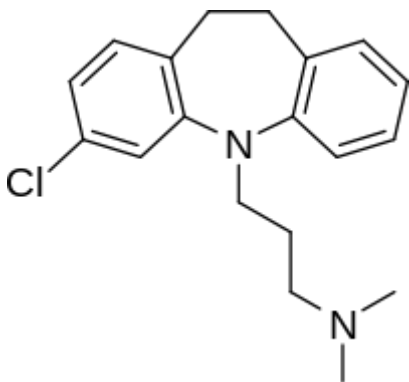


**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE ADMINISTRACION TÓPICA QUE
COMPRENDEN CLOMIPRAMINA Y EDTA, COMO AGENTES TERAPÉUTICOS
PARA LA EYACULACIÓN PRECOZ Y SU PROCESO DE FABRICACIÓN**

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se relaciona con las composiciones que contienen clomipramina:



3-(3-cloro-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepin-5-il)-N,N-dimetilpropan-1-amina.

Es conocido que la clomipramina es útil para el tratamiento de la eyaculación precoz, la cual tiene alta concentración plasmática entre las 2 horas siguientes a su administración y no son irritantes y presentan un efecto mayor de duración frente a las demás composiciones ya existentes en el mercado. Preferiblemente, las composiciones tiene presentaciones de formas farmacéuticas oral y en spray. Esta invención además se relaciona con el proceso de manufactura de las mismas.

ESTADO DE LA TECNICA

La eyaculación precoz es una condición de la incapacidad para lograr mantener una erección suficiente y completar una relación satisfactoria.

Los medicamentos actualmente utilizados para la eyaculación precoz son :

CRONADYN® (hemihidrato del clorhidrato de paroxetina), está indicado para el tratamiento farmacológico de la eyaculación precoz primaria y/o secundaria en hombres de 18 a 70 años. Es una formulación cuyo principio activo actúa inhibiendo la recaptura de serotonina y restableciendo la neurotransmisión, es por eso que retrasa el reflejo eyaculatorio. En síntesis, actúa a nivel cerebral para facilitar las conexiones nerviosas y de esta forma brindar un mayor control sobre el reflejo eyaculatorio permitiendo mantener la erección durante más tiempo.

Paroxetina (Paxil)

- Descripción: Potente antidepresivo SSRI usado para tratar la eyaculación precoz. Los resultados pueden no manifestarse hasta pasadas 3 semanas del inicio del tratamiento. Sino se logran resultados (en lo que respecta a paliar la EP) después de 6 semanas o se producen problemas con efectos secundarios, el medicamento debe dejar de tomarse y probar un tratamiento alternativo.

Dosis en adultos: 20 mg PO 2-12 h antes de las relaciones sexuales; alternativamente, 20 mg/d PO, dosis gradual a media de la respuesta; y, no exceder los 20-30 mg/d, dependiendo de la respuesta y la tolerancia.

Fluoxetina (Prozac).

- Descripción: Potente SSRI usado para tratar la eyaculación precoz. Los resultados pueden no hacerse patentes hasta pasados 3 meses del tratamiento. Si no se aprecian beneficios pasados los 6 meses o se dan efectos secundarios adversos, se debe interrumpir la administración del fármaco en favor de un tratamiento alternativo.
- Dosis en adultos: 5-60 mg/d PO; numerosas clínicas comienzan con dosis de 10-20 mg/d (en una dosis en dos distintas), o siendo tomadas 2 h antes del acto sexual como una terapia de fármaco único; y, la dosis total diaria no debe exceder los 80 mg/d.

Clomipramine / Clomipramina

- Descripción: Inhibe el mecanismo de membrana responsable de responsable del agarre de norepinephrine y serotonina en neuronas adrenergicas y serotoninergicas. Se cree que estas acciones son las responsables de su actividad antidepresiva. La inhibición de la serotonina probablemente produce los efectos de un SSRI (por ejemplo, la inhibición de la eyaculación).
- Dosis en adultos: 50 mg PO 2-12 horas antes de las relaciones sexuales; o bien, 50 mg/d PO.

La clomipramina es un potente inhibidor de la recaptación de serotonina, pero no es selectivo, ya que su principal metabolito activo, la desmeticlomipramina, actúa preferentemente inhibiendo la recaptación de noradrenalina. En concreto, se ha podido observar el bloqueo de los receptores α_1 y la modulación negativa de los receptores β , lo cual es probable que desempeñe un papel en los efectos a corto plazo del fármaco. La acción sobre la recaptación de serotonina es, en cualquier caso, notablemente más fuerte que la ejercida sobre la recaptación de noradrenalina.

RESUMEN DE LA INVENCION

Con esta invención se proporcionan composiciones farmacéuticas de para el tratamiento de la eyaculación precoz, el proceso de fabricación de las mismas y sus métodos de tratamiento. Las composiciones se pueden emplear de forma oral, tableta, spray, gel o ungüento.

Las composiciones además comprenden un soporte farmacéutico acuoso que comprende un ácido orgánico, u EDTA disódico y una sal inorgánica en su forma de cloruro y con un pH final entre preferiblemente entre 5 y 7.

Las composiciones pueden estar presentes en forma líquida, sólida (polvo liofilizado) o dispuestas en un soporte farmacéutico como un gel o ungüento hidrófilo o una base crema de un polímero de ácido acrílico como carbopol®.

El proceso de fabricación comprende las siguientes etapas de la mezcla de los preservativos con los ingredientes activos y su posterior filtración en frío para el respectivo envasado.

Así mismo, la invención comprende los métodos de tratamiento donde se emplean estas composiciones.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Las composiciones de la presente solicitud se encuentran en forma polivalente, donde se emplean como fármacos: y en sus sales farmacéuticamente aceptables, disueltas (agua, alcoholes) o no disueltas, hidratadas o no hidratadas.

Los ingredientes activos se pueden encontrar además en su forma de base.

Las concentraciones de los ingredientes activos se pueden encontrar en 100 ml de la siguiente manera:

- Clomipramina de 3,9 a 4,8%.

Las sales preferidas para cada uno de los ingredientes activos es clorhidrato.

Las composiciones además comprenden un soporte farmacéutico acuoso que comprende EDTA disódico; ácido orgánico; una sal de sulfito; sacarina sódica; y un edulcorante y saborizante.

Las composiciones además pueden comprender otros ingredientes farmacéuticamente aceptables como preservativos, antioxidantes y agentes de tonicidad, entre otros.

El pH final se encuentra entre 4 y 8.

El método de preparación de la formulación comprende las etapas de:

1. Mezclar los preservativos los cuales son preferiblemente parabenos en agua desmineralizada;
2. Adicional el soporte farmacéutico acuoso que comprende una sal de EDTA disódico;
3. Adicionar polioles o alcoholes al alcohol etílico;
4. Adicionar edulcorante sacarina sódica y saborizante;
5. Filtrar por membrana 5 micras e iniciar envase del producto;
6. Mantener el producto envasado en frasco ámbar de 5 ml con dispensador en rociador (spray);
7. Envasar en frío y liofilizar el producto o adecuar en una base de gel, crema o ungüento;

Los métodos de tratamiento comprenden la administración por vía oral en rociador o de uso tópico, en las concentraciones anteriormente contempladas para administración a intervalos de tiempo: cada 6, 8, 12, 24 ó 48 horas.

EJEMPLOS REPRESENTATIVOS

1. Fórmula del producto para la eyaculación precoz por cada 100 ml:

Clomipramina 4.4 %;
 Metilparabeno 0.1%;
 Propilparabeno 0.01%;
 EDTA disódico 0.0014%;
 sacarina sódica 7%;
 Bisulfito de sodio 0.05%;
 esencia de menta 0,01%; y
 Agua desmineralizada csp.

2. Fórmula 1- Gel:

Clomipramina 4,4%;
 Metilparabeno 0.01%;
 Propilparabeno 0.001 g;
 EDTA disódico 0.0014%;
 Bisulfito de sodio 0.05 g;
 Polietilenglicol 4000 0.01%; y,
 Solución de Carbopol 400 csp.

3. Formula 2- Ungüento:

Clomipramina 4,4%;
 Propilparabeno 0.001 g;
 EDTA disódico 0.0014%;
 Bisulfito de sodio 0.05 g; y,
 Base para Ungüento csp.

4. Proceso de fabricación:

- Mezclar los preservativos los cuales son preferiblemente parabenos en agua desmineralizada;

- Adicionar el soporte farmacéutico acuoso que comprende un ácido orgánico, una sal de sulfito, EDTA disódico;
- Adicionar la clomipramina;
- Adicional la sacarina sódica;
- Adicionar el sabor a menta;
- Filtrar por membrana 5 micras e iniciar envase del producto;
- Mantener el producto envasado en frasco ámbar; y
- Envasar en frío el producto o adecuar en una base de gel, crema o ungüento.

5. Pruebas farmacológicas:

Objetivos: Evaluar la eficacia y efectos secundarios de la clomipramina como tratamiento de la eyaculación prematura.

Materiales y métodos: Se revisaron las historia clínicas de 71 pacientes que acudieron a nuestro servicio quejándose de eyaculación prematura (EP), durante un programa de consulta sexual realizado en el mes de mayo de 2001. Fueron incluidos todos los pacientes indistintamente la clasificación de la EP. El tiempo de latencia para la eyaculación o tiempo de eyaculación (TE) fue registrado y referido por el mismo paciente. Se revisó el TE antes y después de la administración del medicamento, así como la eficacia y los efectos secundarios. Los resultados fueron clasificados como mejoría y sin mejoría y se calculó también el TE promedio antes y después de la ingesta del medicamento.

Resultados: Veintiocho pacientes recibieron 25 mg de clomipramina. La edad promedio fue de 46.5 ± 12.9 años (23-73). Veintitrés pacientes (82.1%) respondieron haber tenido mejoría con el tratamiento y 5 pacientes (17.9%) respondieron no haber tenido mejoría. El TE antes del tratamiento fue de 25.1 ± 35.9 segundos (1-180) y el TE posterior al tratamientos fue de 336.6 ± 219.4 segundos (3s-anejaculación) ($p < 0.01$). Dieciocho pacientes (64.3%) presentaron efectos secundarios siendo la cefalea, las nauseas y los mareos los más comunes.

Conclusiones: La clomipramina demostró ser un buen tratamiento en los pacientes con EP, sin embargo, un gran número de pacientes presentó efectos secundarios por lo que se debe individualizar el tratamiento. Rev. Ven. Urol. 2003; 49(1): 66-68.

6. Pruebas de Estabilidad:

Se realizaron pruebas de estabilidad acelerada a 1, 2 y 3 meses y se compararon con los productos del mismo mercado a diferentes temperaturas y diferentes humedades relativas de almacenamiento.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica de administración tópica para la eyaculación precoz que comprende para un volumen de 100 ml, el activo o sus sales farmacéuticamente aceptables de clomipramina en una cantidad de 4,4%; donde dicha forma farmacéutica está **CARACTERIZADA PORQUE** adicionalmente comprende un soporte farmacéutico acuoso que incluye EDTA disódico en una cantidad de 0.0014%; propilparabeno en una cantidad de 0.01%; y, bisulfito de sodio en una cantidad de 0.05%.
2. La composición farmacéutica de administración tópica de acuerdo con la reivindicación 1, **CARACTERIZADA PORQUE** adicionalmente comprende metilparabeno en una cantidad de 0.1%; polietilenglicol 4000 en una cantidad de 0.01%; y, una solución de Carbopol 400 csp hasta completar la medida y conformar una forma farmacéutica en gel.
3. La composición farmacéutica de administración tópica de acuerdo con la reivindicación 1, **CARACTERIZADA PORQUE** adicionalmente comprende una base para ungüento hidrófilo csp., en una proporción para completar la medida para conformar una forma farmacéutica en ungüento.
4. Proceso de preparación de una composición farmacéutica de administración tópica para la eyaculación precoz **CARACTERIZADA PORQUE** comprende las etapas de:
 - Mezclar los preservativos los cuales son preferiblemente parabenos en agua desmineralizada;
 - Adicionar el soporte farmacéutico acuoso que comprende un ácido orgánico, una sal de sulfito, EDTA disódico;
 - Adicionar la clomipramina;
 - Filtrar por membrana 5 micras; y
 - Adecuar en una base de gel o ungüento.