



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

02-99175

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO Composiciones Myoradas para el
tratamiento de la disfunción eréctil masculina

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 31/417 // 31/202

71. SOLICITANTE Zonagen, Inc.

DOMICILIO Woodlands, Texas, USA

74. APODERADO Julia Maria Rodriguez D'Alenon

22. BOGOTÁ, D. C. octubre 31/02

QF

SS

07

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
2000-3

1) SOLICITUD DE:			
☒ Patente de invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
2) SOLICITANTE (71)	Nombre: Zonagen, Inc. Dirección: 2408 Timberloch Place, B-4 The Woodlands, Texas 77380, Estados Unidos de América Nacionalidad o domicilio: Woodlands, Texas, Estados Unidos Lugar de constitución: Woodlands, Texas, Estados Unidos Teléfono: Fax: E. Mail	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO _____	
	3) REPRESENTANTE O APODERADO (74) Nombre: DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN Dirección: Carrera 11 N°. 93-43 Of. 404 Santafé de Bogotá D.C. Teléfono: 6350835 Fax: 6350824 E. Mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co		IDENTIFICACIÓN C.C. ☒ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO: 41.654.882 TP: 20824 CSJ
4) INVENTOR (ES) (72)	Nombre: Joseph S. Podolski Dirección: 3 Pebble Hollow Court The Woodlands, Texas 77381 Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos	IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT: ☐ C.E. ☐ OTRO ☐ NÚMERO _____	
5) Título (54) COMPOSICIONES MEJORADAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL MASCULINA			
6) Clasificación Internacional (51) A61K 31/417 ; A61K 31/202			
7) PRIORIDAD		33) País de Origen	(32) Fecha
SI ☐ NO ☒		NP	NP
8) Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los: 6 meses ☐ 12 meses ☐ 18 meses ☐ Otro ☐			
9) Comprobante de pago N°. 02-72,321 Fecha: OCTUBRE 28, 2002			



2

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 800176089-2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radiacion : 02099175 00000000

Folios: 43

Fecha (MD): 2002-10-31 16:20:49

Trasite : 002 PATENTES D 1/REGISTRO/ 411 PRESENTAL

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 72,321
FECHA : OCTUBRE 28 DE 2002

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CLARKE NODET Y CD. COLON	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	4801708	28/10/2002	1,405,000.00

***** CONCEPTO *****

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

BON: TRESCIENTOS SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

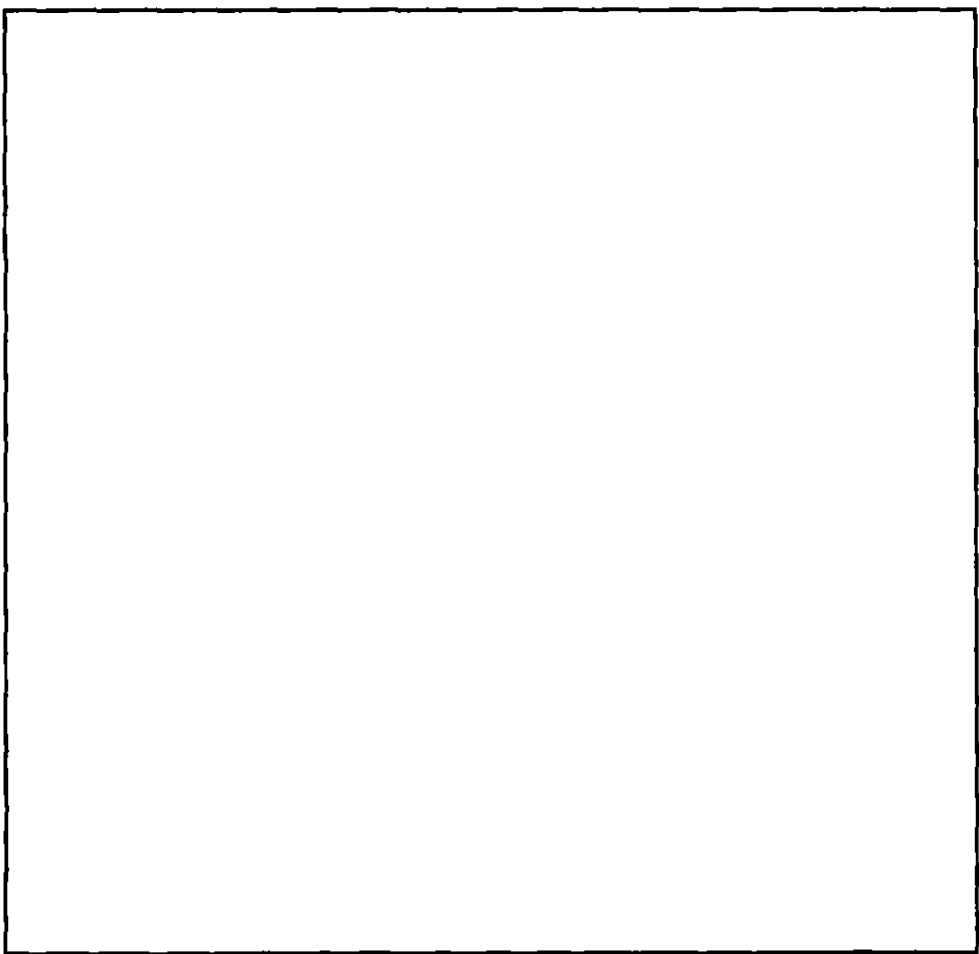
Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

10)

ANEXOS

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

11) FIGURA CARACTERÍSTICA:



12)

NOMBRE: DILIA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA

C.C. 41.654.882 de Bogotá TP 20824 CSJ

13

A
4

COMPOSICIONES MEJORADAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA
DISFUNCIÓN ERÉCTIL MASCULINA

CAMPO DE LA INVENCION

5

Esta invención se refiere a composiciones de fármacos, mejoradas, útiles en el tratamiento de la disfunción eréctil masculina y también a métodos de tratamiento. Más particularmente esta invención describe formulaciones específicas que contienen uno o más de los siguientes agentes farmacéuticamente activos: un antagonista α -adrenérgico, un inhibidor de la fosfodiesterasa y una prostaglandina, en un novedoso amortiguador, y la administración de esas formulaciones a mamíferos (incluyendo humanos) para tratar la disfunción eréctil.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La disfunción eréctil es un trastorno médico común, que afecta aproximadamente a 20 millones de hombres tan solo en los Estados Unidos. La disfunción eréctil masculina ha sido definida como la incapacidad para lograr o mantener una erección suficiente para el coito (Impotence, National Institutes of Health Consensus Development Panel on Impotence Conference, JAMA 1993, 270, 83-90). La etiología dominante para esta condición es la insuficiencia arterial

asociada con la enfermedad cardiovascular. La disfunción eréctil masculina impacta adversamente la calidad de vida, encontrándose frecuentemente asociada con la depresión, ansiedad, y baja autoestima. Aunque la disfunción eréctil masculina representa un principal problema clínico, el tratamiento de esta condición continúa siendo problemático e insatisfactorio.

Una de las terapias menos invasivas, disponible, comprende el uso de un dispositivo de constricción a vacío, sobre el pene, para producir una erección. La fisiología del pene es tal que la sangre fluye a través de arterias que se encuentran muy adentro del tejido, mientras que la sangre fluye hacia afuera y a través de las venas cerca de la superficie de la piel. Mediante la colocación de un cilindro plástico sobre el vástago del pene, y empleando una bomba de vacío para restringir el flujo sanguíneo venoso desde el pene, el tejido penil del cuerpo cavernoso se congestiona con la sangre atrapada y se produce una erección. Las quejas comunes de los pacientes se refieren a que este dispositivo interrumpe el acto sexual, tiene una corta duración de efectividad, y puede causar daño al tejido del pene, tal como necrosis, con el uso prolongado.

El implante de prótesis de pene es un tratamiento alternativo de la disfunción eréctil. Esta terapia comprende el implante quirúrgico de un dispositivo mecánico dentro del

pene (por ejemplo ver la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica No. 5,065,744 de Zumanowshky). Este dispositivo puede ser una barra maleable, semirrígida, o un tubo que pueda ser inflado con fluido, que pueda ser operado por el paciente para lograr una erección. Aunque éste método no afecta la capacidad para orinar, eyacular, o tener un orgasmo, la cirugía requerida para el implante de la prótesis puede producir dolor, infección y formación de cicatrices.

Recientes discernimientos en el mecanismo fisiológico de la erección del pene, han conducido al desarrollo de otras terapias para el tratamiento de la disfunción eréctil. Estudios preliminares han demostrado que durante la excitación sexual se liberan moléculas de óxido nítrico al tejido circundante, desde las terminaciones nerviosas y las células endoteliales que se encuentran en los genitales. Estas moléculas de óxido nítrico pueden causar que la enzima guanilato ciclasa produzca monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) que reduce el nivel de calcio intracelular en el medio circundante y permite la relajación de las células del músculo liso. En el pene, la relajación de las células del músculo liso del cuerpo cavernoso, permite un flujo de sangre incrementado hacia los espacios cavernosos, lo cual conduce a una mayor presión intracavernosa, produciendo por ello la rigidez del pene.

Se deduce entonces que un agente farmacológico

que inhibe la descomposición del cGMP, tendría el potencial de prolongar o mejorar la respuesta eréctil durante la estimulación sexual. El fármaco sildenafil (Viagra[®], Pfizer, Inc.) es uno de esos agentes farmacológicos, que, cuando se administra oralmente, exhibe cierto éxito en esta forma (Terrett, N.K. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996, 6, 1819-1824).

Otros tipos de terapias orales que se encuentran disponibles para tratar la disfunción eréctil, a través de diferentes medios, incluyen los fármacos que actúan en el sistema nervioso central, tal como el atipamezol (Farnos Orion) el cual es un antagonista α -adrenérgico, la apomorfina (Pentech Pharmaceuticals) la cual es un agonista dopaminérgico, el Sildenafil (Pfizer, Inc.) que es un inhibidor de la fosfodiesterasa, y las formulaciones de fentolamina (Vasomax[®] Zonagen) que son también antagonistas α -adrenérgicos/vasodilatadores. Esta familia de fármacos parece actuar expandiendo las arterias y relajando el tejido del pene (las células del músculo liso) que, en combinación, atrapa sangre en el pene, produciendo por ello una erección. Sin embargo, algunas terapias orales pueden tener desventajas con respecto a la eficacia y a los efectos secundarios. Por lo tanto, en esos casos sería benéfico tratar la disfunción eréctil o mejorar la capacidad eréctil, en forma directa, administrando medicamentos directamente sobre/en el pene

mismo. Estos modos de administración pueden minimizar también la dosificación necesaria del medicamento.

Una ruta alternativa para administrar agentes vasoactivos, como los mencionados anteriormente, es mediante la administración transdérmica al pene. El compuesto alprostadilo (prostaglandina E1) se formula como una crema (Macrochem) la cual es absorbida en el tejido del pene. El alprostadilo ha demostrado enlazarse a receptores específicos en el tejido del pene, lo cual está acompañado por un incremento en los niveles del monofosfato de adenosina cíclica celular (cAMP). El mecanismo fisiológico, tal como se describió con el cGMP anterior, da por resultado una reducción en el calcio intracelular, en el citoplasma, y la relajación de las células del músculo liso. Estos efectos vasodilatadores dan por resultado un rápido influjo arterial y la expansión de los espacios sinusoidales dentro del pene. Esta acción restringe entonces el eflujo venoso desde el pene, por lo cual se desarrolla la rigidez penil. Otro agente vasoactivo, el clorhidrato de papaverina, se formula como un parche (PharmaPatch, Pharmedia) para aplicarse a la piel del pene, y actúa como un inhibidor no específico de la fosfodiesterasa, para mantener los niveles de cGMP en una clase de mecanismo similar al que se describió anteriormente, el cual produce una erección. Estos tratamientos externos de la superficie de la piel del pene, sufren de la desventaja de

que la pareja sexual entra en contacto con el fármaco durante el coito y puede verse afectada adversamente.

Los agentes farmacológicos, y rutas de administración, mencionadas anteriormente, representan terapias para el tratamiento de la disfunción eréctil que pueden ser exitosas aproximadamente en un 75-80 % de los 20 millones de hombres que tienen disfunción eréctil. Sin embargo, del 20 al 25 % restante, se necesita de un tratamiento diferente que incluye a menudo la terapia con inyección intrauretral y/o intracavernosa.

Actualmente existen dos terapias de inyección disponibles, aprobadas por la FDA (Caverject®, Pharmacia-Upjohn; y EDEX[®], Shwartz Pharma), ambas de las cuales emplean el alprostadilo como el componente activo. El Caverject® se comercializa como un polvo seco por congelación, que contiene el ingrediente activo alprostadilo, en una base de lactosa, citrato de sodio y alcohol bencílico. Cuando se reconstituye con agua, el Caverject® se inyecta en el espacio intracavernoso del pene. Similarmente, el EDEX[®] es un polvo liofilizado que contiene alprostadilo, α -ciclodextrina, y lactosa anhidra. También se reconstituye con agua antes de la inyección en el espacio intracavernoso del pene. También se ha introducido recientemente al mercado un supositorio uretral de alprostadilo (MUSE[®], Vivus, Inc); sin embargo, ha demostrado resultados clínicos divergentes (Biotech.,

Newswatch, 15 de Junio de 1998, 4-5). No todos los hombres que sufren de disfunción eréctil responden con la terapia con alprostadilo únicamente.

5 A fin de tratar a estos individuos que no respondieron al alprostadilo, Zorgniotti et al. (J. Ur l. 133:39-41 (1985), incorporado en la presente como referencia) demostró que la inyección intracavernosa de una combinación de clorhidrato de papaverina y mesilato de fentolamina, produjo rápidamente tumescencia penil transitoria, que podía
10 ser seguida por una erección en respuesta a la estimulación sexual.

Similarmente, Althof et al. (J. Sex Marital Ther. 17(2):101-112 (1991), incorporado en la presente como referencia) reportó que la inyección intracavernosa de
15 clorhidrato de papaverina y de mesilato de fentolamina, dieron por resultado una capacidad eréctil mejorada, aproximadamente en el 84 % de los pacientes inyectados. Sin embargo, hubo una alta tasa de deserción (57%) en este estudio, debido a que el 25 % de los pacientes desarrolló
20 nódulos fibróticos, 30 % tuvo funciones anormales del hígado y 19 % experimentó magulladura del tejido del pene. En otro estudio usando la misma combinación de mesilato de fentolamina y clorhidrato de papaverina, la inyección intracavernosa de esta combinación condujo a una fibrosis
25 marcada en el pene en estos pacientes inyectados (ver Larsen,

E.K. et al. J. Urol. 137, 292-293 (1987) incorporada en la presente como referencia). El fármaco intracavernoso más común es una combinación de alprostadilo, papaverina y fentolamina, el cual es conocido como "Trimix". Los principales efectos secundarios de la inyección intracavernosa son el priapismo y la fibrosis, que pueden conducir a la desviación del pene, nódulos y placas.

Por lo tanto, existe la necesidad de un tratamiento alternativo, seguro y efectivo, para la disfunción eréctil, que minimice las desventajas de las terapias descritas anteriormente de aquellas actualmente disponibles.

SUMARIO DE LA INVENCION

Se proporcionan composiciones y métodos para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina. Cuando se inyectan al cuerpo cavernoso, las composiciones de esta invención ayudan a producir, mejorar, o sostener una erección del pene. Las composiciones comprenden una o más de un antagonista α -adrenérgico, una prostaglandina y opcionalmente un inhibidor de la fosfodiesterasa. Los antagonistas α -adrenérgicos preferidos incluyen el mesilato de fentolamina y el clorhidrato de fentolamina, así como otras sales farmacéuticamente aceptables de la fentolamina. Los

inhibidores de la fosfodiesterasa, preferidos, incluyen el clorhidrato de papaverina. Los inhibidores de la fosfodiesterasa Clase V, tales como el Sildenafil (Pfizer), por ejemplo, son los más preferidos. El alprostadilo es una prostaglandina preferida. Cualesquiera de las sales farmacéuticamente aceptables, hidratos, hemihidratos, ésteres y otras formas farmacéuticamente aceptables de los agentes farmacéuticamente activos, precedentes, se incluyen también dentro del alcance de la invención. Las composiciones de la invención pueden comprender además un amortiguador, en donde el amortiguador comprende uno o más substratos para la sintetasa del óxido nítrico.

Una modalidad de la invención comprende mesilato de fentolamina, alprostadilo y clorhidrato de papaverina (Trimix). Preferentemente, el trimix comprende además un amortiguador en donde el amortiguador comprende uno o más substratos para la sintetasa del óxido nítrico. Los amortiguadores preferidos comprenden glicina, arginina y mezclas de las mismas. En forma aún más preferente, el amortiguador comprende una mezcla de glicina, L-arginina, manitol, y alcohol bencílico en agua que, cuando se combinan con los ingredientes activos, dan por resultado una mezcla inyectable con un pH de aproximadamente 6 a 8. Otra modalidad comprende el mesilato de fentolamina y el alprostadilo. Preferentemente, esta modalidad comprende además los

amortiguadores descritos anteriormente.

Cualesquiera de los amortiguadores precedentes pueden comprender también otros excipientes farmacéuticos, portadores y similares. Una ventaja de usar los amortiguadores de la invención, junto con los agentes activos descritos anteriormente, es la de los perfiles de solubilidad mejorados, resultantes, de los agentes farmacéuticamente activos. Adicionalmente, los amortiguadores proporcionan substratos para la enzima sintetasa del óxido nítrico, la cual, según se ha demostrado, juega cierto papel en la respuesta eréctil, y puede dar por resultado un menor requerimiento de dosificación para su eficacia.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención se enfoca a composiciones mejoradas que, a manera de un ejemplo no limitativo, comprenden uno o más agentes vasoactivos, el mesilato de fentolamina, clorhidrato de papaverina, y alprostadilo (o cualesquiera sales farmacéuticamente aceptables de estos agentes vasoactivos). Otro aspecto de la invención se enfoca en las composiciones que comprenden uno o más agentes vasoactivos tales como la papaverina, fentolamina, y alprostadilo, en un amortiguador que comprende glicina, L-arginina, o una mezcla de glicina y L-arginina. En virtud de

los perfiles de solubilidad mejorados, de los agentes vasoactivos, en los amortiguadores de la presente invención, el uso de las composiciones inventivas reduce la incidencia de nódulos fibróticos en el pene y el priapismo causado por la precipitación y formación de depósitos de agentes vasoactivos en el sitio de la inyección. Sin encontrarse limitado por alguna teoría, se cree también que la presencia de L-arginina, u otra sustancia para la sintetasa del óxido nítrico en las composiciones de la invención, puede reducir la dosificación de los agentes activos requeridos para tratar efectivamente la disfunción eréctil.

La invención se ilustra con referencia a la fentolamina como el antagonista α -adrenérgico, y en particular, con referencia al mesilato de fentolamina o al clorhidrato de fentolamina. La fentolamina puede existir en la forma solvatada así como en formas no solvatadas, incluyendo formas hidratadas, por ejemplo, hemihidrato. En general, las formas solvatadas, con solventes farmacéuticamente aceptables tales como el agua, etanol y similares, son equivalentes a las formas no solvatadas para los propósitos de la invención. La fentolamina puede formar también sales farmacéuticamente aceptables con ácidos orgánicos e inorgánicos. Ejemplos de ácidos apropiados para la formación de sales son los ácidos hidroxámicos, tales como el ácido clorhídrico y el ácido bromhídrico; así como otros

ácidos tales como los ácidos sulfúric, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metansulfónico, toluensulfónico, y otros ácidos minerales y carboxílicos conocidos por los experimentados en la técnica. Las sales se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, para producir una sal en la manera convencional. Las formas de bases libres pueden regenerarse mediante el tratamiento de la sal con una solución básica acuosa, diluida, apropiada, tal como hidróxido de sodio acuoso, diluido, carbonato de potasio, amoníaco y bicarbonato de sodio. Las formas de bases libres difieren algo de sus formas de sal respectivas, debido a ciertas propiedades físicas, tales como la solubilidad en solventes polares, pero las sales son de alguna otra manera equivalentes a sus formas de bases libres, respectivas, para los propósitos de esta invención.

Cuando las composiciones de conformidad con la presente invención comprenden únicamente un antagonista α -adrenérgico o un inhibidor de la fosfodiesterasa, o una prostaglandina, como el agente farmacéuticamente activo, la composición comprenderá además un amortiguador el cual comprende un sustrato para la sintetasa del óxido nítrico, tal como la arginina. Cuando las composiciones de la invención comprenden dos o más de los agentes

farmacéuticamente activos, descritos anteriormente, las composiciones comprenden opcionalmente amortiguadores que comprenden un sustrato para la síntesis del óxido nítrico.

Una modalidad ejemplar es una modalidad que comprende un antagonista α -adrenérgico (por ejemplo el mesilato de fentolamina), un inhibidor de la fosfodiesterasa (por ejemplo, clorhidrato de papaverina o Sildenafil), y una prostaglandina (por ejemplo, alprostadilo) en un amortiguador. Los ingredientes activos, el mesilato de fentolamina, el clorhidrato de papaverina, y el alprostadilo, se encuentran presentes en la composición, en una relación peso que se encuentra en un intervalo desde aproximadamente 0.1:1.0:0.01 hasta aproximadamente 5:30:0.02. Preferentemente, la relación peso del mesilato de fentolamina: clorhidrato de papaverina: alprostadilo, es aproximadamente de 1:30:0.01. Más preferentemente, la relación peso del mesilato de fentolamina: clorhidrato de papaverina: alprostadilo es de aproximadamente 5:7.5:0.005.

Las dosificaciones de los componentes vasoactivos de la invención se encuentran en el intervalo de aproximadamente 0-40 $\mu\text{g/ml}$ de alprostadilo, aproximadamente 0-50 mg/ml de papaverina, y aproximadamente 0-10 mg/ml de fentolamina, en un volumen total de aproximadamente 0.5 ml. Las dosificaciones preferidas de las composiciones inventivas se encuentran en el intervalo de aproximadamente 1-5 mg/ml de

fentolamina, aproximadamente 0-30 mg/ml de papaverina, y aproximadamente 5-20 μ g/ml de alprostadilo, en un volumen total de aproximadamente 0.5 ml. Más preferentemente es de aproximadamente 5 mg/ml de fentolamina, aproximadamente 7.5 mg/ml de papaverina, y aproximadamente 0.005 mg/ml de alprostadilo, en un volumen total de 0.5 ml.

Otra modalidad ejemplar es una composición que comprende, un antagonista α -adrenérgico (por ejemplo mesilato de fentolamina), y una prostaglandina (alprostadilo) opcionalmente en un amortiguador. Los ingredientes activos, el mesilato de fentolamina y el alprostadilo, se encuentran presentes en la composición, en una relación peso que se encuentra en el intervalo desde aproximadamente 0.1:0.001 hasta aproximadamente 5:0.02. Preferentemente la relación peso del mesilato de fentolamina:alprostadilo, es aproximadamente de 5:0.005.

Las dosificaciones de los componentes vasoactivos de la invención, en esta modalidad, se encuentran en el intervalo de aproximadamente 0-40 μ g/ml de alprostadilo y aproximadamente 0-10 mg/ml de fentolamina, en un volumen total de aproximadamente 0.5 ml. Las dosificaciones preferidas se encuentran en el intervalo de aproximadamente 1-5 mg/ml de fentolamina y 5-20 μ g/ml de alprostadilo, en un volumen total de aproximadamente 0.5 ml. Más preferentemente la dosificación es de aproximadamente 5 mg de fentolamina y

aproximadamente 0.005 mg/ml de alprostadilo, en un volumen total de aproximadamente 0.5 ml.

En el caso de una composición de la invención que contenga únicamente fentolamina como el agente vasoactivo, en combinación con un amortiguador tal como una arginina y/o glicina que contenga amortiguador, la dosificación preferida es aproximadamente de 1.25 mg/ml en un volumen total de 0.5 ml. Para una composición que contenga únicamente papaverina como el agente vasoactivo, en combinación con una arginina y/o glicina que contenga un amortiguador, la dosificación preferida es de aproximadamente 7.5 mg/ml en un volumen total de 0.5 ml. En una composición que contenga únicamente alprostadilo como el agente vasoactivo, en un amortiguador que contenga arginina y/o glicina, la dosificación preferida es de aproximadamente 5 µg/ml en un volumen total de 0.5 ml. Las composiciones que comprendan únicamente dos de los agentes vasoactivos en un amortiguador de conformidad con la presente invención, se encuentran también contempladas por la invención.

Los ingredientes activos se administran en un amortiguador que intensifica su solubilidad y/o proporciona un substrato para la sintetasa del óxido nítrico. El amortiguador contiene preferentemente glicina, manitol y alcohol bencílico, en agua. En este amortiguador, el contenido de glicina se encuentra preferentemente en el

intervalo de aproximadamente 1½ hasta aproximadamente 2 ½ en peso. Más preferentemente, el amortiguador contiene L-arginina, glicina, y otros excipientes farmacéuticamente aceptables tales como el manitol, y el alcohol bencílico, en agua. La relación peso de L-arginina con respecto a la glicina, es este amortiguador preferido, es de aproximadamente 1:20. El pH de la composición del amortiguador, es desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 9. Un intervalo de pH preferido para la composición en el amortiguador es desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 8. Un pH neutro es el más preferible.

También incluido en la presente invención se encuentra un método para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina, el cual comprende administrar una cantidad, farmacológicamente efectiva, de una composición que comprende uno o más entre un antagonista α -adrenérgico, un inhibidor de la fosfodiesterasa, y una prostaglandina. Preferentemente en este método la composición comprende mesilato de fentolamina, clorhidrato de papaverina, y alprostadilo, en un amortiguador. En este método de tratamiento, la ruta de administración es un miembro del grupo que consiste de la ruta oral, transdérmica, intraperitoneal subcutánea, intramuscular, e intrapenil (incluyendo intracavernosa). Una ruta de administración preferida es mediante inyección intracavernosa.

Una composición utilizada en este método de tratamiento comprende preferentemente mesilato de fentolamina, clorhidrato de papaverina, y alprostadilo, en una relación peso que se encuentra en el intervalo desde
5 aproximadamente 0.1:0.0:0.001 hasta aproximadamente 5:30:0.02. Preferentemente, el mesilato de fentolamina, el clorhidrato de papaverina, y el alprostadilo se encuentran presentes en la composición, en una relación peso de aproximadamente 1:30:0.01. Más preferentemente, el mesilato
10 de fentolamina, el clorhidrato de papaverina, y el alprostadilo se encuentran presentes en la composición, en una relación peso de aproximadamente 0.5:7.5:0.005.

Las dosificaciones de los agentes vasoactivos, útiles en este método de tratamiento, se encuentran en el
15 intervalo de aproximadamente 0-40 µg/ml de alprostadilo, aproximadamente 0-50 mg/ml de papaverina, y aproximadamente 0-10 mg/ml de fentolamina, en un volumen total de aproximadamente 0.5 ml. Las dosificaciones preferidas de los agentes tensoactivos se encuentran en el intervalo de
20 aproximadamente 1-5 mg/ml de fentolamina, aproximadamente 0-30 mg/ml de papaverina, y aproximadamente 5-20 µg/ml de alprostadilo, en un volumen total de aproximadamente 0.5 ml. Más preferentemente la dosis usada en este método es de
25 aproximadamente 5 mg/ml de fentolamina, aproximadamente 7.5 mg/ml de papaverina, y aproximadamente 0.005 mg/ml de

alprostadilo, en un volumen total de aproximadamente 0.5 ml.

En los métodos que utilizan una composición que contiene únicamente fentolamina como el agente vasoactivo, la tasa de dosificación preferida es de aproximadamente 1.25 mg/ml en un volumen total de 0.5 ml. En los métodos que utilizan una composición que contiene únicamente papaverina como el agente vasoactivo, la tasa de dosificación preferida es de aproximadamente 7.5 mg/ml en un volumen total de 0.5 ml. En métodos que usan una composición que contiene únicamente alprostadilo como el agente vasoactivo, la tasa de dosificación preferida es de aproximadamente 5 µg/ml en un volumen total de 0.5 ml.

Otra composición utilizada en este método comprende un antagonista α -adrenérgico (por ejemplo mesilato de fentolamina), y una prostaglandina (por ejemplo, alprostadilo). Los ingredientes activos, el mesilato de fentolamina y el alprostadilo, se encuentran presentes en la composición en una relación peso que se encuentra en el intervalo desde aproximadamente 0.1:0.001 hasta aproximadamente 5:0.02. Preferentemente la relación peso de mesilato de fentolamina: alprostadilo, es de aproximadamente 5:0.005.

Las dosificaciones de los componentes vasoactivos de la invención se encuentran en el intervalo de aproximadamente 0-40 µg/ml de alprostadilo y aproximadamente

0-10 mg/ml de fentolamina, en un volumen total de aproximadamente 0.5 ml. Las dosificaciones preferidas se encuentran en el intervalo de aproximadamente 1-5 mg/ml de fentolamina y 5-20 µg/ml de alprostadilo, en un volumen total de aproximadamente 0.5 ml. Más preferentemente, la dosis es de aproximadamente 5 mg de fentolamina y aproximadamente 0.005 mg/ml de alprostadilo, en un volumen total de aproximadamente 0.5 ml.

El amortiguador usado para solubilizar los ingredientes activos en los métodos precedentes, comprende mezclas de glicina, manitol, y alcohol bencílico, en agua. El contenido de glicina de este amortiguador se encuentra preferentemente en el intervalo desde aproximadamente 1% hasta aproximadamente 2% en peso. Más preferentemente el amortiguador comprende una mezcla de glicina, L-arginina, manitol, y alcohol bencílico, en agua. La relación peso de glicina con respecto a la L-arginina, en el amortiguador preferido, es de aproximadamente 1:20. El pH de la composición de la invención, en el amortiguador, es desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 9. Un intervalo de pH preferido para la composición en el amortiguador, es desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 8. Un pH neutro es el más preferible.

La invención se enfoca también a una forma de dosificación unitaria de cualesquiera de las composiciones

descritas en la presente.

La presente invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos. El ejemplo 1 describe un experimento diseñado para evaluar la solubilidad incrementada de los ingredientes activos, fentolamina, papaverina y alprostadilo, en un amortiguador que comprende glicina y arginina. El ejemplo 2 demuestra la capacidad de las composiciones mejoradas, para inducir la erección penil en conejos, con la inyección intracavernosa de la composición que contiene mesilato de fentolamina, clorhidrato de papaverina, y alprostadilo, en un amortiguador, a varios valores de pH. El ejemplo 3 describe cómo pueden usarse las composiciones mejoradas de la presente invención, para el tratamiento de la disfunción eréctil en humanos. El ejemplo 4 y el ejemplo 5 demuestran la seguridad y eficacia de las composiciones mejoradas, cuando se usan para tratar la disfunción eréctil en humanos.

La especificación y ejemplos precedentes sirven para ilustrar la presente invención y no pretenden limitar el alcance de la invención como se presenta en las reivindicaciones anexas.

EJEMPLO 1**Solubilidad de fentolamina-papaverina, en amortiguador de glicina-arginina**

La papaverina es escasamente soluble (<1 mg/ml) en la presencia de fentolamina, en un pH fisiológico. Bajo estas condiciones la papaverina puede precipitarse produciendo un depósito de fármaco sólido en el sitio de la inyección. Este depósito de papaverina podría actuar como un depósito de fármaco que continúe ejerciendo sus efectos en la capacidad eréctil, a través del tiempo, incrementand el riesgo del priapismo y la presencia de nódulos/fibrosis en el pene.

A fin de abordar este problema, l s amortiguadores que comprenden glicina, arginina, o una mezcla de glicina y L-arginina, fueron preparados para intentar promover la solubilidad de los ingredientes activos, papaverina y fentolamina, y para proporcionar un substrato para la sintetasa del óxido nítrico. Se preparó una serie de soluciones saturadas que contenían los ingredientes farmacéuticamente activos, en un amortiguador, a varios pH, se filtraron, luego se analizaron mediante cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) con un detector de longitud de onda ultravioleta, para determinar la concentración de los ingredientes activos, fentolamina y papaverina, disueltos.

Las soluciones saturadas de clorhidrato de papaverina y mesilato de fentolamina sólido, a una relación constante desde aproximadamente 6 hasta aproximadamente 1, se adicionaron en las cantidades indicadas en la Tabla 1 al amortiguador que contenía aproximadamente 0.1 M de glicina y aproximadamente 2 mM de L-arginina, un pH inicial de 8.2. Se usó una solución 0.1 N de NaOH, para ajustar el pH a los valores indicados. Estas soluciones se agitaron durante aproximadamente 10 minutos y se mantuvieron a temperatura ambiente durante toda la noche a fin de permitir la disolución máxima de los fármacos en el amortiguador. Las muestras se filtraron después a través de un filtro PTFE de 0.45 µm para retirar el fármaco no disuelto y analizarlo por HLPC para determinar qué cantidad de cada fármaco entró en solución a los diferentes valores de pH. La HPLC se llevó a cabo usando una columna C18 que tenía una fase móvil de amortiguador (NaH₂PO₄ 5 mM y ácido octansulfónico 5 mM, pH 3) en acetonitrilo al 30%, con una velocidad de flujo de 1.5 ml/minuto. La longitud de onda de detección fue de 210 nm. Las curvas estándares, tanto de fentolamina como de papaverina, se prepararon y la concentración de las mezclas de fentolamina-papaverina en las muestras, fue determinada a través de la medición del área pico. Los resultados se muestran en la Tabla 1 posterior.

Tabla 1 - Solubilidad de los agentes activos en el amortiguador

Papaverina (mg/ml)			Fentolamina (mg/ml)	
pH	Adicionada al amortiguador	En solución	Adicionada al amortiguador	En solución
3.91	66	36.81	11	12.12
4.35	60	7.75	10	9.88
5.04	60	0.7	10	6.5
7.48	60	0.17	10	4.97
7.65	60	0.2	10	6.99

Los datos demuestran que para la papaverina la solubilidad fue aproximadamente de 36.81 g/ml en el amortiguador de glicina-arginina, a un pH de 3.91. En contraste, en un amortiguador de glicina-arginina de pH 7.48, la solubilidad fue únicamente de aproximadamente 0.2 mg/ml. Por lo tanto, el uso de un amortiguador que contenga glicina y L-arginina, a un pH de aproximadamente 3-5, intensifica la solubilidad de la papaverina, en contraste con un amortiguador que tenga un pH mayor que 7.0. Similarmente, la solubilidad de la fentolamina en la mezcla fue, en general, mayor a un pH menor. Sin embargo, en un pH de 7.65 se observó un incremento en la solubilidad de la fentolamina. La solubilidad incrementada de los fármacos vasoactivos, en los amortiguadores de la presente invención, reduce la

posibilidad de que los fármacos formen depósitos en el siti
de la inyección.

EJEMPLO 2

5 Inyección intracavernosa de formulaciones Trimix

Se utilizaron cuatro conejos blancos Nueva Zelandia, en
este estudio, para determinar los efectos de la inyección intracavernosa
de dos formulaciones de las composiciones de la presente invención. Las
composiciones comprendían una formulación trimix de alprostadilo, mesilato
10 de fentolamina, y clorhidrato de papaverina. Las composiciones detalladas
se enlistan en la Tabla 2 posterior. El contenido de las formulaciones A
y B es similar excepto que la formulación B no contiene L-arginina.

Tabla 2 - Composición de Formulaciones Trimix Inyectables

15		<u>Formulación A</u> <u>(por ml)</u>	<u>Formulación B</u> <u>(por ml)</u>
	Alprostadilo	20 µg	20 µg
	Mesilato de Fentolamina	5 mg	5 mg
20	Clorhidrato de Papaverina	30 mg	30 mg
	L-Arginina	0.35 mg	Nada
	Glicina	7.5 mg	7.5 mg
	Manitol	24 mg	24 mg
	Alcohol bencílico	8.4 mg	8.4 mg
25		pH Final: 3.98 Filtración Estéril	pH Final: 4.01 Filtración Estéril

Dos de los conejos recibieron inyecciones intracavernosas de la solución A y los otros dos conejos recibieron inyecciones intracavernosas de la solución B. En preparación para estas inyecciones, los conejos fueron
5 anestesiados mediante inyección intramuscular de ketamina (35 mg/kg) y xilazina (5 mg/kg). La anestesia se mantuvo con inyecciones de bolo intravenoso de 0.2 ml de pentobarbital (25 mg/ml) según fuera necesario. Un angiocatéter calibre 20 se colocó en la arteria carótida para la medición en línea de
10 la presión arterial sistémica. Un minicatéter calibre 23 se colocó intracavernosamente para la medición de la presión intracavernosa durante la erección. Se registraron la presión sanguínea arterial y la presión intracavernosa, de línea basal. Una vez que se había establecido la línea basal se
15 inyectaron 0.2 ml ya sea de la solución A o de la solución B. Los efectos de la administración intracavernosa del fármaco, en la presión intracavernosa y en la presión arterial sistémica, fueron registrados continuamente. Si no se produjo una erección penil completa, entonces se aplicaron
20 inyecciones intracavernosas adicionales.

Los resultados indican que el primer conejo al que se le proporcionó una inyección intracavernosa de 0.2 ml de la solución A experimentó una erección penil completa que duró más de 30 minutos. La presión intracavernosa, una
25 medición de la congestión, se incrementó desde

aproximadamente 30 mm de Hg hasta aproximadamente 63 mm de Hg (91% de la presión arterial sistémica promedio después de la inyección). El único efecto secundario observado fue un evento de hipotensión mínima que duró aproximadamente 10 segundos. No hubo efecto en el ritmo cardiaco.

El segundo conejo al que se le proporcionó una inyección intracavernosa de 0.2 ml de la solución A, experimentó también una erección penil completa que duró aproximadamente 4 minutos. La presión intracavernosa después de la inyección se elevó desde aproximadamente 35 mm de Hg hasta aproximadamente 69 mm de Hg (83% de la presión arterial sistémica promedio). Este conejo se inyectó intracavernosamente una segunda vez con 0.2 ml de la solución A, lo cual produjo otra erección penil total que duró más de 30 minutos. Después de la segunda inyección intracavernosa, la presión intracavernosa se incrementó desde aproximadamente 45 mm hasta aproximadamente 81 mm de Hg (96% de la presión arterial sistémica promedio). El único efecto secundario observado fue una hipotensión transiente mínima que duró aproximadamente 8 segundos. No hubo efecto en el ritmo cardiaco.

El tercer conejo recibió una inyección intracavernosa de 0.2 ml de la solución B, lo cual produjo una erección parcial que duró 3 minutos. La primera inyección incrementó la presión intracavernosa desde aproximadamente 36

mm de Hg hasta aproximadamente 50 mm de Hg (60% de la presión arterial sistémica promedio). La segunda inyección produjo una erección penil completa que duró más de 30 minutos. Después de la segunda inyección intracavernosa, la presión intracavernosa se incrementó desde aproximadamente 28 mm de Hg hasta aproximadamente 65 mm de Hg (96% de la presión arterial sistémica promedio). El único efecto secundario observado fue una hipotensión transiente mínima que duró aproximadamente 6 segundos. No hubo efecto en el ritmo cardiaco.

El cuarto conejo recibió dos inyecciones, cada una de 0.2 ml de la solución B, lo cual falló en producir una erección y causó únicamente un incremento mínimo en la presión intracavernosa, desde aproximadamente 15 mm de Hg hasta aproximadamente 33 mm de Hg. Una tercera inyección de 0.2 ml de la solución B produjo una erección parcial que incrementó la presión intracavernosa desde aproximadamente 30 mm de Hg hasta aproximadamente 45 mm de Hg (64% de la presión arterial sistémica promedio). Una cuarta inyección de 0.2 ml de la solución B causó una erección penil completa que duró aproximadamente 15 minutos. Después de la cuarta inyección, la presión intracavernosa se incrementó desde 42 mm de Hg hasta aproximadamente 65 mm de Hg (88% de la presión arterial sistémica). Después de cada inyección se observó una hipotensión mínima transiente que duró de 5 a 8 segundos. No

hubo cambio en el ritmo cardíac .

Estos experimentos demuestran que la administración intracavernosa de la solución A o de la solución B produjo erección penil en el conejo. La respuesta eréctil a la solución A ocurrió después de una inyección en el primer conejo y después de dos inyecciones en el segundo animal. La respuesta eréctil a la solución B ocurrió después de dos inyecciones en el primer animal y después de cuatro inyecciones en el segundo animal. Por lo tanto, parece que ambas soluciones A y B que contienen los ingredientes activos mesilato de fentolamina, clorhidrato de papaverina, y alprostadilo, en amortiguadores ya sea de glicina o de glicina-arginina, proporcionan un tratamiento efectivo de la disfunción eréctil masculina; sin embargo, se requirió de un menor número de inyecciones para producir una erección en conejos, usando la solución A. La solución A, que contiene L-arginina, así como glicina, parece entonces ser más efectiva como una terapia para la disfunción eréctil, en comparación con la solución B.

EJEMPLO 3

Tratamiento de la Disfunción Eréctil en Humanos

Aunque los ejemplos precedentes describen el efecto de una formulación trimix de alprostadilo, mesilato de fentolamina y clorhidrato de papaverina en amortiguadores con

o sin arginina, en la función eréctil en conejos, estas composiciones son también útiles para el tratamiento de la disfunción eréctil en humanos. La dosis apropiada de los agentes activos, para la administración a humanos, puede ser determinada fácilmente por una persona de experiencia ordinaria en la técnica. Por ejemplo, dosificaciones de línea basal, apropiadas, pueden ser determinadas haciendo referencia a Zorngiotti, et al. (J. Urol. 133:39-41, 1985) quien demostró que la inyección intracavernosa de 30 mg de papaverina, en combinación con una cantidad de 0.5 a 1 mg de fentolamina (volumen total de un ml) produjo una erección penil en respuesta a la estimulación sexual.

Las dosificaciones de los agentes activos útiles en las composiciones y métodos de la presente invención se encuentran en el intervalo desde aproximadamente 0 hasta aproximadamente 40 µg/ml de alprostadilo, desde aproximadamente 0 hasta aproximadamente 50 mg/ml de papaverina, y desde aproximadamente 0 hasta aproximadamente 10 mg/ml de fentolamina en un volumen total de aproximadamente 0.5 ml. Las dosis preferidas de las composiciones inventivas se encuentran en el intervalo de aproximadamente 1-5 mg/ml de fentolamina, de aproximadamente 7.5-30 mg/ml de papaverina, y de aproximadamente 5-20 µg/ml de alprostadilo, en un volumen total de aproximadamente 0.5 ml. Más preferentemente, la dosis de las composiciones

inventivas es de aproximadamente 5 mg/ml de fent lamina, aproximadamente 7.5 mg/ml de papaverina, y aproximadamente 0.005 mg/ml de alprostadilo, en un volumen total de aproximadamente 0.5 ml. La respuesta eréctil puede ser medida a través de cualesquiera de muchos criterios bien conocidos en la técnica.

De conformidad con la invención, el uso de arginina u otros substratos para la síntesis de óxido nítrico, en combinación con sustancias vasoactivas, incluyendo la fentolamina y/o el alprostadilo y/o la papaverina, pueden intensificar o restablecer la respuesta o sensibilidad sexual en hombres que padezcan de disfunción eréctil, cuando se comparan con la composición sin arginina u otros substratos para la sintetasa del óxido nítrico. La presencia de arginina u otros substratos para la sintetasa del óxido nítrico, puede permitir también el uso de menores dosificaciones de los agentes vasoactivos, en una terapia más efectiva desde el punto de vista de los costos, con menores efectos secundarios.

EJEMPLO 4

Estudios de la Inyección Intracavernosa en Humanos

Se diseñó un estudio aleatorizado, de doble anonimato, controlado con placebo, para comparar la farmacodinámica y seguridad de las siguientes formulaciones Trimix.

5

10

	<u>Trimix 1 (por ml)</u>	<u>Trimix 2 (por ml)</u>
Prostaglandina E1	0.01 mg	0.005 mg
Mesilato de Fentolamina	1.0 mg	5.0 mg
Clorhidrato de Papaverina	30.0 mg	7.5 mg
L-Arginina	0.35 mg	0.35 mg
Glicina	7.5 mg	7.5 mg
Manitol	24 mg	24 mg
Alcohol Bencílico	8.4 mg	8.4 mg
pH Final	4.01	4.01 mg

15

65 pacientes masculinos en quienes había fallad el tratamiento oral con Viagra®, recibieron, cada uno, las siguientes combinaciones de tratamiento, durante la duración de 4 semanas del estudio.

20

<u>TRATAMIENTO</u>	<u>DOSIS DE PAPAVERINA (mg/ml)</u>	<u>DOSIS DE FENTOLAMINA (mg/ml)</u>	<u>DOSIS DE ALPROSTADILO (mg/ml)</u>
1 (placebo)	0	0	0
2 (Caverject)	0	0	0.02
3 (Trimix 1)	30	1	0.01
4 (Trimix 2)	7.5	5	0.005

El placebo para el ensayo fue arginina sola (0.35 mg/ml). El orden de la secuencia del tratamiento, con la cual se dosificó a cada paciente, fue aleatoria y de doble anonimato en donde cada paciente recibió una dosis de la combinación de tratamiento, con doble anonimato, cada semana.

El medicamento de estudio se administró por inyección de 0.5 ml (Tratamientos 1, 3 y 4) o 1.0 ml (Tratamiento 2) en el cuerpo cavernoso, a través del lado dorsal del pene, usando una aguja del tipo usada para insulina, calibre 26 o 27. Cada paciente llevó a cabo una autoevaluación de la respuesta eréctil a los 0, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 75, 90 y 120 minutos después de la inyección. Los resultados fueron como sigue:

<u>COMBINACIÓN</u> <u>DE</u> <u>TRATAMIENTO</u>	<u>PACIENTES QUE LOGRARON</u> <u>ERECCIONES COMPLETAS</u> (n = 65)	<u>EFICACIA (%)</u>
1	0	0
2	17	26
3	22	34
4	27	42

A medida que se incrementó la concentración de fentolamina, la eficacia de la composición también se incrementó. La eficacia se definió como el % de pacientes que pudieron conseguir una erección completa seguido de la

inyección. Estos datos son sorprendentes debido a la fentolamina inyectada por sí misma sólo resulta en tumescencia y no en erección completa.

5

EJEMPLO 5**Optimización de la Formulación en Fallas de Caverject**

Se llevó a cabo un estudio de seguimiento en hombres en quienes había fallado el tratamiento con la máxima dosificación aprobada de la inyección Caverject® (20 µg de alprostadilo). Se llevó a cabo un estudio en consultorio, con cruzamiento de 4 vías, de doble anonimato aleatorio de 40 pacientes con disfunción eréctil severa. Después de una inyección de Caverject®, en el consultorio (Visita 1), los pacientes recibieron, durante 4 visitas subsecuentes al consultorio (al menos con una diferencia de una semana) una sola inyección intracavernosa de 0.5 ml de una de las siguientes formulaciones que contenían 0.35 mg/ml de L-arginina:

20

<u>TRATAMIENTO</u>	<u>DOSIS DE</u> <u>PAPAVERINA</u> <u>(mg/ml)</u>	<u>DOSIS DE</u> <u>FENTOLAMINA</u> <u>(mg/ml)</u>	<u>DOSIS DE</u> <u>ALPROSTADILO</u> <u>(mg/ml)</u>
Bimix 1	0	5	0.010
Bimix 2	0	5	0.040
Trimix 3	7.5	5	0.005
Trimix 4	30	5	0.010

Se llevó a cabo la autoevaluación de la respuesta eréctil de los pacientes después de la administración del fármaco, un cuestionario de los síntomas del sujeto, una medición de la presión sanguínea y un monitoreo de situaciones adversas, antes de la dosis y en diferentes puntos en el tiempo hasta 2 horas después de la dosificación. Se llevaron a cabo procedimientos de administración de bases de datos y análisis estadísticos, y se interpretaron en forma consistente con las normas de la FDA y las guías ICH. El parámetro de eficacia primario fue la autoevaluación del paciente, de la calificación de la erección, en una escala de 1 (no hubo evidencia de tumescencia) a 4 (rigidez completa). Parámetros secundarios fueron la respuesta eréctil máxima a partir de cada tratamiento, el tiempo a partir de la inyección hasta lograr una respuesta satisfactoria, la duración de la respuesta eréctil suficiente para la penetración vaginal, y el porcentaje de la respuesta eréctil suficiente para la penetración vaginal. La seguridad se evaluó en base al monitoreo de los eventos adversos que surgieran con el tratamiento (AEs) (frecuencia, intensidad, duración y relación del tratamiento). Los resultados fueron como sigue, en donde la tasa de la respuesta eréctil es el porcentaje de pacientes con una erección grado 3 (que se considera suficiente para el coito):

<u>TRATAMIENTO</u>	<u>TASA DE RESPUESTA</u> <u>ERÉCTIL (%)</u>	<u>INCIDENCIA DEL</u> <u>DOLOR PENIL (%)</u>
Caverject (Visita 1)	0	41
Bimix 1	43	28
Bimix 2	46	43
Trimix 3	46	19
Trimix 4	51	28

5

10

15

Aunque hubo una pequeña diferencia en la tasa de la respuesta eréctil entre las diferentes formulaciones Bimix y Trimix, las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0.317$). Aunque no se reportaron eventos adversos (AEs) severos o serios, hubo una incidencia de dolor penil que mostró una clara relación de respuesta a la dosis de alprostadilo. La mayoría de los AEs fueron de severidad ligera para todos los tratamientos.

20

Las tasas de respuesta eréctil indican que los pacientes con disfunción eréctil (ED) severa pueden ser tratados igualmente bien con inyecciones intracavernosas de cualesquiera de las formulaciones Bimix o Trimix que comprendan arginina. La efectividad de las formulaciones Bimix, que comprenden arginina, es sorprendente, considerando que tasas de respuesta estadísticamente equivalentes a las de las formulaciones Trimix se lograron sin papaverina a iguales

concentraciones de fent lamina y alprostadilo (Bimix 1 versus Trimix 4). La efectividad de las formulaciones Bimix que comprenden arginina, puede probar ser benéfica para pacientes que padezcan de disfunción eréctil severa. Al eliminar la papaverina de los regímenes de tratamiento, los pacientes c n disfunción eréctil severa pueden sufrir de menos formación de nódulos asociada con repetidas inyecciones de papaverina.

En resumen, estos datos demuestran que los pacientes en quienes falló la terapia oral inicial, u tra terapia con inyecciones, pueden beneficiarse de las formulaciones mejoradas descritas en la presente. Sin embargo, la formulación y los métodos de la invención pueden usarse también como un primer curso de tratamiento para la disfunción eréctil. La especificación precedente sirve para ilustrar la presente invención pero no pretende limitar la invención tal como se establece en las reivindicaciones anexas. Todavía son posibles otras variaciones dentro del espíritu y alcance de la presente invención, y fácilmente se harán presentes a los experimentados en la técnica.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende fentolamina y alprostadilo en un amortiguador, caracterizada porque el amortiguador comprende un substrato para la sintetasa del óxido nítrico.

2. La composición de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque la fentolamina es el mesilato de fentolamina, el clorhidrato de fentolamina, o sales farmacéuticamente aceptables de la fentolamina.

3. La composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque la relación peso de mesilato de fentolamina:alprostadilo, es desde aproximadamente 0.5:0.005 hasta aproximadamente 5:0.02.

4. La composición de conformidad con la reivindicación 3, caracterizada porque la relación pes de mesilato de fentolamina:alprostadilo, es de aproximadamente 5:0.005.

5. La composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque el mesilato de fentolamina y el alprostadilo se encuentran en una concentración de aproximadamente 0-10 mg/ml de fentolamina y aproximadamente 0-40 µg/ml de alprostadilo.

6. La composición de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada porque el mesilato de

fentolamina y el alprostadil se encuentran en una concentración de aproximadamente 1-5 mg/ml de fentolamina y aproximadamente 5-20 µg/ml de alprostadilo.

5 7. La composición de conformidad con la reivindicación 6, caracterizada porque el mesilato de fentolamina y el alprostadilo se encuentran a una concentración de aproximadamente 5 mg/ml de fentolamina y aproximadamente 0.005 mg/ml de alprostadilo.

10 8. La composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque el mesilato de fentolamina y el alprostadilo se encuentran presentes en un volumen total de 0.5 ml.

15 9. La composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque el sustrato para la sintetasa del óxido nítrico es la L-arginina.

10. La composición de conformidad con la reivindicación 9, caracterizada porque el amortiguador comprende además alcohol bencílico y manitol.

20 11. La composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque el sustrato para la sintetasa del óxido nítrico es una mezcla de L-arginina y glicina.

25 12. La composición de conformidad con la reivindicación 10, caracterizada porque el amortiguador comprende glicina y L-arginina, en una relación peso de

aproximadamente 1:20.

13. La composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque el amortiguador tiene un intervalo de pH desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 5.

14. La composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque el substrato para la sintetasa del óxido nítrico es la glicina.

15. La composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque la composición en el amortiguador tiene un intervalo de pH desde aproximadamente 3 hasta aproximadamente 9.

16. La composición de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada porque la composición en el amortiguador tiene un pH de aproximadamente 7.

17. Un método para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina, caracterizado porque comprende administrar una cantidad farmacológicamente efectiva de una composición de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-15 ó 16.

18. El uso de una composición de conformidad con cualesquiera de las reivindicaciones 1-15 ó 16, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la disfunción eréctil.

RESUMEN DE LA INVENCION

Composiciones de fármacos mejoradas y métodos
útiles en el tratamiento de la disfunción eréctil masculina.

5 Una mezcla optimizada de los fármacos mesilato de
fentolamina, clorhidrato de papaverina, y alprostadilo, en un
amortiguador que contiene L-arginina y glicina, se inyecta en
el tejido del pene para producir una erección en hombres que
en otras circunstancias son impotentes.

10

15

20

25

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

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

Firma Responsable: 

Fecha:

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 9 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C Colombia

Folio 48

P459

2020
Bogotá, D. C.

Doctor(a)
DILIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

Oficio No. 16552

REFERENCIA:

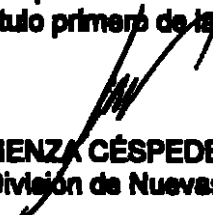
Radicación	02-99175
Trámite	002
Evento	001
Actuación	430
Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante. (art. 28-k, Dec 486/2000).
- Debe allegar el poder otorgado al abogado que aparece en la solicitud como apoderado, con el lleno de los requisitos exigidos en el Código de Procedimiento Civil. Cuando se requiera debe allegarse la sustitución del poder, otorgada por quien aparece como apoderado principal. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante.

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

21 NOV. 2020

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____

202027

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