en gestación ni en lactancia. Se utilizaron tres formulaciones: fórmula A: solución tópica al 0% de hidrocloreuro de fenilefrina; fórmula B: solución tópica al 5% de hidrocloreuro de fenilefrina; fórmula C: solución tópica al 10% de hidrocloreuro de fenilefrina.

El estudio se llevó a cabo durante 3 días. El día 1, los sujetos recibieron instrucciones de aplicar sobre el pezón izquierdo la fórmula A y sobre el pezón derecho la fórmula B. El día 2, los sujetos recibieron instrucciones de aplicar sobre el pezón izquierdo la fórmula A y sobre el pezón derecho la fórmula C. El día 3, los sujetos recibieron instrucciones de aplicar sobre el pezón izquierdo la fórmula B y sobre el pezón derecho la fórmula C. Se aplicaron 0.1 ml de cada fórmula con un hisopo de algodón en el complejo de pezón-areola. La tabla 3 resume los resultados de dicho estudio. La solución tópica de fenilefrina al 10% (fórmula C) indujo una respuesta clínica en todos los sujetos, mientras que las formulaciones al 5% y de placebo (fórmulas A y B) no consiguieron inducir una respuesta. Con la solución tópica de fenilefrina al 10%, se obtuvo una respuesta de erección y sensibilidad de los pezones en menos de 30 minutos y duró 3 a 4 horas.

Tabla 3

Sujeto nº	Día 1		Día 2		Día 3	
	Fórmula A	Fórmula B	Fórmula A	Fórmula C	Fórmula B	Fórmula C
001	NR	NR	NR	R	NR	R
002	NR	NR	NR	R	NR	R
003	NR	NR	NR	R	NR	R
004	NR	NR	NR	R	NR	R
005	NR	NR	NR	R	NR	R
R=respuesta, es decir, erección de los pezones.	NR=ningun a respuesta					

Ejemplo 4:

Se llevó a cabo un estudio piloto adicional para evaluar la seguridad y la eficacia de la fenilefrina tópica aplicada en el complejo de pezón-areola para el tratamiento de la disfunción sexual femenina. Participaron en el estudio nueve mujeres de edades entre 18 y 70 años. Dos sujetos eran postmenopáusicos y los otros siete eran premenopáusicos. Los sujetos no sufrían de depresión clínica, hipertensión, no eran gestantes, no eran lactantes o actualmente no tomaban testosterona, ISRS u otros antidepresivos. Se aplicaron 0.1 ml de solución tópica de hidrocloreuro de fenilefrina al 10% con un hisopo de algodón en cada complejo de pezón-areola (se aplicó por vía tópica una dosis total de 20 mg). Los sujetos recibieron instrucciones de aplicar la solución aproximadamente 1 hora antes de la actividad sexual. La duración del estudio fue un periodo de una semana. Se registró el número de sucesos sexuales satisfactorios (SSE), determinados mediante un registro de la actividad sexual (SAR). Además, se administró un cuestionario modificado de dominio de deseo del índice de fusión sexual femenina (FSFI). La tabla 4 resume el cambio de SSE respecto a la línea base, así como los sucesos adversos (AE). Todos los sujetos informaron de sensibilidad incrementada de los pezones en 30 minutos después de la aplicación de la solución tópica de fenilefrina. Los pezones mantuvieron la sensibilidad durante hasta 3 a 4 horas. En un sujeto, con una erección de los pezones inicialmente ligeramente dolorosa, la sensibilidad persistió durante aproximadamente 8 horas. Siete sujetos informaron de un cambio significativo en el número de SSE respecto a la línea base. Los sujetos que informaron de un incremento del número de SSE asimismo informaron de un deseo incrementado, posiblemente atribuido al mecanismo hipotético de acción de la liberación de oxitocina como resultado de la erección de los pezones.

Tabla 4

Sujeto nº	Número de SSE (línea base)	Número de SSE (1 semana)
001	1	3
002	0	2
003	0	1
004	2	4
005	1	3
006	2	2
007	1	1
008	3	6
009	2	3

Ejemplo 5: protocolos para estudios clínicos

5 Medidas de resultado primario: número de sucesos sexuales satisfactorios (SSE), determinados mediante un registro de la actividad sexual (SAR).

10 Medidas de resultado secundario: índice de función sexual femenina (FSFI), escala de distrés sexual femenino, revisada (FSDS-R), calidad de vida sexual-femenina (SQOL-F).

Parámetros de eficacia

15 Durante la primera visita al centro, la visita al centro en la semana 4 y la visita al centro en la semana 8, el investigador primario (PI) proporcionará instrucciones al sujeto sobre la utilización del registro de actividad sexual (SAR). Además, durante la visita al centro en la semana 4 y en la visita final al centro en la semana 8, el PI administrará resultados informados por el paciente (PRO) estandarizados de FSD.

PRO:

20 Registro de actividad sexual (SAR): se desarrolló el SAR para medir la frecuencia de sucesos sexuales exitosos y satisfactorios como criterio de valoración primaria en ensayos clínicos de disfunción sexual. El SAR es un formulario breve que se completa después de que el respondedor realice una actividad sexual. Sus siete ítems evalúan la experiencia del respondedor del encuentro sexual más reciente en los temas de excitación sexual, orgasmo y satisfacción global con la excitación sexual. Los respondedores indican si los sucesos sexuales incluyen autoestimulación, actividad sexual en pareja o una combinación de ambos.

30 Índice de función sexual femenina (FSFI): el FSFI es un instrumento de autoevaluación multidimensional de 19 ítems (tabla 5) utilizado para evaluar la función sexual de las mujeres en seis dominios: deseo, excitación, lubricación, orgasmo, satisfacción y dolor. El instrumento proporciona puntuaciones para cada uno de dichos seis dominios, así como una puntuación total. El FSFI ha demostrado una buena fiabilidad de evaluación-reevaluación ($\alpha=0.79-0.88$). Rosen *et al.*, 2000, "The Female Sexual Function Index (FSFI): A multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function", *Journal of Sex and Marital Therapy*, 26, 191-208; Wiegel, M., Meston, C. y Rosen, R., 2005, "The Female Sexual Function Index: Cross-validation and development of clinical cut-off scores", *Journal of Sex & Marital Therapy*, 31, 1-20.

Tabla 5: FSFI

Pregunta	Opciones de respuesta
1. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha sentido deseo o interés sexual?	5=Casi siempre o siempre
	4=La mayor parte del tiempo (más de la mitad del tiempo)
	3=Ocasionalmente (aproximadamente la mitad del tiempo)
	2=Unas cuantas veces (menos de la mitad del tiempo)
	1=Prácticamente nunca o nunca
2. Durante las últimas 4 semanas, ¿cómo evaluaría su nivel (grado) de deseo o interés sexual?	5=Muy alto
	4=Alto
	3=Moderado
	2=Bajo
3. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido sexualmente estimulada ("excitada") durante la	0=Sin actividad sexual
	5=Casi siempre o siempre

Pregunta	Opciones de respuesta
actividad sexual o coito?	4=La mayor parte del tiempo (más de la mitad del tiempo)
	3=Ocasionalmente (aproximadamente la mitad del tiempo)
	2=Unas cuantas veces (menos de la mitad del tiempo)
	1=Prácticamente nunca o nunca
4. Durante las últimas 4 semanas, ¿cómo evaluaría su nivel de estimulación sexual ("excitación") durante la actividad sexual o coito?	0=Sin actividad sexual
	5=Muy alto
	4=Alto
	3=Moderado
	2=Bajo
5. Durante las últimas 4 semanas, ¿qué seguridad ha sentido de excitarse sexualmente durante la actividad sexual o coito?	1=Muy bajo o nulo
	0=Sin actividad sexual
	5=Muy alta confianza
	4=Alta confianza
	3=Confianza moderada
6. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia se ha sentido satisfecha con su estimulación (excitación) durante la actividad sexual o coito?	2=Baja confianza
	1=Muy baja o ninguna confianza
	0=Sin actividad sexual
	5=Casi siempre o siempre
	4=La mayor parte del tiempo (más de la mitad del tiempo)
7. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha conseguido estar lubricada ("húmeda") durante la actividad sexual o coito?	3=Ocasionalmente (aproximadamente la mitad del tiempo)
	2=Unas cuantas veces (menos de la mitad del tiempo)
	1=Prácticamente nunca o nunca
	0=Sin actividad sexual
	5=Casi siempre o siempre
8. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué dificultad ha conseguido estar lubricada ("húmeda") durante la actividad sexual o coito?	4=La mayor parte del tiempo (más de la mitad del tiempo)
	3=Ocasionalmente (aproximadamente la mitad del tiempo)
	2=Unas cuantas veces (menos de la mitad del tiempo)
	1=Prácticamente nunca o nunca
	0=Sin actividad sexual
9. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha mantenido su lubricación ("humedad") hasta completar la actividad sexual o coito?	1=Extremadamente difícil o imposible
	2=Muy difícil
	3=Difícil
	4=Ligeramente difícil
	5=No difícil
10. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué dificultad ha mantenido su lubricación ("humedad") hasta completar la actividad sexual o coito?	0=Sin actividad sexual
	5=Casi siempre o siempre
	4=La mayor parte del tiempo (más de la mitad del tiempo)
	3=Ocasionalmente (aproximadamente la mitad del tiempo)
	2=Unas cuantas veces (menos de la mitad del tiempo)
11. Durante las últimas 4 semanas, al experimentar estimulación sexual o coito, ¿con qué frecuencia ha alcanzado el orgasmo (clímax)?	1=Prácticamente nunca o nunca
	0=Sin actividad sexual
	5=Casi siempre o siempre
	1=Extremadamente difícil o imposible
	2=Muy difícil
	3=Difícil
	4=Ligeramente difícil
	5=No difícil

Pregunta	Opciones de respuesta
	4=La mayor parte del tiempo (más de la mitad del tiempo)
	3=Ocasionalmente (aproximadamente la mitad del tiempo)
	2=Unas cuantas veces (menos de la mitad del tiempo)
	1=Prácticamente nunca o nunca
12. Durante las últimas 4 semanas, al experimentar estimulación sexual o coito, ¿con qué dificultad ha alcanzado el orgasmo (clímax)?	0=Sin actividad sexual
	1=Extremadamente difícil o imposible
	2=Muy difícil
	3=Difícil
	4=Ligeramente difícil
	5=No difícil
13. Durante las últimas 4 semanas, ¿qué nivel de satisfacción ha experimentado con su capacidad de alcanzar el orgasmo (clímax) durante la actividad sexual o coito?	0=Sin actividad sexual
	5=Muy satisfecha
	4=Moderadamente satisfecha
	3=Aproximadamente igual de satisfecha o insatisfecha
	2=Moderadamente insatisfecha
	1=Muy insatisfecha
14. Durante las últimas 4 semanas, ¿qué grado de satisfacción ha experimentado respecto a la cantidad de proximidad emocional durante la actividad sexual entre su pareja y usted?	0=Sin actividad sexual
	5=Muy satisfecha
	4=Moderadamente satisfecha
	3=Aproximadamente igual de satisfecha o insatisfecha
	2=Moderadamente insatisfecha
	1=Muy insatisfecha
15. Durante las últimas 4 semanas, ¿qué nivel de satisfacción ha experimentado respecto a la relación sexual con su pareja?	5=Muy satisfecha
	4=Moderadamente satisfecha
	3=Aproximadamente igual de satisfecha o insatisfecha
	2=Moderadamente insatisfecha
	1=Muy insatisfecha
16. Durante las últimas 4 semanas, ¿qué nivel de satisfacción ha experimentado respecto a su vida sexual en general?	5=Muy satisfecha
	4=Moderadamente satisfecha
	3=Aproximadamente igual de satisfecha o insatisfecha
	2=Moderadamente insatisfecha
	1=Muy insatisfecha
17. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha experimentado incomodidad o dolor durante la penetración vaginal?	0=No ha intentado el coito
	1=Casi siempre o siempre
	2=La mayor parte del tiempo (más de la mitad del tiempo)
	3=Ocasionalmente (aproximadamente la mitad del tiempo)
	4=Unas cuantas veces (menos de la mitad del tiempo)
	5=Prácticamente nunca o nunca
18. Durante las últimas 4 semanas, ¿con qué frecuencia ha experimentado incomodidad o dolor después de la penetración vaginal?	0=No ha intentado el coito
	1=Casi siempre o siempre
	2=La mayor parte del tiempo (más de la mitad del tiempo)
	3=Ocasionalmente (aproximadamente la mitad del tiempo)
	4=Unas cuantas veces (menos de la mitad del tiempo)
	5=Prácticamente nunca o nunca
19. Durante las últimas 4 semanas, ¿cómo evaluaría su nivel (grado) de incomodidad o dolor durante o después de la	0=No ha intentado el coito
	1=Muy alto

Pregunta	Opciones de respuesta
penetración vaginal?	2=Alto
	3=Moderado
	4=Bajo
	=Muy bajo o nulo

Las puntuaciones de dominio individual y puntuación de escala completa (global) del FSFI pueden obtenerse a partir de las fórmulas de cálculo indicadas en la tabla 4. Para las puntuaciones de dominio individual, se añaden las puntuaciones de los ítems individuales que comprenden el dominio y se multiplica la suma por el factor del dominio (ver posteriormente). Se añaden las puntuaciones de los seis dominios para obtener la puntuación de escala completa. Debe señalarse que, dentro de los dominios individuales, una puntuación de dominio de cero indica que el sujeto ha informado de que no ha presentado actividad sexual durante el último mes. Las puntuaciones de sujeto pueden introducirse en la columna derecha. Los cambios positivos significativos de la puntuación reflejan la eficacia de los métodos de tratamiento indicados en la presente memoria.

Tabla 6

Dominio	Preguntas	Intervalo de puntuaciones	Factor	Puntuación mínima	Puntuación máxima	Puntuación
Deseo	1.2	1 -5	0.6	1.2	6.0	
Excitación	3. 4. 5. 6	0-5	0.3	0	6.0	
Lubricación	7. 8. 9. 10	0-5	0.3	0	6.0	
Orgasmo	11. 12. 13	0-5	0.4	0	6.0	
Satisfacción	14. 15. 16	0 (o 1) - 5	0.4	0.8	6.0	
Dolor	17. 18. 19	0-5	0.4	0	6.0	
Intervalo de puntuación de escala completa				2.0	36.0	

Escala de distrés sexual femenino-Revisada (FSDS-R): la FSDS (versión original) es un cuestionario de autoevaluación desarrollado para medir el distrés personal de tipo sexual en mujeres. Las opciones de respuesta son "nunca", "raramente", "ocasionalmente", "frecuentemente" y "siempre". El cuestionario se puntúa mediante la suma de las respuestas a los ítems (en una escala en la que "nunca" es igual a 0 y "siempre" es igual a 4). La FSDS-R difiere de la FSDS en que incluye una pregunta adicional que pide a las mujeres que evalúen el distrés relacionado con un bajo deseo sexual. Dicha modificación es consistente con el diagnóstico de HSDD. Una mejora significativa de la puntuación indica eficacia terapéutica.

Calidad de vida sexual - femenina (SQoL-F): la SQoL-F es un cuestionario de 18 ítems desarrollado para evaluar la calidad sexual de vida de las mujeres, específicamente para evaluar la confianza sexual, el bienestar emocional y los problemas relacionales. El instrumento ha sido validado para la utilización en un amplio abanico de mujeres con trastorno de excitación sexual femenina y trastorno de deseo sexual hipoactivo. Una mejora significativa de la puntuación indica eficacia terapéutica.

Ejemplo 6:

Se llevó a cabo un estudio piloto para evaluar el pH óptimo de la solución tópica de fenilefrina requerida para inducir la contracción del músculo liso en la piel. Se preparó una serie de soluciones de fenilefrina al 10% en soluciones de tampón fosfato de pH diferente. Se utilizaron pH de 4.6, 4.8, 5.0, 5.2, 5.4, 5.6, 5.8, 6.0, 6.2, 6.4 y 6.6. Se marcaron zonas de la piel en el antebrazo de los sujetos con un lápiz quirúrgico. Se aplicaron 50 microlitros de cada solución en la zona marcada de piel y se dejaron secar. Tras una hora, los sitios de aplicación se inspeccionaron visualmente para la apariencia del efecto pilomotor (es decir, "piel de gallina"). Se resumen los resultados en la tabla, a continuación.

Tabla 7

pH de solución de fenilefrina al 10%	Resultados tras 1 hora
4.6	Ninguno
4.8	Ligeros
5.0	Fuertes
5.2	Fuertes
5.4	Fuertes
5.6	Ligeros
5.8	Ligeros
6.0	Ninguno
6.2	Ninguno
6.4	Ninguno

pH de solución de fenilefrina al 10%	Resultados tras 1 hora
6,6	Ninguno

Ejemplo 7:

5 HCl de oximetazolina al 0.1%, 0.2%, 0.5%. Se llevó a cabo un estudio para evaluar la dosis de solución tópica de oximetazolina requerida para inducir la erección y sensibilidad de los pezones. Participaron en el estudio cinco sujetos premenopáusicos. Los sujetos no eran hipertensos, no estaban en gestación ni en lactancia. Se utilizaron tres formulaciones: fórmula A: solución tópica al 0,1% de hidrocloreto de oximetazolina; fórmula B: solución tópica al 0,2% de hidrocloreto de oximetazolina; fórmula C: solución tópica al 0,5% de hidrocloreto de oximetazolina.

10 El estudio se llevó a cabo durante 3 días. El día 1, los sujetos recibieron instrucciones de aplicar la fórmula A en ambas areolas. El día 2, los sujetos recibieron instrucciones de aplicar la fórmula B en ambas areolas. El día 3, los sujetos recibieron instrucciones de aplicar la fórmula C en ambas areolas. Se aplicaron 0.1 ml de cada fórmula utilizando un dispensador de dosis medida en cada areola. La tabla 8 resume los resultados de dicho estudio. La solución tópica de oximetazolina al 0,5% (fórmula C) indujo una respuesta clínica en 4 de 5 sujetos, mientras que las formulaciones al 0,1% y al 0.2% (fórmulas A y B) no consiguieron inducir una respuesta. Con la solución tópica de oximetazolina al 0,5%, se obtuvo una respuesta de erección y sensibilidad de los pezones en aproximadamente menos de 1 hora y duró 8 horas.

Tabla 8

Sujeto nº	Fórmula A	Fórmula B	Fórmula C
1	NR	NR	R
2	NR	NR	NR
3	NR	NR	R
4	NR	NR	R
5	NR	NR	R
R=respuesta, es decir, erección/sensibilidad incrementada de los pezones			
NR=ninguna respuesta			

Debido al efecto de acción prolongada de la oximetazolina, puede resultar beneficioso aplicar una vez al día, en días alternos o según se requiera antes de la actividad sexual o para la restauración de la sensación en pacientes que presentan una sensibilidad perdida o reducida debido a cirugía o traumatismo en las mamas.

Ejemplo 8:

30 HCl de fenilefrina al 15% Se llevó a cabo un estudio para evaluar el efecto del HCl de fenilefrina al 15% sobre el dominio de orgasmo del FSFI. Participaron en el estudio tres sujetos premenopáusicos. Los sujetos no eran hipertensos, no estaban en gestación ni en lactancia.

Tabla 9: estudio del dominio de orgasmo del FSFI de fenilefrina

Sujeto nº	Escala de FSFI de la frecuencia con la que se alcanza el orgasmo	Intervención	Escala de FSFI con la dificultad con la que se alcanza el orgasmo	Intervención
	Línea base		Línea base	
1	2	4	4	5
2	1	4	3	4
3	2	5	2	5

35 Además, 3 de 5 sujetos que habían informado anteriormente de que no habían experimentado una sensibilidad incrementada o erección de los pezones tras la aplicación de HCl de fenilefrina al 10% informaron de una sensibilidad incrementada y erección de los pezones tras la aplicación de HCl de fenilefrina al 15%. No se informó de sucesos adversos.

40 Debido al efecto de acción más corta de la fenilefrina en comparación con la oximetazolina, podría resultar beneficiosa la aplicación según necesidad antes de la actividad sexual. Sin embargo, debido a que se informó de sensibilidad de los pezones hasta 12 horas después de la aplicación, podría resultar beneficioso aplicar fenilefrina diariamente.

Ejemplo 9:

5 HCl de sinefrina al 50% Se llevó a cabo un estudio para evaluar la dosis de solución tópica de sinefrina requerida para inducir la erección y sensibilidad de los pezones. Participaron en el estudio cinco sujetos premenopáusicos. Los sujetos no eran hipertensos, no estaban en gestación ni en lactancia. Se utilizaron dos formulaciones: fórmula A: solución tópica al 40% de hidrocloreuro de sinefrina; fórmula B: solución tópica al 50% de hidrocloreuro de sinefrina.

10 El estudio se llevó a cabo durante 2 días. El día 1, los sujetos recibieron instrucciones de aplicar la fórmula A en ambas areolas. El día 2, los sujetos recibieron instrucciones de aplicar la fórmula B en ambas areolas. Se aplicaron 0.1 ml de cada fórmula utilizando un dispensador de dosis medida en cada areola. La tabla 10 resume los resultados de dicho estudio. La solución tópica de sinefrina al 50% (fórmula B) indujo una respuesta clínica en 4 de 5 sujetos, mientras que la fórmula A no consiguió inducir una respuesta.

Tabla 10: estudio de sinefrina

15

Sujeto nº	Fórmula A	Fórmula B
1	NR	R
2	NR	R
3	NR	R
4	NR	NR
5	NR	R
NR=ninguna respuesta		
R=respuesta, es decir, erección/sensibilidad incrementada de los pezones		

Ejemplo 10:

20

Erección del complejo de pezón-areola con solución de hidrocloreuro de fenilefrina al 1%.

En el experimento a continuación, se utilizó un parche de yontoforesis disponible comercialmente para producir la erección de los pezones de un sujeto femenino.

25

1. Se preparó el pezón y areola de cada mama mediante limpieza con un hisopo con alcohol estéril.

2. Se extrajeron dos parches Inotopatch 80 (Travanti Medical) del envase.

3. El electrodo positivo del primer parche se llenó con 1.3 ml de una solución de hidrocloreuro de fenilefrina al 1%.

30

4. El electrodo negativo del primer parche se llenó con 1.3 ml de una solución salina.

35

5. El electrodo positivo (de aproximadamente 1.5 cm de diámetro) que contenía el fármaco se aplicó sobre el complejo de pezón-areola de la mama derecha; el electrodo negativo se aplicó sobre el tejido mamario contiguo fuera del complejo de pezón-areola de la mama derecha.

6. Se repitieron las etapas 2 a 5; sin embargo, ambos electrodos del Inotopatch 80 se llenaron con 1.3 ml de solución salina. El parche se aplicó en la mama izquierda después del procedimiento de la etapa 5.

40

7. Los parches se dejaron en el sitio (adhesivo) durante 1 hora (dosis=4.8 A, 80 mA/min).

8. Tras 1 hora, se retiraron los parches.

45

Tras el experimento, anteriormente, el pezón derecho del paciente se encontraba visiblemente erecto; el pezón izquierdo, no. El paciente señaló una sensibilidad incrementada en el pezón derecho en comparación con el pezón izquierdo.

Ejemplo 11:

50

Restauración de la sensibilidad del pezón tras cirugía mamaria. Se llevó a cabo un estudio de caso con el fin de evaluar la eficacia de una solución tópica de fenilefrina en el incremento de la sensibilidad de los pezones en pacientes que habían informado de una pérdida de sensibilidad de los pezones tras cirugía mamaria. Participaron en el estudio cinco sujetos de edades entre 36 y 65 años. Se pidió a los sujetos que evaluaran la sensibilidad de los pezones en una escala de Likert (1-10) antes de la cirugía y actualmente (es decir, después de la cirugía). A continuación, se pidió a los pacientes que aplicasen una solución de fenilefrina al 10% en cada complejo de pezón-areola. 45 minutos después de la aplicación del fármaco, se pidió nuevamente a los pacientes que evaluaran la sensibilidad de sus pezones en una escala de Likert (1-10). En la tabla 11, a continuación, se resumen los resultados de la comparación.

55

Tabla 11:

Paciente	Edad	Tamaño de mama	Tipo de cirugía	Sensibilidad de los pezones		
				Precirugía	Postcirugía	Postcirugía+Fármaco
1	65	34 DD	Lumpectomía	10	3	8
2	38	36 D	Aumento	9	5	8
3	42	36 C	Augmento, elevación	8	5	6
4	36	30 C	Aumento	8	6	6
5	52	38 C	Lumpectomía, reducción, mastectomía parcial, colgajo de la propia piel	7	0	1

Ejemplo 12:

5

Soluciones de fenilefrina al 10%, 15% y 20% aplicadas en el complejo de pezón-areola.

Método: Se incluyeron en el estudio 20 mujeres premenopáusicas sanas. Los sujetos recibieron instrucciones de aplicar 4 o 6 gotas de un fármaco experimental en cada complejo de pezón-areola. Se midió y registró la presión arterial, frecuencia cardíaca, erección de los pezones, sensibilidad de los pezones, lubricación genital y excitación de línea base. 30 minutos después, se midió y registró la presión arterial y la frecuencia cardíaca. 60 minutos después, se midió y registró la presión arterial, la frecuencia cardíaca, la erección de los pezones, la sensibilidad de los pezones, la lubricación genital y la excitación.

Durante el estudio, se midieron cuatro parámetros de eficacia: erección de los pezones, sensibilidad de los pezones, lubricación genital y excitación. Los parámetros de eficacia eran todos resultados informados por el paciente medidos a los 0 y 60 minutos después de la aplicación del fármaco experimental. Se determinó la erección de los pezones preguntándole al paciente si había experimentado erección de los pezones durante los 60 minutos posteriores a la aplicación del fármaco experimental. Se midió la sensibilidad de los pezones en una escala de Likert de 1 a 10 (en la que 1 era "insensibles" y 10, "extremadamente sensibles/llegando a dolorosos") en los 0 y 60 minutos posteriores a la aplicación del fármaco experimental. Se midió la lubricación genital en una escala de Likert de 1 a 10 (en la que 1 era "ninguna" y 10 era "excelente") en los 0 y 60 minutos posteriores a la aplicación del fármaco experimental. Se midió la excitación en una escala de Likert de 1 a 10 (en la que 1 era "ninguna" y 10 era "extremadamente excitada") en los 0 y 60 minutos posteriores a la aplicación del fármaco experimental. Se presenta un resumen de los datos de eficacia en la tabla, posteriormente.

Tras un periodo de lavado de 48 horas, los sujetos repitieron el procedimiento con 4 o 6 gotas de un nuevo brazo del estudio. Los sujetos y el investigador eran ciegos a la asignación de fármaco en cada brazo. En total, se sometieron a ensayo 6 brazos:

30

- Brazo 1 - placebo, 4 gotas
- Brazo 2 - HCl de fenilefrina al 10%, 4 gotas
- Brazo 3 - HCl de fenilefrina al 15%, 4 gotas
- Brazo 4 - HCl de fenilefrina al 20%, 4 gotas
- Brazo 5 - placebo, 6 gotas
- Brazo 6 - HCl de fenilefrina al 10%, 6 gotas

35

Resultados: las tablas, posteriormente, muestran los resultados del estudio. No se observaron cambios en la presión arterial o la frecuencia cardíaca en ninguno de los sujetos participantes en el estudio. Se observó un suceso adverso (dolor en los pezones) en el brazo de fenilefrina al 20%.

40

Tabla 12. Erección y sensibilidad de los pezones; cuatro gotas de fármaco experimental (0.114 ml) por NAC.

Paciente nº	Placebo		PE al 10%		PE al 15%		PE al 20%	
	Erección	Sensibilidad	Erección	Sensibilidad	Erección	Sensibilidad	Erección	Sensibilidad
1	0	2	0	0	0	0	1	4
2	0	-1	0	0			0	2
3	0	1	1	1	0	2	1	2
4	0	0	0	0	1	3	0	0
5	0	0	0	1	0	0	1	0
6	0	1	0	1	1	2	1	1
7	0	0	1	0	0	0	0	0
9	0	1	1	5	1	5	1	1
10	0	0	0	0	0	2	1	2
11	0	0	0	1	0	0	0	0

Paciente nº	Placebo		PE al 10%		PE al 15%		PE al 20%	
	Erección	Sensibilidad	Erección	Sensibilidad	Erección	Sensibilidad	Erección	Sensibilidad
12	0	0	0	0	0	0		
13	0	0	1	2	0	2	1	2
14	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	9	0	0	1	1	1
16	0	0	1	1	1	3	1	4
17	0	0	1	2	1	9	1	9
19	0	0	1	0	0	0	1	2
20	0	0	0	1	1	1	1	1
21					1	2	0	0
22	1	0	1	1	1	3	1	0
Nº de pacientes	18	18	19	19	19	19	19	19
Respondedores	0	1	7	3	8	10	13	8
% de respondedores	0%	6%	37%	16%	42%	53%	68%	42%

Tabla 13. Erección y sensibilidad de los pezones; seis gotas de fármaco experimental (0.170 ml) por NAC.

Paciente nº	Placebo		PE al 10%	
	Erección	Sensibilidad	Erección	Sensibilidad
1	0	0	0	2
2				
3	0	0	1	2
4	0	0	1	4
5	0	0	0	0
6	1	1	0	1
7	0	0	0	0
9	1	3	1	3
10	0	0	1	2
11			0	0
12	0	0	0	0
13	1	1	0	0
14	0	0	0	0
15	0	0		
16	0	0	1	4
17			1	3
19	0	0	1	1
20			1	1
21				
22				
Nº de pacientes	14	14	16	16
Respondedores	3	1	8	7
% de respondedores	21%	7%	50%	44%

5 Las tablas 12 y 13 muestran el incremento dependiente de la dosis de sensibilidad en los pezones tras la aplicación del fármaco experimental. Los datos de erección de los pezones se puntuaron como "1" para una respuesta positiva a la pregunta "¿Ha experimentado erección de los pezones después de aplicar la solución?". En caso contrario, se puntuó como "0". Los datos de sensibilidad se tabularon restando la sensibilidad de los pezones informada por el paciente a los 60 minutos respecto del valor informado en la línea base. Se pidió a los sujetos que evaluaran su nivel de sensibilidad de los pezones en una escala de 1 a 10 (en la que 1 era "no sensible" y 10 era "extremadamente sensible, llegando al dolor"). Los sujetos que informaron de un incremento de la sensibilidad superior a 2 después de la aplicación de cada fármaco experimental se consideraron respondedores de sensibilidad.

15 Tabla 14. Cambio de frecuencia cardiaca 15, 30 y 60 minutos después de la aplicación de cuatro gotas de fármaco experimental (0.114 ml) por cada NAC.

Nº de paciente	Placebo (brazo A)					10% (brazo C)				
	HR (t= 0)	Delta HR			HR (t= 0)	Delta HR				
		t=15	t=30	t=60		t=15	t=30	t=60		
1	57	-5	2	-1	65	-2	0	-10		
2	73	-9	-5	-1	63	-3	-2	-2		
3	93	-1	-9	-1	90	-10	-12	-7		

ES 2 904 543 T3

Nº de paciente	Placebo (brazo A)				10% (brazo C)			
	HR (t= 0)	Delta HR			HR (t= 0)	Delta HR		
		t=15	t=30	t=60		t=15	t=30	t=60
4	78	-6	0	-7	82	3	13	-1
5	70	7	-2	-2	85	-7	-7	-6
6	68	1	-4	1	72	0	-3	-4
7	68	4	-7	-3	68	3	-7	-4
8	80	10	7	8	74	0	-1	-1
9	63	-4	-9	0	60	3	5	5
10	80	-7	1	-3	68	-1	7	5
11	73	-5	-6	-8	71	-2	-3	-8
12	96	2	-4	-7	74	3	3	7
13	85	-2	-5	2	85	4	3	2
14	102	-3	-9	-13	96	-9	-4	2
15	65	-6	-4	-6	66	-3	-4	-1
16	80	-10	-10	-12	77	-2	-4	-9
17	61	-6	-5	-5	61	-1	-1	-4
18	88	0	-1	0	83	6	-7	-2
19	68	-1	-3	6	74	-5	0	-4
20	87	-3	-8	-2	85	0	7	-6
Nº de paciente	15% (brazo D)				20% (brazo B)			
	HR (t= 0)	Delta HR			HR (t= 0)	Delta HR		
		t=15	t=30	t=60		t=15	t=30	t=60
1	77	-9	-14	-16	84	-15	-20	-21
2	63	1	4	4	64	3	4	3
3	96	0	0	-6	84	-2	-6	1
4	77	-4	-1	-2	79	-1	-14	-13
5	82	-6	-2	-4	71	-2	-3	-21
6	71	4	6	-2	82	-6	7	6
7	80	-15	-10	-7	70	2	1	-1
8	89	-9	-10	-9	81	-4	7	0
9	80	-4	-4	1	80	-10	-1	-8
10	82	-8	-5	-3	82	6	-7	-6
11	82	-5	-2	-2	66	1	10	4
12	79	-3	2	0	80	-7	-9	0
13	92	-9	-12	-10	82	-5	1	-3
14	87	6	8	-6	102	-6	-1	-4
15	71	-1	5	-3	61	-1	3	4
16	72	-2	-2	-2	60	10	10	11
17	55	1	1	2	61	-4	-3	-3
18	76	-3	4	0	99	-3	-9	-6
19	76	-3	3	-6	67	7	6	9
20	80	-9	-8	-11	71	0	1	-2

Tabla 15. Lubricación genital y excitación; 60 minutos después de la aplicación de diferentes soluciones de fenilefrina.

Paciente nº	Placebo (Brazo A)		10% (Brazo C)		15% (Brazo D)		20% (Brazo B)	
	Lubricación	Excitación	Lubricación	Excitación	Lubricación	Excitación	Lubricación	Excitación
1	0	0	0	0	0	0	1	1
2	-1	-1	0	0	1	0	0	0
3	1	0	1	0	3	0	3	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0
7	-2	0	0	0	0	0	2	0
8	1	0	1	0	2	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	0	0	0

	Placebo (Brazo A)		10% (Brazo C)		15% (Brazo D)		20% (Brazo B)	
Paciente nº	Lubricación	Excitación	Lubricación	Excitación	Lubricación	Excitación	Lubricación	Excitación
14	1	0	0	0	1	0	2	0
15	0	0	0	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0	0	2	0
17	0	0	0	0	0	-1	0	0
18	0	0	0	0	0	0	0	0
19	0	0	2	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	1	0	0	0
Nº de pacientes	20	20	20	20	20	20	20	20
Respondedores	0	0	1	0	2	0	4	0
Porcentaje	0%	0%	5%	0%	10%	0%	20%	0%

5 Se midió la lubricación genital en una escala de Likert de 1 a 10 (en la que 1 era "ninguna" y 10 era "excelente") en los 0 y 60 minutos posteriores a la aplicación del fármaco experimental. Se midió la excitación en una escala de Likert de 1 a 10 (en la que 1 era "ninguna" y 10 era "extremadamente excitada") en los 0 y 60 minutos posteriores a la aplicación del fármaco experimental. Los datos se muestran como cambio respecto a la línea base de los valores informados. Se consideró que un sujeto era un respondedor para lubricación genital en el caso de que informase de un cambio en la lubricación genital de 2 o más. Se consideró que un sujeto era un respondedor para excitación en el caso de que informase de un cambio de excitación de 2 o más.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende un agonista de receptor adrenérgico alfa-1 para la utilización en un método de tratamiento de la disfunción sexual femenina, comprendiendo el método aplicar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición por vía tópica a un complejo de pezón-areola de un sujeto femenino que necesita dicho tratamiento.
- 10 2. Composición para la utilización según la reivindicación 1, en la que el agonista de receptor adrenérgico alfa-1 es la fenilefrina.
3. Composición para la utilización según la reivindicación 1 o 2, en la que la composición se aplica en una cantidad suficiente para provocar la erección del pezón.
- 15 4. Composición que comprende un agonista de receptor adrenérgico alfa-1 para la utilización en un método de reducción o alivio de un síntoma de la disfunción sexual femenina, comprendiendo el método aplicar una cantidad terapéuticamente eficaz de la composición por vía tópica a un complejo de pezón-areola de un sujeto femenino que necesita dicho tratamiento.
- 20 5. Composición para la utilización según la reivindicación 4, en la que el síntoma de la disfunción sexual femenina es un síntoma de trastorno de deseo sexual hipoactivo femenino (FHSDD), trastorno de interés/excitación sexual femenina (FSIAD), trastorno orgásmico femenino (FOD) o trastorno de excitación sexual femenina (FSAD), preferentemente en la que el síntoma de la disfunción sexual femenina es un síntoma del trastorno de interés/excitación sexual femenina seleccionado de entre el grupo que consiste en (1) interés ausente/reducido en la actividad sexual; (2) pensamientos o fantasías sexuales/eróticos ausentes/reducidos; (3) inicio nulo/reducido de actividad sexual, y típicamente falta de receptividad a los intentos de la pareja de iniciar; (4) excitación/placer sexual ausente/reducido(a) durante la actividad sexual en casi la totalidad o la totalidad de los encuentros sexuales; (5) interés/excitación sexual ausente/reducido(a) en respuesta a cualesquiera señales sexuales/eróticas internas o externas; y (6) sensaciones genitales o no genitales ausentes/reducidas durante la actividad sexual en casi la totalidad o la totalidad de los encuentros sexuales.
- 25 30 6. Composición para la utilización según la reivindicación 4, en la que el agonista de receptor adrenérgico alfa-1 es la fenilefrina.
- 35 7. Composición para la utilización según la reivindicación 4, 5 o 6, en la que la composición se aplica en una cantidad suficiente para provocar la erección del pezón.
- 40 8. Composición para la utilización según la reivindicación 1 o 4, en la que el agonista de receptor adrenérgico alfa-1 se aplica dentro de una hora antes de una actividad sexual,
o en la que el sujeto es una mujer premenopáusica,
o en la que el agonista de receptor adrenérgico alfa-1 es la oximetazolina,
o en la que el agonista de receptor adrenérgico alfa-1 es la oximetazolina y se administra en una composición que comprende 0.05-5.0% en peso de oximetazolina,
o en la que el agonista de receptor adrenérgico alfa-1 es la sinefrina.
- 45 9. Composición para la utilización según la reivindicación 1, en la que el agonista de receptor adrenérgico alfa-1 es la norepinefrina.