

COMPOSICIÓN FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UNA PROSTAGLANDINA VASOACTIVA Y UN KIT QUE CONTIENE DICHA COMPOSICIÓN

5 CAMPO TÉCNICO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere al campo de composiciones farmacéuticas para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina. La presente invención también se refiere a un método para proporcionar dicha composición farmacéutica y un
10 aplicador que contiene dicha formulación farmacéutica. Además, la invención se refiere a la composición farmacéutica y el aplicador con la composición farmacéutica para uso en el tratamiento de la disfunción eréctil masculina. Finalmente, la invención se refiere a un kit que comprende un aplicador que contiene una composición farmacéutica para el tratamiento de la disfunción eréctil
15 masculina, un recipiente de enfriamiento y las instrucciones.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Aproximadamente 150 millones de hombres sufren de disfunción eréctil (DE), en
20 todo el mundo. Las terapias orales para el tratamiento de la DE, por ejemplo, se han desarrollado comprimidos que comprenden inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 y han demostrado ser una primera línea de la terapia efectiva y eficiente. Sin embargo, aún permanece una sub-población de los hombres que sufren de DE, que queda excluida del uso de este tipo de terapias orales, debido a sus condiciones
25 médicas o historial médico. Adicionalmente, este tipo de terapias orales se muestran ineficaces cuando son tomadas por una sub-población de los hombres que sufren de DE que no responden, por ejemplo, a un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5. Por lo tanto, se buscaron terapias alternativas de primera
30 línea para pacientes con DE excluidos de la toma oral de medicamentos contra la DE de manera directa. Adicionalmente, se buscaron terapias de segunda línea

aditivas, por ejemplo, para su uso en la terapia de combinación, para los pacientes con DE que respondieron de manera insuficiente a las terapias orales disponibles.

Alprostadil (nombre IUPAC: 7 - [(1R, 2R, 3R) -3-hidroxi-2 - [(E, 3S) -3-hidroxi-oct-1-enil] -5-oxociclopentil] ácido heptanoico), la variante sintética de las prostaglandinas vasoactivas naturales E1 (PGE1), ha sido fuertemente investigado y probado por su eficacia en el tratamiento de la disfunción eréctil. El método de la acción de las PGE1 tales como alprostadil es independiente de la vía óxido nítrico - GMPC, que es el objetivo de los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 utilizados para terapias orales. En su lugar, el alprostadil activa la adenilato ciclasa, que resulta en la acumulación de AMPc, con el efecto de una relajación del músculo liso corporal en el pene, lo que permite un aumento del flujo sanguíneo al pene facilitando que se genere una erección. Por lo tanto, el alprostadil se selecciona como una alternativa atractiva para la terapia eficaz para los pacientes con disfunción eréctil que no responden a los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5.

La patente US 5.919.474 describe una pastilla medicada que comprende, por ejemplo, 500 microgramos de PGE1 para su administración en la uretra del pene. La pastilla debe ser administrada en la uretra con un dispositivo, a una profundidad de por lo menos 3 a 7 cm en la uretra. El dispositivo comprende un dispositivo de inserción transuretral que tiene un mango de cierto tamaño para adaptarse a la uretra y que comprende la pastilla de PGE1. La inserción del tronco de un aplicador aproximadamente de 3 a 7 cm de la uretra antes de la deposición de la PGE1 y la liberación de una pastilla en la uretra produce eventos adversos tales como dolor en el 33% a 50% de los pacientes y sangrado en aproximadamente 4% de los pacientes.

En Leungwattanakij y otros (*Clínicas Urológicas de América del Norte*, 2001), Moisisidis y otros (*Opinión Actual en Urología*, 2016) y Costa & Potempa (*Drogas*, 2012), el alprostadil para la administración intrauretral y un método para la administración intrauretral de alprostadil han sido descritos. Una pastilla que

comprende 125, 250, 500 o 1.000 microgramos de alprostadil formulado en polietilenglicol está contenida en la punta de un aplicador con un vástago hueco de 3.2 cm de longitud. La punta es de 3 a 6 mm de longitud. Para la administración de la pastilla de alprostadil, el mango, o funda, está completamente insertado en la uretra distal inmediatamente después de la micción, y la pastilla se deposita. La pastilla de alprostadil luego disuelta en la orina permanece en la uretra. La inserción del mango en la uretra puede inducir dolor. Además la deposición de una pastilla dentro de la uretra puede causar molestias. Por otra parte, los pacientes experimentan dudas para insertar un aplicador en su pene y depositar una composición sólida dentro de la uretra.

De hecho, se reportó una tasa de abandono del 32% en los pacientes tratados con un aplicador que comprende PGE1 y una funda que se inserta en la uretra para la administración de la PGE1, debido a los efectos adversos del medicamento [*Saleh y otros, 2015*].

En EP1255552B, se divulga una composición de PGE1 semisólida para el tratamiento de la DE que comprende además un mejorador de la penetración en la piel seleccionado del grupo que consiste en un alcanato de alquilo-2-(amino disustituido-N N) y un alcanato de alcohol (amino disustituido-N N). La composición de PGE1 semisólida se administra en la fosa navicular del pene del paciente con DE. La composición de PGE1 semisólida se va a administrar utilizando un aplicador con una punta, cuya punta se va a aplicar a una distancia de 0.5 a 2 cm en la fosa navicular. En cuanto a la inserción de la funda más larga de 3 a 7 cm, tal como se indicó anteriormente, también la inserción de una funda de 0.5 a 2 cm de longitud lleva el riesgo de dolor y el miedo de aplicación para el paciente con DE. Insertar el aplicador a través del meato puede inducir dolor. Los pacientes experimentan dudas para insertar un aplicador en su pene y el interior de la fosa navicular.

Como alternativa a las composiciones de PGE1 semisólidas para aplicación invasiva en la uretra o en la fosa navicular a través de la deposición utilizando una funda que se inserta en el interior del pene a través del meato, se han desarrollado las composiciones de PGE1 para aplicación externa [Becher, 2004; Padma-Nathan y Yeager, 2006; Moncada y Cuzin, 2015; Moisidis y *otros.*, 2016; solicitud internacional WO2004022064A1].

Se ha descrito el alprostadil en una composición que comprende un mejorador de la permeación de la piel seleccionado de un grupo alquilo N, N-dimetilaminoacetato y un éster N, N-dimetilalcanol de un ácido alcanoico. La composición se administra por vía tópica en el meato del glande del pene. La composición se aplica por vía tópica al meato por medio de la liberación de gotitas de la composición de alprostadil por encima del meato. Las dosis tópicas de alprostadil fueron de 50, 100, 200 y 300 microgramos [Becher, 2004]. Alternativamente, las dosis de 100, 200 o 300 microgramos de alprostadil formulado como una composición tópica se administraron gota a gota sobre el meato del glande del pene utilizando un dispensador [Padma-Nathan y Yeager, 2006]. Una modesta mejora en la función eréctil se reportó en una población de hombres con disfunción eréctil de leve a severa. Aún otra formulación de alprostadil para la aplicación gota a gota se aplicó gota a gota al meato con la ayuda de un dispensador [Moisidis y *otros* 2016.; Moncada y Cuzin, 2015]. Las dosis de alprostadil fueron de 200 o 300 microgramos. La formulación de alprostadil comprendía el mejorador de la absorción dodecil-2-n, n-dimetilaminopropionato-HCl. La facilidad de uso de la administración de estas formulaciones de alprostadil se ve obstaculizada por la dificultad para el paciente con DE para dirigir las gotitas de la composición con precisión sobre el meato y el glande del pene. El desperdicio y la filtración de la composición alprostadil es una preocupación, ya que la composición fluida se puede dañar perder fácilmente.

WO2004022064A1 describe una composición para el tratamiento de la disfunción eréctil, que comprende alprostadil y el mejorador de la penetración dodecil 2- (N,

N-dimetilamino) -propionato de HCl. La composición ha de ser aplicada de una manera gota a gota a la fosa navicular mediante la aplicación de gotas de la formulación en el meato del glande. Una dosis de la composición comprende de 100 a 400 microgramos de alprostadil. La viscosidad de la composición fluida es de entre 5.000 a 20.000 mPa.s. De nuevo, la eficacia de la administración de la formulación de alprostadil se ve obstaculizada por la dificultad para el paciente con DE para dirigir las gotitas de la composición precisamente en el meato del glande. Además, los residuos de las composiciones y las filtraciones de la composición de alprostadil del pene es una preocupación, ya que la composición fluida se puede dañar perder fácilmente.

Como alternativa a la vía de administración con base en el suministro de una composición de PGE1 en el meato o en el meato del glande del pene mediante la aplicación de la composición de PGE1 de una manera gota a gota desde una cierta distancia por encima del glande del pene, la administración de la composición de PGE1 usando un aplicador para ser presionado sobre el meato se ha descrito en US20080287879A1. El aplicador comprende dos jeringas, con una primera jeringa que comprende alprostadil liofilizado y una segunda jeringa que comprende un gel portador que tiene un pH superior a 9. Antes del uso de la composición de alprostadil, que tiene que ser preparada mediante la mezcla vigorosa del alprostadil liofilizado y el gel durante 20 a 30 veces. Antes de su uso, un adaptador para el pene hecho de polietileno se coloca en un extremo de una jeringa, después de la mezcla. El adaptador encaja dentro del meato del glande del pene y se crea un sello entre el adaptador y el meato. Con esto, se impide el suministro de alprostadil en el pene. En un grupo de estudio con hombres que sufren de disfunción eréctil, el 40.4% tenían erecciones que eran suficiente para la penetración después de la administración de la composición de alprostadil. Aparte de los inconvenientes del aplicador de múltiples componentes, al no ser un dispositivo listo para usar cuando se desea una erección, es decir, se requiere de una mezcla y un ensamblaje, el adaptador está hecho de material rígido con el fin de proporcionar un sello con el meato. Al presionar el adaptador al meato con el fin de encajar el adaptador

dentro del meato puede inducir una sensación desagradable, por ejemplo, dolor. Además, el tamaño del adaptador obstaculiza una visión apropiada en el meato mientras se coloca el adaptador dentro del meato. Esto introduce el riesgo de una colocación incorrecta del adaptador, y, posteriormente, la deposición de la composición de alprostadil fuera del lugar a la cual está dirigida ya que no se forma ningún sello entre el adaptador y el meato.

Debido a que todas las composiciones de alprostadil y aplicadores actualmente conocidos para la administración de tales composiciones tienen sus inconvenientes, hay un fuerte deseo de un método mejorado de administración de una composición de PGE1. Todas las combinaciones antes mencionadas de vías de administración mediante la aplicación de varios aplicadores diferentes y distintas composiciones de PGE1 tienen sus inconvenientes relacionados con la poca eficacia de la terapia, o eventos adversos o molestias tras la aplicación de un dispositivo y de la composición, o dificultades en la aplicación de la composición de PGE1 en el lugar seleccionado, o combinaciones de los mismos. El método mejorado de administración deseado de una composición de PGE1, por tanto, debe proporcionar una manera fácil y conveniente para aplicar una composición de PGE1, dando como resultado un tratamiento eficaz de la disfunción eréctil con menos efectos secundarios.

RESUMEN DE LA INVENCION

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende prostaglandina vasoactiva y un vehículo farmacéuticamente aceptable, dicho vehículo comprende:

- a. lecitina;
- b. palmitato de isopropilo; y
- c. urea,

En donde dicho vehículo comprende además ya sea miristato de isopropilo o un poloxámero, preferiblemente Poloxámero 407, y

En donde el vehículo se formula como una crema con una viscosidad a 25°C de entre 25.000 a 200.000 mPa.s.

Un segundo aspecto de la presente invención se refiere a un método para preparar una composición farmacéutica de la invención, que comprende las etapas de:

a. proporcionar un vehículo farmacéuticamente aceptable en donde el vehículo se formula como una crema con una viscosidad a 25°C de entre 25.000 a 200.000 mPa.s, preferiblemente entre 40.000 a 150.000 mPa.s, más preferiblemente entre 50.000 a 100.000 mPa.s, dicho vehículo que comprende:

i. lecitina;

ii. palmitato de isopropilo; y

iii. urea,

Y dicho vehículo comprende además ya sea miristato de isopropilo o una poloxámero, preferiblemente Poloxámero 407;

b. proporcionar una prostaglandina vasoactiva, preferiblemente alprostadil, y un solvente;

c. disolver dicha prostaglandina en el solvente; y

d. mezclar la prostaglandina vasoactiva disuelta con dicho vehículo,

en donde el pH del vehículo es de entre 4.0 y 6.0, preferiblemente entre 4.5 y 5.5, y

la composición farmacéutica se refrigera entre aproximadamente 2°C a aproximadamente 8°C.

Un tercer aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica de la invención u obtenible mediante el método de la invención para uso en el tratamiento de la disfunción eréctil.

Un cuarto aspecto de la presente invención se refiere a un aplicador listo para usar que comprende una composición farmacéutica de la invención u obtenible mediante el método de la invención, en donde el aplicador comprende una punta flexible, preferiblemente una punta de silicona flexible, con un diámetro aproximado de entre 0.30 cm y 1.00 cm, preferiblemente entre 0.50 cm y 0.65 cm,

más preferiblemente entre 0.55 cm y 0.59 cm, y en donde el aplicador contiene entre 1 y 250 dosis unitarias de la prostaglandina vasoactiva, preferiblemente entre 2 y 150 dosis unitarias, más preferiblemente entre 3 y 100 dosis unitarias.

- 5 Una incorporación de la invención es la composición farmacéutica de la invención, en donde dicha composición farmacéutica se administra con el aplicador listo para usar de la invención.

Un quinto aspecto de la presente invención se refiere a un kit que comprende:

- 10 a. un aplicador listo para usar que comprende la composición farmacéutica de la invención u obtenible mediante el método de la invención;
- b. un recipiente para el almacenamiento del aplicador y para mantener la temperatura de la composición farmacéutica en el aplicador en o por debajo de una temperatura predeterminada durante un período de tiempo predeterminado;
- 15 y
- c. instrucciones relacionadas con el almacenamiento y el uso del aplicador y el uso de la composición farmacéutica.

- Un sexto aspecto de la presente invención es el uso de la composición farmacéutica de la invención u obtenible mediante el método de la invención para la fabricación
- 20 de un medicamento.

- Una incorporación de la invención es el uso de la composición farmacéutica de la invención u obtenible mediante el método de la invención para la fabricación de un medicamento, en donde el medicamento es para el tratamiento de la disfunción eréctil.

25

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Dibujos esquemáticos que muestran una sección transversal longitudinal de un pene humano flácido (10, 60). En (A), la uretra se indica con (11), la fosa navicular con (12), el meato del glande del pene con (13) y con (14) el borde del meato en la punta del glande del pene (1). En (B), la punta flexible (67) del aplicador (65) está colocada de manera suelta en el borde del meato (14) del glande (1) del pene flácido (10). La apertura distal de la punta flexible se coloca por encima del meato (13) del glande del pene (1), de tal manera que la composición farmacéutica contenida en el aplicador es administrable en la fosa navicular (12) y en el borde del meato.

DEFINICIONES

El término *vasoactivo* tiene su significado convencional y en la presente invención se refiere al efecto sobre los vasos sanguíneos que resulta en el aumento o la disminución de la presión arterial.

El término *crema* tiene su significado convencional y se refiere a una emulsión semisólida de aceite y agua.

El término *disfunción eréctil*, abreviado como DE, tiene su significado convencional y se refiere a la incapacidad persistente de lograr o mantener la erección del pene suficiente para una actividad sexual satisfactoria.

El término *borde del meato* tiene su significado convencional y se refiere a la parte externa del glande del pene, que se proyecta alrededor del meato del glande del pene.

El término *meato del glande del pene*, o *meato* en su abreviación, tiene su significado científico regular y en toda la memoria descriptiva se refiere al orificio externo de la uretra, es decir, la apertura de la fosa navicular.

- 5 El término *fosa navicular* tiene su significado científico regular y aquí se refiere a la parte de la uretra masculina situada en la parte del glande del pene. La fosa navicular está revestida por epitelio escamoso estratificado, no queratinizante.

- 10 El término *flácido* tiene su significado científico regular y aquí se refiere a un pene insuficientemente erecto para el desarrollo de la actividad sexual en los seres humanos.

- 15 El término *flexible* tiene su significado convencional y en la invención se refiere a la capacidad de un material para deformarse elásticamente cuando se pone suavemente en contacto con una parte del cuerpo humano y volver a su forma original cuando se libera del cuerpo.

- 20 El término *Carbomer*, o *Carbopol*, tiene su significado convencional y en la invención, *Carbomer* o *Carbopol* se refiere a polímeros reticulados de alto peso molecular de ácido acrílico. El carbomer preferido para su aplicación en la composición farmacéutica de la invención es, por ejemplo *Polímero Carbomer 980 NF*, que es un polímero de alto peso molecular de ácido acrílico que comprende enlaces cruzados con éteres de pentaeritritol, conocido en la técnica (véase la hoja de datos para el Polímero Carbopol 980 NF de 16 de enero de 2015, Lubrizol (BE)).

- 25 El término *listo para usar* tiene su significado convencional y se refiere aquí a la aplicabilidad de la composición farmacéutica de la invención y el aplicador que comprende la composición farmacéutica de la invención, sin la necesidad de ninguna medida de preparación antes de su uso.

- 30 El término *polaxámero*, o *poloxámero*, tiene su significado convencional y se refiere aquí a un copolímero de tres bloques no iónico que consiste en un bloque

hidrófobo central o cadena de polioxipropileno (poli (óxido de propileno))
flanqueado por dos bloques hidrófilos o cadenas de polioxietileno (poli (óxido de
etileno)), conocido en la técnica. Para los poloxámeros, las longitudes aproximadas
de los dos bloques de polietilenglicol son de entre 2 y 130 unidades de repetición,
5 mientras que la longitud aproximada del bloque de propilenglicol es de entre 15 y
67 unidades de repetición. Un poloxámero preferido para aplicación en la
composición farmacéutica de la invención es *Poloxámero 407* (Véase la hoja de
datos para el Poloxámero 407, el cual se vende bajo el nombre comercial *Kolliphor*
P 407 por BASF, fechada el 24 de abril de 2013). Para el Poloxámero 407, las
10 longitudes aproximadas de los dos bloques de polietilenglicol son de 101 unidades
de repetición, mientras que la longitud aproximada del bloque de propilenglicol es
de 56 unidades de repetición.

El término *Transcutol P* tiene su significado convencional y se refiere a un éter
15 monoetílico de dietilenglicol purificado con la fórmula química $C_2H_5O-CH_2-CH_2-O-$
 CH_2-CH_2-OH y un peso molecular de 134.17 g/mol, con nombre IUPAC 2- (2-
etoxietoxi) etanol (ver: hoja de manejo de Transcutol P, Gattefossé, Saint Priest,
Francia, fechada el 29 de junio de 2010; la hoja de datos técnicos de Transcutol P,
número de especificación 3260/4, fechada el 22 de septiembre de 2008,
20 Gattefossé, Saint Priest, Francia). El 2-(2-etoxietoxi) etanol también se
comercializa bajo el nombre comercial *Carbitol*.

El término *AMP-95* tiene su significado convencional y se refiere al 95% en peso de
producto de la solución 2-amino-2-metil-1-propanol que contiene 5% de agua
25 añadida (véase: la Hoja de Datos de ANGUS Chemie GmbH Technical de AMP-95,
Registro CAS No. 124-68-5, ANGUS Chemie GmbH, Ibbenbüren, Alemania).

El término *Lipopeg 39-S* tiene su significado convencional y se refiere a un
estearato de polietilenglicol en donde el polietilenglicol es polietilenglicol 40 (Ver:
30 Hoja de datos de seguridad, Ixom Operaciones Pty Ltd (división de Bronson y
Jacobs), Villawood, AU, fechada el 20 de octubre 2015 - Versión 3).

ABREVIACIONES

IFA, ingrediente farmacéutico activo; AMPc, monofosfato de adenosina cíclico;
 5 GMPc, monofosfato de guanosina cíclico; DE, disfunción eréctil; EDTA, ácido etilendiaminotetraacético; IUPAC, Unión Internacional de Química Pura y Aplicada; mPa.s, mili-Pascal-segundo; PEG, polietilenglicol; PGE1, prostaglandina E1; qs, cantidad suficiente; p/v, peso por volumen.

10 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

Un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende prostaglandina vasoactiva y un vehículo farmacéuticamente aceptable, dicho vehículo comprende:

- 15 a. lecitina;
 b. palmitato de isopropilo; y
 c. urea,

En donde dicho vehículo comprende además ya sea miristato de isopropilo o un poloxámero, preferiblemente Poloxámero 407, y en donde el vehículo se formula
 20 como una crema con una viscosidad a 25°C de entre 25.000 a 200.000 mPa.s.

De acuerdo con la invención, preferiblemente, la viscosidad de la crema que actúa como vehículo a 25°C está entre 40.000 mPa.s y 200.000 mPa.s, preferiblemente entre 40.000 mPa.s y 150.000 mPa.s, más preferiblemente, entre 50.000 mPa.s y
 25 100.000 mPa.s. Una incorporación de la invención es la composición farmacéutica de la invención, en donde la viscosidad de la crema que actúa como vehículo a 25°C es de entre 50.000 y 75.000 mPa.s, preferiblemente de aproximadamente 60.000 mPa.s. Una incorporación de la invención es la composición farmacéutica de la invención, en donde la viscosidad de la composición farmacéutica a 20.5°C es de
 30 entre 50.000 y 90.000 mPa.s, preferiblemente entre 60.000 mPa.s y 80.000 mPa.s, más preferiblemente de aproximadamente 70.000 mPa.s. Una incorporación de la

invención es la composición farmacéutica de la invención, en donde la viscosidad de la composición farmacéutica a 4°C es de entre 550.000 y 850.000 mPa.s, preferiblemente entre 600.000 mPa.s y 750.000 mPa.s, más preferiblemente de aproximadamente 675.000 mPa.s. De acuerdo con la invención, dichas viscosidades se determinan de acuerdo con los métodos estándar conocidos en la técnica, y, por ejemplo, esto se lleva a cabo en un viscosímetro rotacional (Fungilab; modelo Visco Basic Plus), equipado con una Unidad Heldal (utilizado para determinar la viscosidad de las sustancias que no fluyen).

La combinación de lecitina, palmitato de isopropilo y urea ya sea con miristato de isopropilo, o con un poloxámero, preferiblemente con Poloxámero 407, que comprende el vehículo farmacéuticamente aceptable en la composición farmacéutica de la invención, mejora la penetración eficiente y eficaz en la piel de los ingredientes farmacéuticos activos tales como una prostaglandina vasoactiva. Se ha demostrado, por ejemplo, un excelente desempeño de la absorción percutánea de una crema que comprende miristato de isopropilo, lecitina, palmitato de isopropilo y urea para esteroides [H. C. Polonini *y otros*, 2014].

Los inventores encontraron que combinar en la composición farmacéutica de la invención

1. La combinación de lecitina, palmitato de isopropilo y urea ya sea con miristato de isopropilo, o con un poloxámero, preferiblemente con Poloxámero 407, que facilita la penetración mejorada en la piel de la prostaglandina vasoactiva; y

2. La viscosidad seleccionada de la crema, es decir, el vehículo farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la invención,

Juntos, proporcionan una formulación que es óptima para la transferencia a través del epitelio de una prostaglandina vasoactiva a su lado de la acción en el interior del pene, es decir, los cuerpos cavernosos.

La combinación de lecitina, palmitato de isopropilo y urea, ya sea con el miristato de isopropilo, o con un poloxámero, preferiblemente Poloxámero 407, facilita la

absorción rápida de la prostaglandina vasoactiva en el lado de la aplicación, a los pocos minutos. La viscosidad de la crema permite la aplicación conveniente de una dosis en una dosis unitaria de la composición farmacéutica en la parte deseada del cuerpo humano, mientras que al mismo tiempo la viscosidad de la crema evita las fugas y de ese modo la salida de la zona de aplicación. Además, la viscosidad de la crema permite una rápida y conveniente lubricación de la zona de aplicación de la composición farmacéutica. Así, la composición farmacéutica de la invención se dosifica fácilmente, se mantiene en el sitio de aplicación durante un período de tiempo suficiente para permitir la absorción de la prostaglandina vasoactiva a través del epitelio en el lado de la aplicación, y la absorción de la prostaglandina vasoactiva a través de la capa del epitelio está convenientemente respaldada por medio de frotar la crema en el área de aplicación.

De esta manera, la composición farmacéutica de la invención es particularmente adecuada para ayudar con la migración de una prostaglandina vasoactiva desde su lado de la administración a su lado dentro del pene en donde ejerce su actividad, es decir, los cuerpos cavernosos, en el contexto de un sujeto masculino que padece de disfunción eréctil.

Una incorporación de la invención es una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde la prostaglandina vasoactiva se selecciona de prostaglandina natural E1, prostaglandina sintética, preferiblemente prostaglandina sintética E1, más preferiblemente alprostadil, un derivado funcional de cualquiera de estas prostaglandinas, o cualquier combinación de estas prostaglandinas y/o un derivado funcional de las mismas.

Las PGE1 sintéticas adecuadas para uso en el tratamiento de la DE son conocidas en la técnica. Por ejemplo, la PGE1 sintética *misoprostol* se describe por su aplicabilidad en un régimen de tratamiento de la DE. Una incorporación de la invención es una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde la prostaglandina vasoactiva es alprostadil. Otras prostaglandinas naturales y otros

equivalentes sintéticos son igualmente adecuados para su aplicación en la composición farmacéutica de la invención, si la administración de estos compuestos alternativos o aditivos a los pacientes con disfunción eréctil es beneficiosa para los pacientes con respecto al tratamiento de la disfunción eréctil.

5 Sin embargo, alprostadil es una PGE1 preferida para su aplicación en la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en relación con el perfil de seguridad conocido del alprostadil y su eficacia establecida cuando se administra por vía subcutánea a los pacientes, es decir, por medio de inyección intracavernosa.

10 Una incorporación de la invención es una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde la composición de la invención comprende entre 0.3 y 1.0% en peso de prostaglandina vasoactiva, preferiblemente aproximadamente 0.5% en peso. Preferiblemente, la prostaglandina vasoactiva es alprostadil. La

15 dosificación de la prostaglandina vasoactiva es de suma importancia cuando la composición farmacéutica de la invención se utiliza en el tratamiento de la DE. Según la invención, una erección debe establecerse rápido y en una medida suficiente para la actividad sexual deseada, después de la administración de la

composición farmacéutica. Los inventores ahora han encontrado, por ejemplo, que una dosis de la composición farmacéutica de la invención que comprende 200 microgramos de alprostadil fue eficiente y suficiente para inducir una erección satisfactoria en pacientes con DE. Una dosificación de la composición farmacéutica

20 de la invención debe estar disponible en una forma de dosificación que permita una administración fácil, rápida y confiable, de acuerdo con la invención. Por lo tanto, la cantidad de composición farmacéutica que comprende una dosis única, es decir, una dosis unitaria, debería ser suficiente para dispensar de manera conveniente y confiable la composición farmacéutica en el lugar de la aplicación.

25 En una incorporación de la invención, las cantidades de alprostadil a ser administrados de acuerdo con la invención son dosis de 20 microlitros, 40 microlitros y 60 microlitros, que comprenden 100 o 200 o 300 microgramos de alprostadil, respectivamente. En aún otra incorporación de la invención, una dosis

30

unitaria de 100 microgramos de alprostadil está comprendida en 20 microlitros de la composición farmacéutica. La composición farmacéutica de la invención que comprende 0.5% en peso de alprostadil permite la administración conveniente, rápido y confiable para el paciente con DE.

5

Un beneficio importante de la composición farmacéutica de la invención es el hecho de que la composición está lista para su uso de acuerdo con la invención. Antes de la aplicación de la composición farmacéutica de la invención, no se requiere la disolución de ningún constituyente, así como tampoco la mezcla de la
10 composición. Esto es altamente beneficioso para la aplicación de la composición farmacéutica de la invención, ya que contribuye fuertemente con la utilización fácil y rápida cuando se desea una erección por parte del paciente con disfunción erétil usando la composición farmacéutica de la invención. El momento de la actividad sexual para la cual se desea la erección no se retrasa por medio de ninguna medida
15 de procedimiento necesaria antes de que la composición farmacéutica de la invención sea administrada.

Como se ha dicho, los inventores ahora han encontrado que, en particular, los compuestos de lecitina, palmitato de isopropilo y urea, ya sea en combinación con
20 miristato de isopropilo, o en combinación con un poloxámero, preferiblemente combinado con Poloxámero 407, que mejoran la penetración de la prostaglandina vasoactiva, preferiblemente alprostadil, a través de la piel, de la composición farmacéutica de la invención, contribuyen con la facilidad y velocidad convenientes con las con disfunción erétil.

25

Una incorporación de la invención es la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde el vehículo farmacéuticamente aceptable que comprende la composición farmacéutica comprende entre 10% y 14% en peso de miristato de isopropilo, entre 2.5% y 3.5% en peso de lecitina, entre 2.5% y 3.5% en peso de
30 palmitato de isopropilo y entre 1.5% y 2.5% en peso de urea, preferiblemente de aproximadamente 11.86%, 3.13%, 3.13% y 1.90% en peso, respectivamente, y

entre 76.5% a 83.5% en peso de excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales en total.

5 Una incorporación de la invención es la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende entre 2.8% y 3.8% en peso de lecitina, entre 5.0% y 7.0% en peso palmitato de isopropilo, entre 0.5% y 2.0% en peso de un poloxámero, preferiblemente Poloxámero 407 y entre 1.5% y 2.5% en peso de urea, preferiblemente aproximadamente 3.3%, 6.0%, 1.0% y 2.0% en peso, respectivamente, y entre 10 84.7% a 90.2% en peso de excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales en total.

Una incorporación de la invención es la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde el pH de la composición está entre 4.0 y 6.0, 15 preferiblemente entre 4.5 y 5.5.

A pesar de lo que conocimiento general común y la técnica anterior puedan sugerir, el pH de entre 4.0 y 6.0 de la composición farmacéutica de la invención contribuye efectivamente con la eficacia de la prostaglandina vasoactiva con 20 respecto a la penetración en la piel, la falta de efectos secundarios y el tiempo para una erección suficiente para una actividad sexual. Los inventores encontraron sorprendentemente que un pH de 7 o mayor, por ejemplo, un pH de 9, no es esencial, con el fin de llegar a una eficacia de la terapia de más de 90% en pacientes con DE tratados con la composición farmacéutica de la invención. Por el contrario, 25 un pH de entre 4.5 y 6.0, por ejemplo, un pH de 5.3, ha demostrado ser beneficioso para llegar a una eficacia de la terapia de más de 90%, por ejemplo 94%. Para más detalles, ver el resultado de un ensayo clínico con la composición farmacéutica de la invención, descrito en el Ejemplo 3, a continuación. Esta alta eficacia de más del 90% no ha sido reportada para pacientes con DE tratados con cualquiera de las 30 formulaciones mencionadas anteriormente (Ver los resúmenes de referencias en "Antecedentes de la invención").

Por supuesto, las cremas que comprenden excipientes farmacéuticamente aceptables para emulsionar la crema y que comprenden excipientes farmacéuticamente aceptables para la conservación de la crema son conocidos en la técnica, como también lo es la aplicación de dicha crema como un vehículo farmacéuticamente aceptable. De hecho, muchas cremas aplicables como vehículo farmacéuticamente aceptable son aplicables para la composición farmacéutica de la invención. De acuerdo con la invención, cualquier crema que tenga una viscosidad a 25°C de entre 25.000 a 200.000 mPa.s, preferiblemente entre 40.000 a 150.000 mPa.s, más preferiblemente entre 50.000 a 100.000 mPa.s, y dicha crema que comprenda los compuestos que mejoren la penetración en la piel, miristato de isopropilo, lecitina, palmitato de isopropilo y urea, o dicha crema que comprenda compuestos que mejoren la penetración en la piel, Poloxámero 407, lecitina, palmitato de isopropilo y urea, es aplicable para la composición farmacéutica de la invención, en donde la crema preferiblemente comprende además excipientes farmacéuticamente aceptables para emulsionar la crema y comprende excipientes farmacéuticamente aceptables para la conservación de la crema.

Una incorporación de la invención es la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende:

- i. agua;
- ii. estearato de glicerilo;
- iii. ácido esteárico;
- iv. estearato de polietilenglicol 40;
- v. dióxido de poli (dimetilsiloxano)-silicio, preferiblemente simeticona;
- vi. alcohol cetílico;
- vii. alcohol estearílico;
- viii. sorbato de potasio;
- ix. ácido etilenodiaminotetraacético;
- x. ácido benzoico;
- xi. ácido sórbico; y

xii. hidroxitolueno butilado.

De acuerdo con la invención, el agua, estearato de glicerilo, ácido esteárico, estearato de polietilenglicol 40, dióxido de poli (dimetilsiloxano)-silicio, preferiblemente simeticona, alcohol cetílico y alcohol estearílico, juntos proporcionan una emulsificación eficiente de la crema y la prostaglandina vasoactiva.

Una incorporación de la invención es la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende polímero reticulado de alto peso molecular de ácido acrílico, preferiblemente Polímero Carbomer 980 NF.

De acuerdo con la invención, sorbato de potasio, ácido etilenodiaminotetraacético, ácido benzoico, ácido sórbico, e hidroxitolueno butilado, juntos proporcionan una conservación eficiente de la crema y la prostaglandina vasoactiva, siempre que la composición farmacéutica de la invención se mantenga a una temperatura de entre 2°C y 8°C.

Preferiblemente, el vehículo farmacéuticamente aceptable para la composición farmacéutica de la invención es una crema, preferiblemente crema *Pentravan* (Fagron), que consiste de:

11.86% en peso de miristato de isopropilo;

3.13% en peso de lecitina;

3.13% en peso de palmitato de isopropilo;

1.90% en peso de urea;

61.78% en peso de agua;

4.75% en peso de estearato de glicerilo;

4.75% en peso de ácido esteárico;

4.75% en peso de estearato de PEG 40;

1.90% en peso de simeticona;

- 0.95% en peso de alcohol cetílico;
 0.48% en peso de alcohol estearílico;
 0.19% en peso de sorbato de potasio;
 0.10% en peso de EDTA;
- 5 0.10% en peso ácido benzoico;
 0.10% en peso ácido sórbico;
 0.10% en peso de hidroxitolueno butilado;
 0.09% en peso de Polímero Carbomer 980 NF,
- 10 Que comprende por lo tanto compuestos que mejoran la penetración en la piel de una prostaglandina vasoactiva de acuerdo con la invención. Dicha crema Pentravan de acuerdo con la invención tiene una viscosidad de entre 40.000 mPa.s y 150.000 mPa.s.
- 15 Una incorporación alternativa de la invención es la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en el que el vehículo farmacéuticamente aceptable es *Cream-II* (Fagron) y en donde Cream-II comprende:
- 20 Alcohol cetílico 1.75% en peso;
 Alcohol estearílico 0.8% en peso;
 Monoestearato de glicerilo 5.0% en peso;
 Emulsión de simeticona 30% USP (DC-7-9245 30%) 2.0% en peso;
 Estearina (ácido esteárico triple prensado) 4.0% en peso;
 Ácido sórbico 0.2% en peso;
- 25 Ácido benzoico 0.1% en peso;
 Palmitato de isopropilo 6.0% en peso;
 BHT (hidroxitolueno butilado) 0.1% en peso;
 Lecitina de soya granulada 3.3% en peso;
 Alfa tocoferol 0.1% en peso;
- 30 Urea 2.0% en peso;
 Sorbato de potasio 0.2% en peso;

Estearato de PEG-40 (Lipopeg 39-S) 2.0% en peso;

Goma xantana 0.15% en peso;

Etoxidiglicol 2.5% en peso;

EDTA-Na₂ 0.1% en peso;

5 Agua purificada 62.2% en peso;

Aminometilpropanol (AMP-95) 50% de solución de 2.5% en peso;

Poloxámero 407 20% (p/v) de solución acuosa 5.0% en peso; y

Ácido cítrico 20% (p/v) solución qs pH 5.5 a 6.0,

10 Comprendiendo, por lo tanto, compuestos que aumentan la penetración en la piel de una prostaglandina vasoactiva de acuerdo con la invención.

Dicha crema de acuerdo con la invención tiene una viscosidad de entre 40.000 mPa.s y 200.000 mPa.s.

15 Preferiblemente, el pH de dicha crema que actúa como vehículo está entre aproximadamente 4.5 y 6.0 de acuerdo con la invención, aunque un pH de más de 6.0 puede ser igualmente adecuado, por llegar a eficacias del tratamiento de más de 90%, por ejemplo 94%, cuando los pacientes con DE son tratados con la

20 composición farmacéutica de la invención. En una incorporación de la invención, la composición farmacéutica de la invención comprende una crema, en donde la crema es una de las dos cremas anteriormente mencionadas que tienen un pH de entre 4.5 y 5.5 y que tienen una viscosidad de entre 40.000 mPa.s y 150.000 mPa.s

25 Un segundo aspecto de la invención se refiere a un método para preparar la composición farmacéutica de acuerdo con la invención, que comprende las etapas de:

a. proporcionar un vehículo farmacéuticamente aceptable en donde el vehículo se formula como una crema con una viscosidad a 25°C de entre 25.000 a 200.000

30 mPa.s, preferiblemente entre 40.000 a 150.000 mPa.s, más preferiblemente entre 50.000 a 100.000 mPa.s, dicho vehículo que comprende:

- i. lecitina;
- ii. palmitato de isopropilo; y
- iii. urea,

Y dicho vehículo comprende además ya sea miristato de isopropilo o una poloxámero, preferiblemente Poloxámero 407;

b. proporcionar una prostaglandina vasoactiva, preferiblemente alprostadil, y un solvente;

c. disolver dicha prostaglandina en el solvente; y

d. mezclar la prostaglandina vasoactiva disuelta con dicho vehículo,

en donde el pH del vehículo es de entre 4.0 y 6.0, preferiblemente entre 4.5 y 5.5, y la composición farmacéutica se refrigera entre aproximadamente 2°C a aproximadamente 8°C.

Una incorporación de la invención es el método para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde en la etapa b. el solvente es 2-(2-etoxietoxi) etanol, preferiblemente el solvente es Transcutol P.

Una incorporación de la invención es el método para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde en la etapa c. la prostaglandina vasoactiva se disuelve a una concentración final de entre 1% y 10% en peso, preferiblemente de aproximadamente 2.5 % en peso en el solvente.

Una incorporación de la invención es el método para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde en la etapa c. la prostaglandina vasoactiva se disuelve a una concentración final de entre 1% y 10% en peso, preferiblemente de aproximadamente 2.5% en peso en el solvente, y en donde la prostaglandina vasoactiva es alprostadil y el solvente es Transcutol P.

Una incorporación de la invención es el método para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde en la etapa d. la prostaglandina vasoactiva disuelto se mezcla con el vehículo hasta una relación

final de entre 1% a 30% en peso, preferiblemente de aproximadamente 20% en peso.

Una incorporación de la invención es el método para preparar una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, en donde en la etapa c. el alprostadil se disuelve a una concentración final de aproximadamente 2.5% en peso en Transcutol P, y en donde en la etapa d. el alprostadil disuelto se mezcla con el vehículo hasta una relación final de aproximadamente 20% en peso, de tal manera que la concentración de alprostadil en la composición farmacéutica es de aproximadamente 0.5% en peso.

La composición farmacéutica proporcionada por el método de la invención está lista para usar, de acuerdo con la invención. Es decir, la composición farmacéutica está lista para su uso en un régimen de tratamiento para un paciente con DE, sin que se requiera de ningún tipo de preparativos adicionales. Los inventores encontraron que la selección de la crema con la viscosidad indicada y que tenga el pH indicado y que comprenda los compuestos que mejoran la penetración en la piel del ingrediente farmacéuticamente activo de acuerdo con el método de la invención, proporciona una composición farmacéutica muy estable de la invención, cuando se mantiene a entre aproximadamente 2°C a aproximadamente 8°C.

Preferiblemente, la viscosidad de la crema que actúa como vehículo es de entre aproximadamente 50.000 mPa.s y 70.000 mPa.s, más preferiblemente, de aproximadamente 60.000 a 65.000 mPa.s en el método de la invención. Preferiblemente, el pH de la crema que actúa como vehículo es de aproximadamente 5.0, por ejemplo aproximadamente 5.3. Preferiblemente, la crema que actúa como vehículo es Pentravan (Fagron, Países Bajos; vehículo farmacéuticamente aceptable I, véanse los Ejemplos, a continuación) o la crema que actúa como vehículo Cream-II (Fagron), como se describe anteriormente y que comprende los compuestos indicados que mejoran la penetración en la piel según la invención, de un ingrediente farmacéutico activo, es decir prostaglandina

vasoactiva, de acuerdo con la invención. Preferiblemente, la prostaglandina vasoactiva es alprostadil. Por supuesto, como se dijo anteriormente, de acuerdo con la invención otras cremas que actúan como vehículo que comprende los compuestos mejoradores de la penetración en la piel de una prostaglandina vasoactiva de acuerdo con la invención y que tienen una viscosidad en el intervalo de 25.000 mPa.s y 200.000 mPa.s, preferiblemente de 40.000 mPa.s y 150.000 mPa.s, son igualmente adecuadas para uso en el método de la invención.

Un tercer aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica de la invención o proporcionada mediante el método de acuerdo con la invención u obtenible mediante el método de acuerdo con la invención para uso en el tratamiento de la disfunción eréctil.

Sorprendentemente, los inventores encontraron que el tratamiento de los pacientes con disfunción eréctil con la composición farmacéutica de acuerdo con la invención dio como resultado una alta eficacia sin precedentes de la terapia. Es decir, de un grupo de 64 pacientes con DE, sesenta pacientes (94%) presentaron una respuesta clínica eficiente y 60 pacientes (94%) estaban satisfechos con el resultado de la aplicación de la composición farmacéutica de la invención. Ver también los Ejemplos 1 a 3 a continuación.

Las terapias actuales que comprenden una composición farmacéutica que comprende una PGE1 vasoactiva tales como alprostadil, todas tienen sus inconvenientes con respecto a los efectos secundarios, la eficacia de la terapia y la facilidad del uso. Por ejemplo, los comprimidos sólidos y difíciles de ser liberados de un vástago de 3 a 7 en longitud que primero tiene que ser insertados en la uretra del pene, inducir dolor y pueden causar eventos hemorrágicos. Por otro lado, se requiere la micción antes de que el comprimido se coloque en la uretra. Estos aspectos no sólo inducen inconvenientes debido a los efectos secundarios, sino que también interfieren con los aspectos sociales antes y durante la actividad sexual. Como un ejemplo diferente, las composiciones farmacéuticas que

comprenden una PGE1 vasoactiva tales como alprostadil, que tienen que ser administradas mediante la provisión de gotas de la composición en o dentro del meato del glande del pene, vienen con el inconveniente de la necesidad de dirigir con precisión las gotas en el lugar deseado. Además, aparte de tasas relativamente

5 altas de efectos secundarios observados, la eficiencia y la eficacia de los diferentes tratamientos actuales es mediocre en el mejor de los casos.

Ahora, los inventores no sólo han encontrado una composición farmacéutica que comprende una PGE1 vasoactiva tal como alprostadil de acuerdo con la invención,

10 que proporciona la alta eficacia de la terapia, tal como se mencionó antes. Adicionalmente, los inventores también combinaron el tratamiento potente contra la DE con una vía de administración que es extremadamente conveniente para el paciente y facilita de manera eficiente la aplicación de la composición farmacéutica en el sitio deseado, es decir, el borde del meato del glande del pene y el fosa

15 navicular.

Una incorporación de la invención es una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de la disfunción eréctil de acuerdo con la invención, en donde para dicho uso la composición se administra en el borde del meato del glande del pene y

20 en la fosa navicular. De acuerdo con la invención, parte de la composición farmacéutica se deposita en el borde del meato, en la piel del glande del pene, y además parte de la composición farmacéutica se deposita en la fosa navicular después de la administración de la composición farmacéutica para uso en el tratamiento de la disfunción eréctil de acuerdo con la invención.

25 Una incorporación de la invención es el uso de la composición farmacéutica de la invención u obtenible mediante el método de la invención para la fabricación de un medicamento.

30 Una incorporación de la invención es el uso de la composición farmacéutica de la invención u obtenible mediante el método de la invención para la fabricación de un

medicamento, en donde el medicamento es para el tratamiento de la disfunción eréctil.

5 Una incorporación de la invención es el uso de la composición farmacéutica de la invención u obtenible mediante el método de la invención para la fabricación de un medicamento, en donde el medicamento se administra en el borde del meato del glande del pene y en la fosa navicular.

10 Una incorporación de la invención es el uso de la composición farmacéutica de la invención u obtenible mediante el método de la invención para la fabricación de un medicamento, en donde el medicamento es para el tratamiento de la disfunción eréctil, y en donde el medicamento se administra en el borde del meato del glande del pene y en la fosa navicular.

15 La viscosidad de la crema que actúa como vehículo en la composición farmacéutica de la invención se selecciona de manera que cuando una dosis de la composición se administra en el borde del meato del glande del pene y en la fosa navicular del pene, la composición en el borde se adhiere a la piel del glande y sustancialmente se mantiene en el sitio de administración sin derramar la composición, mientras
20 que la composición introducida en la fosa navicular también se mantiene dentro de esta cavidad por un período de tiempo suficiente que permite la absorción de la PGE1 través de la piel. Por otra parte, mientras que se administra la composición farmacéutica de la invención, la viscosidad es tal que la composición entra de manera fácil y cómoda en la fosa navicular a través del meato, sin necesidad de
25 poner fuerza dolorosa sobre el meato y el glande del pene.

30 Una incorporación de la invención es la composición farmacéutica de la invención para uso en el tratamiento de la disfunción eréctil, en donde la parte de la composición farmacéutica que se administra en el borde del meato del glande del pene se frota en el glande del pene a los pocos minutos después de la administración de la composición farmacéutica, por ejemplo, durante entre 1 a 5

minutos, preferiblemente se frota en la piel del glande del pene durante entre 10 a 30 segundos, preferiblemente durante aproximadamente 15 segundos.

5 Una incorporación de la invención es la composición farmacéutica de la invención para uso en el tratamiento de la disfunción eréctil, en donde la composición está lista para usar y en donde la composición ejerce su actividad inductora de erección dentro de varios minutos, es decir, dentro de 5 a 30 minutos, preferiblemente dentro de 5 a 15 minutos después de la administración de la composición, más preferiblemente dentro de inclusive un período de tiempo más corto, de acuerdo
10 con la invención.

Los pacientes con disfunción eréctil que respondieron al tener una erección después de la aplicación de la composición farmacéutica de la invención reportaron que la erección se prolongó durante 5 y 80 minutos, en el 84.4% de los
15 casos. Una incorporación de la invención es la composición farmacéutica de la invención para uso en el tratamiento de la disfunción eréctil, en donde la erección tiene una duración de por lo menos 5 minutos, preferiblemente durante por lo menos 10 minutos, más preferiblemente durante por lo menos 20 minutos, más preferiblemente de entre aproximadamente 25 minutos a 1.5 horas.
20 Preferiblemente, la erección se prolonga durante entre 10 minutos y 80 minutos, más preferiblemente entre 10 y 30 minutos, para permitir llevar a cabo una actividad sexual satisfactoria.

De manera importante, los inventores sorprendentemente encontraron que
25 después de la aplicación de la composición farmacéutica de la invención, los pacientes con DE a los cuales se les administró la composición farmacéutica tuvieron una erección sin la necesidad de ningún estímulo adicional (véanse los Ejemplos, a continuación). Una incorporación de la invención es la composición farmacéutica de la invención para uso en el tratamiento de la disfunción eréctil, en
30 donde después de la administración de dicha composición a un paciente con DE se establece la erección sin estímulo, tal como cualquier estímulo sexual visual o físico

conocido en la técnica. Este aspecto contribuye a la facilidad y comodidad para los pacientes con DE a los cuales se les administra la composición farmacéutica de la invención, ya que la eficacia y la eficiencia de la composición farmacéutica de la invención se establecen de manera autónoma después de la administración de la composición. El efecto de la composición farmacéutica de la invención no depende de ninguna intervención requerida por parte del el paciente con DE. Esto hace que la composición farmacéutica de la invención sea una herramienta sorprendentemente fácil y confiable y conveniente en la solución del problema médico del paciente con DE.

Un cuarto aspecto de la presente invención se refiere a un aplicador listo para usar que comprende una composición farmacéutica de la invención o proporcionado mediante el método de acuerdo con la invención u obtenible mediante el método de acuerdo con la invención, en donde el aplicador comprende una punta flexible, preferiblemente una punta de silicona flexible, con un diámetro aproximado de entre 0.30 cm y 1.00 cm, preferiblemente entre 0.50 cm y 0.65 cm, más preferiblemente entre 0.55 cm y 0.59 cm, y en donde el aplicador contiene entre 1 y 250 dosis unitarias de la prostaglandina vasoactiva, preferiblemente entre 2 y 150 dosis unitarias, más preferiblemente entre 3 y 100 dosis unitarias.

Como se ha dicho, la composición farmacéutica de la invención es lista para usar con respecto a la administración de la composición a un paciente con DE que tiene el deseo de tener una erección para el beneficio de la actividad sexual. Por lo tanto, la composición farmacéutica de la invención se proporciona en un aplicador que en sí mismo también está listo para usar. Por ejemplo, el aplicador listo para usar es un aplicador de bomba *Airless Applicator* (Emphasys, BR), que tiene una punta de silicio suave con un diámetro de 0.57 cm +/- 0.02 cm. Cuando el paciente con DE necesita de una erección, el aplicador listo para usar que comprende la composición farmacéutica lista para usar de la invención, está a su disposición para su uso inmediato, de acuerdo con la invención.

Los aplicadores comprenden 1 o varias dosis unitarias de la composición farmacéutica de la invención, preferiblemente 1 a 3 dosis unitarias, o más de 3 dosis unitarias. Una incorporación de la invención es un aplicador listo para usar que comprende la composición farmacéutica de la invención, en donde el aplicador comprende 1 a 3 dosis unitarias de dicha composición, o un múltiplo de 2 o 3 dosis unitarias, preferiblemente alrededor de 100 dosis unitarias. Preferiblemente, una dosis unitaria de la prostaglandina vasoactiva, preferiblemente alprostadil, en la composición farmacéutica de la invención está comprendida entre 0.010 a 0.040 gramos de la composición, más preferiblemente en aproximadamente 0.020 gramos. Preferiblemente, una dosis unitaria de la prostaglandina vasoactiva en la composición farmacéutica de la invención, preferiblemente alprostadil, es de entre 50 y 500 microgramos, más preferiblemente, 100 o 200 o 300 microgramos, más preferiblemente, de aproximadamente 100 microgramos. Una forma de incorporación preferida de la invención es el aplicador listo para usar que comprende la composición farmacéutica de la invención, en donde la prostaglandina vasoactiva es alprostadil, y en donde el aplicador comprende aproximadamente 250 dosis unitarias de aproximadamente 100 microgramos de alprostadil, en donde cada dosis unitaria está comprendida en aproximadamente 0.020 gramos de la composición, de acuerdo con la invención.

El aplicador listo para usar de acuerdo con la invención, que comprende la composición farmacéutica de la invención es un aplicador de un solo uso, preferiblemente un aplicador de múltiples usos. El aplicador de un solo uso de la invención contiene preferiblemente entre 1 a 5 dosis unitarias de la prostaglandina vasoactiva, preferiblemente alprostadil, preferiblemente entre 1 a 3 dosis unitarias. El aplicador de uso múltiple de la invención contiene preferiblemente entre 30 a 250 dosis unitarias preferiblemente cada una de aproximadamente 0.020 gramos, que comprenden preferiblemente aproximadamente 100 microgramos de alprostadil. De acuerdo con la invención, la composición farmacéutica que queda en el aplicador listo para usar de múltiples usos, después

de la utilización del aplicador, se almacena de nuevo refrigerada, preferiblemente entre 2°C y 8°C.

5 Una incorporación de la invención es la composición farmacéutica para uso en el tratamiento de la disfunción eréctil de acuerdo con la invención, en donde dicha composición farmacéutica se administra con el aplicador listo para usar de la invención.

10 Una incorporación de la invención es un aplicador listo para usar que comprende la composición farmacéutica de acuerdo con la invención para uso en el tratamiento de la disfunción eréctil de acuerdo con la invención, en donde dicho aplicador está adaptado para ser colocado en el borde y por encima de la meato del glande del pene y en donde la administración de dicha composición se hace en el borde del meato y en la fosa navicular.

15 Una incorporación de la invención es el uso de la composición farmacéutica de la invención u obtenible mediante el método de la invención para la fabricación de un medicamento, en donde el medicamento se administra con el aplicador listo para usar de la invención.

20 El aplicador listo para usar que comprende la composición farmacéutica de la invención proporciona numerosos beneficios en relación con los aplicadores actuales que comprenden composiciones farmacéuticas actuales que comprenden una prostaglandina vasoactiva. La punta suave y flexible, por ejemplo una punta de silicio, permite la adaptación conveniente y sin dolor del aplicador al borde del meato. La dimensión de la punta flexible, es decir, el hecho de que la punta tenga un diámetro de entre 0.30 cm y 1.00 cm, preferiblemente de aproximadamente 0.57 cm, es tal que la punta se coloca fácilmente en el borde del meato con lo que la apertura de la punta se coloca simultáneamente por encima el meato. De esta
25
30 manera, la dispensación de la composición farmacéutica de la invención con el

aplicador permite la administración precisa y eficaz de la composición en parte en el borde del meato y en parte dentro de la fosa navicular.

5 Una incorporación de la invención es la composición farmacéutica para uso en el tratamiento de la disfunción eréctil de acuerdo con la invención, en donde dicha composición farmacéutica se administra con el aplicador listo para usar de la invención y en donde la dosis administrada de la prostaglandina vasoactiva es entre 50 a 500 microgramos, preferiblemente entre 100 y 300 microgramos, más preferiblemente aproximadamente 100 microgramos o aproximadamente 200
10 microgramos o aproximadamente 300 microgramos, en donde la prostaglandina vasoactiva es preferiblemente alprostadil.

Un quinto aspecto de la presente invención se refiere a un kit que comprende:

- 15 a. un aplicador listo para usar que comprende la composición farmacéutica de la invención;
- b. un recipiente para el almacenamiento del aplicador y para mantener la temperatura de la composición farmacéutica en el aplicador en o por debajo de una temperatura predeterminada durante un período de tiempo predeterminado; y
- 20 c. instrucciones relacionadas con el almacenamiento y el uso del aplicador y el uso de la composición farmacéutica.

Una incorporación de la invención es un kit de la invención, en donde el recipiente comprende uno o más de los materiales seleccionados de filamento de poliamida, acetato de etilenvinilo, poliestireno, o cualquier combinación de los mismos, y en
25 donde la temperatura predeterminada se establece entre 2°C a 15°C, preferiblemente entre 2°C a 12°C, más preferiblemente a aproximadamente 8°C, y en donde el período de tiempo predeterminado se establece entre 1 hora a 12

horas, preferiblemente entre 3 horas a 8 horas, más preferiblemente a aproximadamente 4 horas, de acuerdo con la invención.

5 Un aspecto adicional de la invención se refiere a un método de tratamiento de la disfunción eréctil, en donde la composición farmacéutica de la invención se administra a un paciente en necesidad del mismo.

10 Un aspecto de la invención es el uso de la composición farmacéutica de la invención para el tratamiento de la disfunción eréctil.

Un aspecto de la invención es un método de tratamiento de un paciente que sufre de disfunción eréctil, que comprende administrar la composición farmacéutica de la invención al paciente.

15 Un aspecto de la invención es la administración de la composición farmacéutica de la invención para el tratamiento de la disfunción eréctil.

20 Un aspecto de la invención es la composición farmacéutica de la invención para el tratamiento de la disfunción eréctil.

La presente invención será ilustrada adicionalmente a través de los siguientes Ejemplos no limitativos.

25 EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Preparación de un vehículo farmacéuticamente aceptable

30 Lotes de un vehículo farmacéuticamente aceptable I, denominados como "Lote A" y "Lote B", se prepararon mediante la mezcla de excipientes farmacéuticamente

aceptables seleccionados de excipientes que promueven la penetración en la piel de los IFA, excipientes que ayudan en la emulsificación del vehículo, excipientes para la conservación del vehículo. Los excipientes que promueven la penetración en la piel de los IFA son juntos también denominados como sistema de mejora de penetración en la piel. El vehículo farmacéuticamente aceptable I es una crema y está disponible comercialmente bajo el nombre comercial *Pentravan* (Fagron).

Para el Lotes A y el Lote B, los excipientes que promueven la penetración en la piel de los IFA fueron miristato de isopropilo, lecitina, palmitato de isopropilo y urea; los excipientes que ayudan en la emulsificación del vehículo fueron agua, estearato de glicerilo, ácido esteárico, estearato de PEG 40, el dióxido de poli (dimetilsiloxano)-silicio simeticona, alcohol cetílico, alcohol estearílico, el polímero reticulado de alto peso molecular de ácido acrílico Polímero Carbomer 980 NF; y los excipientes para la conservación del vehículo fueron sorbato de potasio, EDTA, ácido benzoico, ácido sórbico, hidroxitolueno butilado. Las siguientes cantidades de excipientes farmacéuticamente aceptables se mezclaron para el Lote A y Lote B:

11.86% en peso de miristato de isopropilo;

3.13% en peso de lecitina;

3.13% en peso de palmitato de isopropilo;

1.90% en peso de urea;

61.78% en peso de agua;

4.75% en peso de estearato de glicerilo;

4.75% en peso de ácido esteárico;

4.75% en peso de estearato de PEG 40;

1.90% en peso de simeticona;

0.95% en peso de alcohol cetílico;

0.48% en peso de alcohol estearílico;

0.19% en peso de sorbato de potasio;

0.10% en peso de EDTA;

0.10% en peso ácido benzoico;

0.10% en peso ácido sórbico;
0.10% en peso de hidroxitolueno butilado;
0.09% en peso de Polímero Carbomer 980 NF.

- 5 El vehículo farmacéuticamente aceptable I es una crema viscosa media que tiene una densidad de entre 0.97 y 1.00 g/ml. La viscosidad es de entre 40.000 a 150.000 mPa.s. El pH es de entre 4.5 y 5.5.

- Para el Lote A, la densidad era de 0.98 g/ml. Viscosidad a 25°C era de 61.348 mPa.s.
10 El pH fue de 5.3. Los valores para el Lote B fueron similares.

- El vehículo farmacéuticamente aceptable I tal como se describe fue diseñado especialmente para permitir que la prostaglandina en la composición farmacéutica que comprende prostaglandina vasoactiva y un vehículo farmacéuticamente
15 aceptable de acuerdo con la invención, alcanzara el receptor de acción principal en el cuerpo cavernoso del pene. Con respecto a la eficiencia y la eficacia de la crema, los excipientes que promueven la penetración en la piel fueron esenciales en el vehículo farmacéuticamente aceptable I.

- 20 Una combinación alternativa de excipientes que promueven la penetración en la piel en el vehículo farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la invención comprende lecitina, palmitato de isopropilo, urea y un poloxámero, preferiblemente Poloxámero 407, en donde el miristato de isopropilo se omite en el vehículo.

- 25 Los excipientes alternativos que ayudan en la emulsificación del vehículo en el vehículo farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la invención comprenden un espesante tal como goma xantana, que es más estable que el espesante Polímero Carbomer 980 NF del vehículo farmacéuticamente aceptable I de acuerdo
30 con la invención, para una mejora adicional de la estabilidad de la crema. La goma

xantana es un polisacárido secretada por la bacteria *Xanthomonas campestris*, conocida en la técnica.

Los excipientes alternativos que ayudan en la emulsificación del vehículo en el
 5 vehículo farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la invención comprenden el antioxidante alfa tocoferol en el sistema conservante de la crema.

El vehículo farmacéuticamente aceptable I ha demostrado ayudar de manera
 10 eficiente en la absorción percutánea de, por ejemplo, hormonas, mostrando el desempeño benéfico de permeación de la crema que es vehículo transdérmico [Polonini y otros. (2014)].

Un segundo vehículo farmacéuticamente aceptable II se preparó de manera similar, y un Lote C consistió de:

15 Alcohol cetílico 1.75% en peso;
 Alcohol estearílico 0.8% en peso;
 Monoestearato de glicerilo 5.0% en peso;
 Emulsión de simeticona 30% USP (DC-7-9245 30%) 2.0% en peso;
 20 Estearina (ácido esteárico triple prensado) 4.0% en peso;
 Ácido sórbico 0.2% en peso;
 Ácido benzoico 0.1% en peso;
 Palmitato de isopropilo 6.0% en peso;
 BHT (hidroxitolueno butilado) 0.1% en peso;
 25 Lecitina de soya granulada 3.3% en peso;
 Alfa tocoferol 0.1% en peso;
 Urea 2.0% en peso;
 Sorbato de potasio 0.2% en peso;
 Estearato de PEG-40 (Lipopeg 39-S) 2.0% en peso;
 30 Goma xantana 0.15% en peso;
 Etoxidiglicol 2.5% en peso;

EDTA-Na₂ 0.1% en peso;

Agua purificada 62.2% en peso;

Aminometilpropanol (AMP-95) 50% de solución de 2.5% en peso;

Poloxámero 407 20% (p/v) de solución acuosa 5.0% en peso; y

5 Ácido cítrico 20% (p/v) solución qs pH 5.5 a 6.0.

Los excipientes que promueven la penetración de un IFA a través de la piel, comprendidos en el vehículo farmacéuticamente aceptable II, consisten de palmitato de isopropilo (mejorador de la penetración), lecitina de soya (mejorador de la penetración), etoxidiglicol (mejorador de la penetración), urea (mejorador de la penetración) y Poloxámero 407 (mejorador de la penetración del surfactante).

10

Los lotes del vehículo farmacéuticamente aceptable fueron probados para determinar su carga microbiana. Se determinó el recuento microbiano aeróbico total (TAMC), así como la levadura total y el recuento de moho (TYMC), la carga de *Pseudomonas aeruginosa* y la carga de *Staphylococcus aureus*. El TAMC debe ser igual o inferior a 1.000 UFC/g, la TYMC debe ser igual o inferior a 100 UFC/g.

15

Por ejemplo, para el Lote A del vehículo farmacéuticamente aceptable I, la carga microbiana fue probada y se encontraba dentro de las especificaciones mencionadas con anterioridad.

20

EJEMPLO 2

Preparación de una composición farmacéutica que comprende prostaglandina vasoactiva y un vehículo farmacéuticamente aceptable

25

La composición farmacéutica que comprende prostaglandina vasoactiva y un vehículo farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la invención se preparó mediante la mezcla de alprostadil disuelto en Transcutol P con el Lote A del vehículo farmacéuticamente aceptable I (ver arriba). El alprostadil fue adquirido de Shanghai Bioman Pharma Limited (China).

30

El alprostadil es la forma sintética de la prostaglandina natural E1. La fórmula molecular es $C_{20}H_{34}O_5$ y el nombre IUPAC es 7 - [(1R, 2R, 3R) -3-hidroxi-2 - [(3S) -3-hidroxi-oct-1-en-1-il] -5-oxociclopentil] ácido heptanoico ácido o 7 - [(1R, 2R, 3R) -3-hidroxi-2 - [(E, 3S) -3-hidroxi-oct-1-enil] -5-oxociclopentil] ácido heptanoico.

Diez mg de alprostadil fueron solubilizados en el solvente etanol 2- (2-etoxietoxi) Transcutol P; Transcutol P se añadió al alprostadil hasta una solución final de 400 mg en peso. Se añadieron los 400 mg de alprostadil completamente solubilizado en Transcutol P (que comprenden 10 mg de alprostadil) a 1.600 mg del Lote A del vehículo farmacéuticamente aceptable I, y la crema fue completamente homogeneizada. La formulación farmacéutica se mantuvo refrigerada entre 2°C y 8°C. Concentración de alprostadil: 100 microgramos por 20 mg de la formulación farmacéutica. La viscosidad de la composición farmacéutica fue similar a la viscosidad de la crema.

El aplicador de bomba *Airless Applicator* (Emphasys, BR) se llenó con la formulación farmacéutica. Los aplicadores comprendían una punta de silicona flexible con un diámetro exterior de 5.70 mm +/- 0.20 mm y una salida de la punta con un diámetro de 0.70 mm +/- 0.05 mm. Ver la Figura 1B. Una bomba con el aplicador dispensó 20 mg de la formulación farmacéutica, que comprendía 100 microgramos de alprostadil. Un aplicador tenía una capacidad de 5 gramos, con dimensiones de 126 mm por 17 mm.

Los aplicadores fueron empacados individualmente en un recipiente térmico con dimensiones de 17 cm por 4 cm por 4 cm. El recipiente era un conjunto de empaque térmico enmarcado en acetato de etilenvinilo, recubierto en el material de filamento de poliamida denominado helanca, con un doble cuna en la espuma de poliestireno extruido de celda cerrada *Styrofoam*. El recipiente térmico mantuvo el aplicador lleno a una temperatura de o por debajo de 8°C durante por lo menos 4 horas (el recipiente térmico fue colocado a temperatura ambiente).

El recipiente térmico que comprende un aplicador lleno de la formulación farmacéutica fue suministrado con instrucciones sobre el almacenamiento y uso del aplicador y la composición farmacéutica de la invención, de acuerdo con la invención.

Alternativamente, similar a la formulación farmacéutica descrita anteriormente, se añadieron los 400 mg de alprostadil completamente solubilizado en solvente (que comprende 10 mg de alprostadil) a 1.600 mg del Lote C del vehículo farmacéuticamente aceptable II, y la crema fue completamente homogeneizada.

EJEMPLO 3

Uso de la composición farmacéutica que comprende prostaglandina vasoactiva y un vehículo farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la invención, en el tratamiento de la disfunción eréctil

La composición farmacéutica que comprende prostaglandina vasoactiva y un vehículo farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la invención fue probada para determinar su eficacia en un ensayo clínico con 64 pacientes masculinos humanos incluidos.

La composición farmacéutica de la prueba fue la composición de acuerdo con la invención, preparada tal como se describe en el Ejemplo 2, en donde se añadieron los 400 mg de alprostadil completamente solubilizado en solvente (que comprendía 10 mg de alprostadil) a 1.600 mg del Lote A del vehículo farmacéuticamente aceptable I, seguido por la homogeneización completa de la crema.

Los participantes del ensayo

Todos los pacientes se presentaron espontáneamente a consulta médica urológica con la disfunción eréctil como queja principal o diagnóstico previo de la disfunción eréctil o el uso anterior de una prótesis eréctil del pene.

- 5 Número de pacientes (n): 64. Edades de 27 a 73 años de edad.
- 38 pacientes con hipertensión
- 12 pacientes con diabetes
- 2 pacientes con enfermedad de Peyronie
- 4 pacientes con eyaculación precoz
- 10 5 pacientes con ADAM
- 3 pacientes con prótesis de pene (síndrome del glande frío)

Metodología

- 15 Todos los pacientes fueron sometidos a la composición farmacéutica de la invención (véase el Ejemplo 2 para los detalles; el vehículo farmacéuticamente aceptable I) con el aplicador listo para usar que comprende alprostadil en crema (200 microgramos por dosis de acuerdo con la invención; 2 bombas del aplicador por ocasión). Los pacientes fueron provistos de instrucciones con respecto a la utilización del aplicador listo para usar que comprende la composición farmacéutica de la invención.
- 20

- 25 Las instrucciones en resumen: El aplicador listo para usar tenía que mantenerse frío hasta justo antes de su uso. A los pacientes se les instruyó para que dejaran al descubierto el glande (cabeza del pene), sostenerlo entre los dedos promoviendo la apertura del orificio del meato uretral (punta del pene). Con su otra mano, los pacientes con disfunción eréctil tenían que sostener el aplicador con la punta de silicio en el orificio y presionar el émbolo hasta el extremo de manera que la composición farmacéutica (en este caso alprostadil en crema Pentravan) se aplicaba en el interior del meato uretral (orificio del pene) y en sus alrededores,
- 30 entre 5 a 15 minutos antes de la relación sexual. Después de la administración de la composición farmacéutica, la composición permanece en parte en la piel del glande

del pene y entra en parte en la fosa navicular. La parte que permanece en el glande del pene tuvo que ser masajeadada suavemente hasta que la composición farmacéutica se absorbiera (tomando en promedio unos 15 segundos de frotado). El aplicador con la composición farmacéutica restante tuvo que ser almacenado entre 2°C y 8°C después de la administración de la composición.

Resultados

Resultados generales

Sesenta pacientes (93.75%) presentaron una respuesta clínica eficiente y 4 de ellos no presentaron respuesta: uno de los que no respondieron, 39 años con eyaculación precoz, 2 de los que no respondieron con hipertensión de grado IV y diabetes dependiente de la insulina y uno que no respondió a finales del post-operatorio del proceso de remoción de prótesis de pene debido a la infección.

Tres de los pacientes con prótesis de pene con el síndrome de glande frío presentaron una respuesta clínica satisfactoria o muy satisfactoria.

Capacidad de penetración utilizando la clasificación OATES:

Grado 0 - 4 pacientes

Grado 1 - 7 pacientes

Grado 2 - 11 pacientes

Grado 3 - 42 pacientes

Erección prolongada (priapismo) - ningún paciente

Erección de 60 a 80 minutos erección - 2 pacientes

Erección de 30 a 60 minutos erección - 5 pacientes

Erección de 10 a 30 minutos erección - 31 pacientes

Erección de 05 a 10 minutos, la erección - 16 pacientes

Erección de <05 minutos erección - 6 pacientes

Ninguna erección - 4 pacientes (es decir, pacientes sin ninguna respuesta clínica)

Reacciones adversas

Glande hiperemia - 13 pacientes

Disuria - 1 paciente

5 Ardor uretral - 3 pacientes

Cambios en la frecuencia cardíaca (no más de 15% en comparación con antes del ensayo) - 3 pacientes

Presión arterial elevada más de 20% del valor de referencia - 2 pacientes

Presión arterial elevada entre 15% a 20% del valor de referencia - 1 paciente

10 Presión arterial elevada entre 10% a 15% del valor de referencia - 3 pacientes

Presión arterial elevada entre 05% a 10% del valor de referencia - 1 paciente

Dolor de cabeza (no asociado con la presión arterial elevada o la frecuencia cardíaca) - 2 pacientes

15 Observaciones adicionales

El miedo a la aplicación si se encontraba a solas - 1 paciente

Satisfacción con el producto

56 pacientes se declararon satisfechos o muy satisfechos.

20 4 pacientes se declararon poco satisfechos y 4 pacientes no estuvieron satisfechos.

Conclusión

Sesenta pacientes (93.75%) presentaron una respuesta clínica eficiente y 60 pacientes (93.75%) quedaron satisfechos.

25

EJEMPLO 4Conservación de la composición farmacéutica

30 Los aplicadores llenos con la composición farmacéutica de acuerdo con la invención se enfriaron a una temperatura entre 2°C y 8°C. Los aplicadores eran aplicadores de bomba *Airless Applicator* (Emphasys, BR). Los aplicadores fueron

después empacados individualmente en un recipiente térmico (“recipiente de enfriamiento”) que tenía unas dimensiones de 17 cm por 4 cm por 4 cm. El recipiente era un conjunto de empaque térmico enmarcado en acetato de etilenvinilo, recubierto en el material de filamento de poliamida denominado *helanca*, con un doble cuna en la espuma de poliestireno extruido de celda cerrada *Styrofoam*. El recipiente térmico mantuvo los aplicadores llenos enfriados con anterioridad a una temperatura entre 2°C y 8°C durante 4 horas (el recipiente térmico fue colocado a temperatura ambiente).

EJEMPLO 5

Penetración en la piel de la testosterona en el vehículo farmacéuticamente aceptable

Los lotes de vehículo farmacéuticamente aceptable I (Pentravan; véase arriba) y el vehículo farmacéuticamente aceptable II (véase arriba) fueron suministrados con testosterona, a una concentración de testosterona final de 50 miligramos por gramo de la crema. Del vehículo farmacéuticamente aceptable I y II con testosterona, se aplicó 8.0 mg en la piel humana dermatomada (varón, 30 años de edad). La muestra de piel dermatomada tenía un espesor de 500 micrómetros. Por lo tanto, 0.42 mg de testosterona se aplicó sobre la piel con las cremas, es decir, 0.27 microgramos por cm² de piel. La absorción de testosterona fue monitoreada en el tiempo en t = 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 12 h y 24 h. Se perfiló la permeación de la testosterona a través de la piel. Los datos obtenidos utilizando HPLC y cromatogramas de HPLC fueron analizados con respecto a la cantidad de testosterona presente en una muestra de HPLC.

Para el vehículo farmacéuticamente aceptable I (Pentravan), 57,3% de la testosterona aplicado a la piel fue absorbida por la piel. Para el vehículo farmacéuticamente aceptable II, 69,4% de la testosterona aplicado a la piel fue absorbida por la piel.

Para el vehículo farmacéuticamente aceptable I (Pentravan), 57.3% de la testosterona aplicada a la piel fue absorbida por la piel. Para el vehículo farmacéuticamente aceptable II, 69.4% de la testosterona aplicada a la piel fue absorbida por la piel.

Estos datos demuestran la aplicabilidad y la eficiencia de los dos vehículos farmacéuticamente aceptables con respecto a facilitar la transferencia de un ingrediente farmacéutico activo a través de la piel humana. Además, estos datos demuestran que ambos vehículos tienen una eficacia similar con respecto a facilitar la penetración en la piel del compuesto.

Con base en estos resultados y con base a los datos de los ensayos clínicos obtenidos con la composición farmacéutica que comprende prostaglandina vasoactiva y el vehículo farmacéuticamente aceptable I de acuerdo con la invención (tal como se indica en el Ejemplo 3), el vehículo farmacéuticamente aceptable I y II son igualmente adecuados para su uso en la composición farmacéutica que comprende la prostaglandina vasoactiva y un vehículo farmacéuticamente aceptable de acuerdo con la invención.

EJEMPLO 6

La viscosidad de las composiciones farmacéuticas

La viscosidad del vehículo farmacéuticamente aceptable I (Pentravan; Fagron B.V., Países Bajos) a 25°C es de entre 40.000 mPa.s y 150.000 mPa.s y preferiblemente entre aproximadamente 50.000 mPa.s a 80.000 mPa.s.

La composición farmacéutica de acuerdo con la invención tiene sustancialmente la misma viscosidad que el vehículo farmacéuticamente aceptable comprendido en la composición farmacéutica.

La viscosidad del vehículo farmacéuticamente aceptable I que comprende 20% en peso de solvente, es decir, Transcutol P, se determinó a 20.5°C y a 4°C. El vehículo farmacéuticamente aceptable, con la cantidad indicada de solvente refleja la composición de la composición farmacéutica indicada en el Ejemplo 2, tal como se utiliza para el ensayo clínico descrito en el Ejemplo 3.

Método

La medición de la viscosidad se llevó a cabo en un viscosímetro rotacional (Fungilab; modelo Visco Basic Plus), equipado con una unidad Heldal (utilizada para determinar la viscosidad de las sustancias que no fluyen). Se utilizó un husillo PB a 4 rpm se para determinar la viscosidad a temperatura ambiente y un husillo PD a 2 rpm para determinar de la viscosidad a 4°C. Las muestras del vehículo farmacéuticamente aceptable I que comprende 20% en peso de Transcutol P se conservaron en vasijas cerradas y fueron protegidas de la luz directa, antes de las mediciones.

Resultados

La viscosidad del vehículo farmacéuticamente aceptable I que comprende 20% en peso de Transcutol P fue de 70.940,0 mPa.s a 20.5°C (temperatura ambiente). La viscosidad del vehículo farmacéuticamente aceptable I que comprende 20% en peso de Transcutol P fue de 676.550,0 mPa.s a 4°C.

REFERENCIAS

- H.C. Polonini, M.A.F. Brandao, A.O Ferreira, C. Ramos, N.R.B. Raposo, Evaluación del rendimiento de la absorción percutánea de los esteroides sexuales femeninos humanos en crema Pentravan, Revista Internacional de la formulación magistral, Vol. 18 No. 4, Julio-Agosto 2014, pp. 332-340.

- Moncada & B. Cuzin, Eficacia clínica y seguridad de Vitaros®/Vivirec® (crema de alprostadil) para el tratamiento de la disfunción eréctil, Urología, 2015, publicado en línea el 3 de marzo de 2015.
- K. Moisidis, N. Kalinderis, K. Hatzimouratidis, Papel actual de los tratamientos
5 locales para la disfunción eréctil en el entorno real, Opinión Actual en Urología, 2016, Vol.26, pp. 123-128.
- H. Padma-Nathan & J.L. Yeager, Un análisis integrado de crema tópica alprostadil para el tratamiento de la disfunción eréctil en pacientes 1732, Revista de Urología 2006 Vol. 68, pp. 386-391.
- E. Becher, Crema de alprostadil tópica para el tratamiento de la disfunción
10 eréctil, Opinión experta en farmacoterapia, 2004 Vol. 5 No. 3, pp. 623-632.
- P. Costa & A.-J. Potempa, Alprostadil intrauretral para la disfunción eréctil, Medicamentos, 2012 Vol. 72 No. 17, pp. 2243-2254.
- Saleh, H. Abboudi, M.B. Ghazal-Aswad, E.K. Mayer, J.A. Vale, Tratamiento de la
15 disfunción eréctil después de una prostatectomía radical, Investigación y Reportes en Urología 2015 Vol. 7, pp. 19-22.
- S. Leungwattanakij, V. Flynn, W.J.G. Hellstrom, Inyección intracavernosa y la terapia intrauretral para la disfunción eréctil, Clínicas Urológicas de América del Norte, Mayo 2001, Vol. 28 No. 2, pp. 343-354.
- Hoja de Datos para Poloxámero 407, vendido bajo el nombre comercial
20 *Kolliphor P 407* por BASF, fechado el 24 de abril de 2013.
- Hoja de Datos para Polímero Carbopol 980 NF, del 16 de enero de 2015, Lubrizol (BE).
- Hoja de Manipulación de TRANSCUTOL P, Gattefossé, Saint Priest, Francia,
25 fechada el 29 de junio de 2010.
- Hoja de Datos Técnica de TRANSCUTOL P, número de especificación 3260 / 4, fechada el 22 de septiembre de 2008, Gattefossé, Saint Priest, France.
- ANGUS Chemie GmbH Hoja de Datos Técnica AMP-95, CAS Registro No. 124-68-5, ANGUS Chemie GmbH, Ibbenbüren, DE.

- Hoja de Datos de Seguridad, Ixom Operations Pty Ltd (división Bronson & Jacobs), Villawood, AU, fechada el 20 de octubre de 2015 – Versión 3.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende prostaglandina vasoactiva y un vehículo farmacéuticamente aceptable, dicho vehículo comprende:

- 5 a. lecitina;
b. palmitato de isopropilo; y
c. urea,

En donde dicho vehículo comprende además ya sea miristato de isopropilo o un poloxámero, y

10 En donde el vehículo se formula como una crema con una viscosidad a 25°C de entre 25.000 a 200.000 mPa.s.

2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el poloxámero es Poloxámero 407.

15 3. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la prostaglandina vasoactiva se selecciona de prostaglandina natural E1, prostaglandina sintética, un derivado funcional de cualquiera de estas prostaglandinas, o cualquier combinación de estas prostaglandinas y/o un
20 derivado funcional de las mismas.

4. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la prostaglandina vasoactiva se selecciona de prostaglandina sintética E1, un derivado funcional de cualquiera de estas prostaglandinas, o cualquier
25 combinación de estas prostaglandinas y/o un derivado funcional de las mismas.

5. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la prostaglandina vasoactiva se selecciona de alprostadil, un derivado funcional de esta prostaglandina o cualquier combinación de esta prostaglandinas y/o un
30 derivado funcional de la misma.

6. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 3 a 5, en donde la prostaglandina vasoactiva es alprostadil.

7. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición comprende entre 0.3 y 1.0% en peso de prostaglandina vasoactiva.

8. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la composición comprende 0.5% en peso de prostaglandina vasoactiva.

9. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 8 en donde el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende entre 10% y 14% en peso de miristato de isopropilo, entre 2.5% y 3.5% en peso de lecitina, entre 2.5% y 3.5% en peso de palmitato de isopropilo y entre 1.5% y 2.5% en peso de urea, y entre 76.5% a 83.5% en peso de excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales en total.

10. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende 11.86% en peso de miristato de isopropilo, 3.13% en peso de lecitina, 3.13% en peso de palmitato de isopropilo y 1.90% en peso de urea.

11. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende entre 2.8% y 3.8% en peso de lecitina, entre 5.0% y 7.0% en peso palmitato de isopropilo, entre 0.5% y 2.0% en peso de un poloxámero, y entre 1.5% y 2.5% en peso de urea, y entre 84.7% a 90.2% en peso de excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales en total.

12. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, en donde el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende 3.3% en peso de lecitina, 6.0% en peso palmitato de isopropilo, 1.0% en peso de un poloxámero y 2.0% en peso de urea.

5

13. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11 o 12, n donde el poloxámero es Poloxámero 407.

10

14. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el pH de la composición está entre 4.0 y 6.0.

15. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde el pH de la composición está entre 4.5 y 5.5.

15

16. Composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en donde el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende:

i. agua;

ii. estearato de glicerilo;

iii. ácido esteárico;

20

iv. estearato de polietilenglicol 40;

v. dióxido de poli (dimetilsiloxano)-silicio;

vi. alcohol cetílico;

vii. alcohol estearílico;

viii. sorbato de potasio;

25

ix. ácido etilenodiaminotetraacético;

x. ácido benzoico;

xi. ácido sórbico; y

xii. hidroxitolueno butilado.

17. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el vehículo farmacéuticamente aceptable comprende el dióxido de poli (dimetilsiloxano)-silicio simeticona.

- 5 18. Método para preparar la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, que comprende las etapas de:
- a. proporcionar un vehículo farmacéuticamente aceptable en donde el vehículo se formula como una crema con una viscosidad a 25°C de entre 25.000 a 200.000 mPa.s, dicho vehículo que comprende:
- 10 i. lecitina;
- ii. palmitato de isopropilo; y
- iii. urea,
- y dicho vehículo comprende además ya sea miristato de isopropilo o un poloxámero;
- 15 b. proporcionar una prostaglandina vasoactiva, y un solvente;
- c. disolver dicha prostaglandina en el solvente; y
- d. mezclar la prostaglandina vasoactiva disuelta con dicho vehículo,
- en donde el pH del vehículo es de entre 4.0 y 6.0, y la composición farmacéutica se refrigera entre 2°C a 8°C.
- 20 19. Método para preparar la composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 18, en donde en el paso a. el vehículo se formula como una crema con una viscosidad a 25°C de entre 40.000 a 150.000 mPa.s.
- 25 20. Método para preparar la composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 18, en donde en el paso a. el vehículo se formula como una crema con una viscosidad a 25°C de entre 50.000 a 100.000 mPa.s,
- 30 21. Método para preparar la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, en donde en el paso a. el poloxámero es poloxámero 407.

22. Método para preparar la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, en donde en el paso b. la prostaglandina vasoactiva es alprostadil.

5

23. Método para preparar la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 18 a 22, en donde el pH del vehículo es de entre 4.5 y 5.5.

10

24. Aplicador listo para usar que comprende la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 u obtenible mediante el método de cualquiera de las reivindicaciones 18 a 23, en donde el aplicador comprende una punta flexible, con un diámetro aproximado de entre 0.30 cm y 1.00 cm, y en donde el aplicador contiene entre 1 y 250 dosis unitarias de la prostaglandina vasoactiva.

15

25. El aplicador listo para usar de acuerdo con la reivindicación 24, en donde el aplicador comprende una punta de silicona flexible.

26. El aplicador de acuerdo con la reivindicación 24 o 25, en donde el diámetro aproximado de la punta flexible es entre 0.50 cm y 0.65 cm

20

27. El aplicador de acuerdo con la reivindicación 24 o 25, en donde el diámetro aproximado de la punta flexible es entre 0.55 cm y 0.59 cm

25

28. El aplicador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27, en donde el aplicador contiene entre 2 y 150 dosis unitarias de la prostaglandina vasoactiva.

30

29. El aplicador de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 24 a 27, en donde el aplicador contiene entre 3 y 100 dosis unitarias de la prostaglandina vasoactiva.

30. Kit que comprende:

a. un aplicador listo para usar que comprende la composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones 24 a 29;

5 b. un recipiente para el almacenamiento de dicho aplicador y para mantener la temperatura de dicha composición farmacéutica en el aplicador en o por debajo de una temperatura predeterminada durante un período de tiempo predeterminado; y

c. instrucciones relacionadas con el almacenamiento y el uso del aplicador y el uso de la composición farmacéutica.

10

31. Kit de acuerdo con la reivindicación 30, en donde el recipiente comprende uno o más de los materiales seleccionados de filamento de poliamida, acetato de etilenvinilo, poliestireno, o cualquier combinación de los mismos, y en donde la temperatura predeterminada se establece entre 2°C a 15°C, y en donde el período de tiempo predeterminado se establece entre 1 hora a 12 horas.

15

32. El kit de acuerdo con la reivindicación 30 o 31, en donde la temperatura predeterminada se establece entre 2°C a 12°C.

20

33. El kit de acuerdo con la reivindicación 30 o 31, en donde la temperatura predeterminada se establece a 8°C

34. El kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 30 a 33, en donde el período de tiempo predeterminado se establece entre 3 horas a 8 horas.

25

35. El kit de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 30 a 33, en donde el período de tiempo predeterminado se establece a 4 horas

Resumen

La presente invención se refiere al campo de una composición farmacéutica para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina. La presente invención también se
5 refiere a un método para proporcionar dicha composición farmacéutica y un aplicador que contiene dicha formulación farmacéutica. Además, la invención se refiere a la composición farmacéutica y el aplicador con la composición farmacéutica para uso en el tratamiento de la disfunción eréctil masculina. Finalmente, la invención se refiere a un kit que comprende un aplicador que
10 contiene una composición farmacéutica para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina, un recipiente de enfriamiento y las instrucciones.