

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

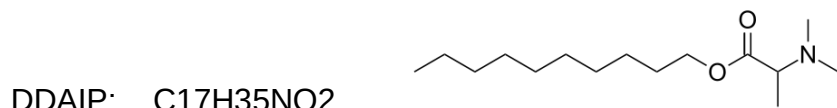
La presente invención se refiere a composiciones y su forma de dosificación de rápida acción para el tratamiento de la disfunción sexual en seres humanos garantizando rapidez de acción de los fármacos y su eficacia evitando efectos adversos.

Más particularmente, esta invención se refiere a la utilización de composiciones que comprende una sal de hidrocloreto de DDAIP (DDAIP-HCl) para su mejorada absorción transdérmica de aplicación por gotas vía uretral como acción farmacológica rápida y de larga duración para la aplicación de activos para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina basados en alprostadil, fentolamina, papaverina y atropina en sus sales farmacéuticamente aceptables.

El objeto y finalidad de la presente invención comprende una composición farmacéutica para la disfunción eréctil que incluye además un activo de una sal de hidrocloreto de DDAIP (DDAIP-HCl) en un soporte farmacéutico acuoso que comprende EDTA disódico.

Para el efecto, según la presente invención, se ha destacado el hecho de incluir un mecanismo de la más rápida absorción para garantizar rapidez de acción de los fármacos y su eficacia evitando efectos adversos.

Dicha sal de hidrocloreto de DDAIP según es un potenciador de la permeación que cambia temporalmente de forma dinámica la bicapa de lípidos y abre las uniones estrechas entre las células de la piel para moléculas de los fármacos de la presente invención de manera que puede ser rápidamente absorbido a través de la piel en la circulación sistémica. También puede mejorar la solubilidad de los compuestos que dan como resultado una penetración de fármaco mejorada. Particularmente este corresponde a:



Particularmente la sal de hidrocloreto DDAIP-HCl corresponde a dodecil-2-N,N-dimetilaminopropionato hidrocloreto.

El dodecil-2-N,N-dimetilaminopropionato DDAIP es preparado como se indica en la patente de Estados Unidos N° 6,118,020 de Buyuktimkin, ilustrada aquí únicamente con fines informativos.

El DDAIP corresponde al CAS N° 149196-89-4, no es soluble en agua, pero es miscible con la mayoría de los solventes orgánicos. Comprende un peso molecular 285.47; de forma líquida incolora transparente; cuyo punto de congelación es de -17,5°C y un punto de ebullición de 142 a 144°C/0,1 mmHG; y, una viscosidad 7,32 centiStokes a 23°C.

Según la presente invención, la composición comprende una sal de hidrocloreto de DDAIP (DDAIP-HCl) y la cantidad eficaz debe ser de 0,3 g por cada 100 g de la composición, vía uretral.

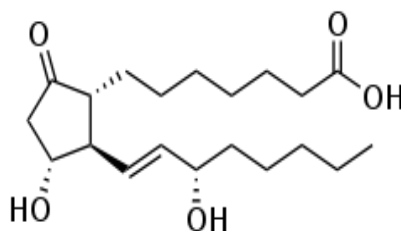
Las ventajas según la presente invención, es que permite garantizar rapidez de acción de los fármacos y su eficacia evitando efectos adversos.

La composición de la presente invención busca una forma farmacéutica administración transdérmica de aplicación en gotas para el tratamiento de la disfunción sexual en seres humanos por vía uretral, de manera que su uso sea permitido en pacientes con algún nivel de diabetes, problemas cardiacos y que por su edad o condición física no le permita una erección normal.

Según la presente invención, también se relaciona con composiciones que contienen los activos útiles en el tratamiento de la disfunción eréctil masculina, tales como:

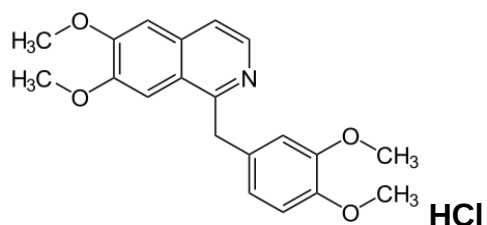
Prostaglandina PG1

$C_{20}H_{34}O_3$

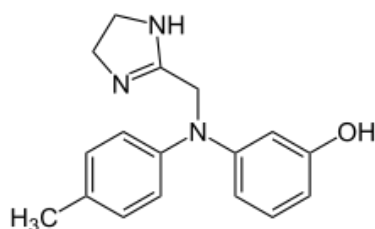


Papaverina HCl

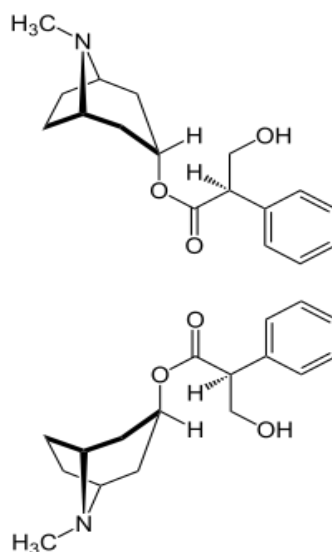
$C_{20}H_{27}NO_4$



Fentolamina Mesylato $C_{17}H_{19}N_3OCH_4O_3S$



Atropina (forma CIS Y TRANS) $C_{17}H_{23}NO_3$



Estos activos tienen alta velocidad de acción, no son irritantes y presentan un efecto de mayor duración frente a las demás composiciones ya existentes según el arte anterior. Según la presente invención, preferiblemente las composiciones son de uso transdérmico.

La papaverina es un potente y no específico, relajante del músculo, y es un inhibidor de fosfodiesterasa cAMP no selectivo de la fosfodiesterasa, causando

vasodilatación del pene. Tiene una relativamente corta vida media (1-2 horas) y se metaboliza en el hígado.

Por su parte, la fentolamina es un inhibidor competitivo de los receptores α_1 y α_2 -adrenérgicos y se cree que actúa inhibiendo la constricción arterial en el cuerpo cavernoso. Su sal principal a ser empleada es la Mesilato.

El sulfato de atropina se ha utilizado como inyección intracavernosa. En dosis bajas (10 sup -8 m.), este agente anticolinérgico disminuye la inhibición de la excitación adrenérgica y colinérgica de los sistemas neuroefectores no adrenérgicos, no colinérgicos que controlan la relajación corporal neurogénica del musculo liso. Sin embargo, en altas dosis farmacológicas (10 sup -3 m.) de sulfato de atropina provoca la liberación de factor relajante derivado endotelio.

Es así como, la presente invención está proporcionando composiciones de acción inmediata de uso local de administración transdérmica vía uretral, sin causar dolor además de irritación, así como composiciones estables fisicoquímicamente.

La composición según la presente invención además comprenden un soporte farmacéutico acuoso que comprende EDTA disódico y adicionalmente, coadyuvantes de solubilización; un espesante; un estabilizador de la composición; uno a varios preservativos; y, agua esteril C.S.P como vehículo.

El EDTA y sus derivados tienen la valiosa propiedad química de combinarse con iones metálicos polivalentes en solución para formar complejos coordinados cíclicos no iónicos, solubles en agua y virtualmente no dissociables. A estos complejos se les conoce como quelatos.

Debido a que los productos farmacéuticos permanecen en contacto con los tejidos vivos durante un largo intervalo de tiempo, es de suma importante que las sustancias que son parte de su formulación no sean nocivas y conserven sus propiedades físico-químicas, a fin de obtener productos estables y de presentación agradable.

Para tal efecto, un coadyuvante de solubilización preferido para presente invención se pueden escoger de varios tipos de alcoholes.

Como espesante es posible un hidrocoloide de origen natural tal como goma guar. Particularmente según la presente invención la goma guar adecuada es la

hidroxipropil goma guar. La hidroxipropil goma guar es un derivado no-iónico de la goma guar que se utiliza como agente espesante y estabilizante como gelificante. La necesidad de dar cierta viscosidad a la composición en gotas, coadyuva en que esta sea absorbida lentamente por la piel dentro de la uretra antes de secarse de manera no deseada. Adicionalmente pretende que cada gota resbale lentamente a través de la uretra para una transferencia adecuada de la formulación. Según la presente invención, para regular de manera eficaz el efecto de absorción del DDAIP y que los activos de la presente invención cumplan su función, la viscosidad adecuada no debe exceder los 600 cps a temperatura ambiente. De manera preferida, la viscosidad de la composición está entre 500 y 600 cps a temperatura ambiente.

De igual forma, para ofrecer estabilidad a la composición, está comprende dehidrogenato de potasio y como preservativos puede comprender metilparabeno y/o propilparabeno además de agua estéril C.S.P como vehículo para completar la formulación.

Particularmente, la presente invención comprende una composición farmacéutica para la disfunción eréctil de administración transdérmica vía uretral que comprende por peso total, alprostadil o protaglandina E1 en una cantidad 0,2% y 0,4%, preferiblemente de 0,3%; papaverina está presente para la misma formulación en una cantidad de 0,009% a 0,02%, preferiblemente de 0,01%; fentolamina en una cantidad de 0,09% a 0,2%, preferiblemente de 0,13%; y, atropina en una cantidad de 0,009% a 0,2%, preferiblemente de 0,015%.

Las sales preferidas son para cada uno de los ingredientes activos; Papaverina clorhidrato, Fentolamina clorhidrato o mesilato y Atropina Sulfato hidratada o no hidratada.

Para una eficaz absorción transdérmica, así entonces la presente invención comprende adicionalmente una sal de hidrocloruro DDAIP-HCL de dodecil-2-N,N-dimetilaminopropionato hidrocloruro en una cantidad de 0,2% y 0,4%, preferiblemente de 0,3%.

Las composiciones además comprenden EDTA disódico en una cantidad de 0,01% a 0,09%, preferiblemente de 0,02%. La composición además comprende

otros ingredientes farmacéuticamente aceptables como preservativos y solubilizantes, entre otros. Como preservativo, la composición comprende metilparabeno sódico en una cantidad de 0,09% a 0,2%, preferiblemente de 0,1% y propilparabeno sódico en una cantidad de 0,009% a 0,02%, preferiblemente de 0,01%. Como estabilizante de la composición comprende entonces dehidrogenado de potasio en una cantidad de 0,1% a 0,5%, preferiblemente de 0,3%; y, hidroxipropil goma guar en una cantidad de 2% a 7%, dependiendo de la viscosidad necesaria, siendo preferible una composición farmacéutica que comprenda 5%. La composición farmacéutica como se define atrás, comprende agua estéril CSP en una proporción para conformar una forma farmacéutica acuosa de absorción transdérmica y de aplicación uretral mediante gotas.

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

EJEMPLO 1.

Así las cosas, según la formulación de la presente invención, para 100 g de composición y agua estéril C.S.P como vehículo para completar la formulación, comprende:

<u>SUSTANCIA</u>	<u>CANTIDAD</u>
Prostaglandina E-1 (alprostadil)	0,3g
Fentolamina	0,13g
Papaverina	0,01g
Atropina	0,015g
DDAIP HCL	0,3G
Alcohol	5g
EDTA	0,02g
Hidroxipropil goma guar	8g
Dehidrogenado de potasio	0,3g
Metilparabeno sódico	0,1g
Propilparabeno sódico	0,01g

Tabla 1.

En ese orden de ideas, la composición preferible según la presente invención comprende una composición farmacéutica en gotas para la disfunción eréctil que comprende por peso total, alprostadil o protaglandina E1 en una cantidad 0,2% y 0,4%, preferiblemente de 0,3%; papaverina está presente para la misma formulación en una cantidad de 0,009% a 0,02%, preferiblemente de 0,01%; fentolamina en una cantidad de 0,09% a 0,2%, preferiblemente de 0,13%; y, atropina en una cantidad de 0,009% a 0,2%, preferiblemente de 0,015%; donde dichos activos están en un soporte farmacéutico acuoso que comprende una sal de hidrocloreuro DDAIP-HCL de dodecil-2-N,N-dimetilaminopropionato hidrocloreuro en una cantidad de 0,2% y 0,4%, preferiblemente de 0,3% en combinación con EDTA disódico en una cantidad de 0,01% a 0,09%, preferiblemente de 0,02%; como preservativo, metilparabeno sódico en una cantidad de 0,09% a 0,2%, preferiblemente de 0,1% y propilparabeno sódico en una cantidad de 0,009% a 0,02%, preferiblemente de 0,01%. como estabilizante, dehidrogenado de potasio en una cantidad de 0,1% a 0,5%, preferiblemente de 0,3%; y, hidroxipropil goma guar en una cantidad de 2% a 10%, preferiblemente 8%. La composición farmacéutica como se define atrás, comprende agua estéril CSP en una proporción para conformar una forma farmacéutica acuosa de absorción transdérmica en gotas vía uretral.

La composición según la presente invención comprende un pH de entre 3 y 8, preferentemente de 5,5. Según la presente, para justar el pH se utiliza hidróxido de sodio 0,1N y/o ácido fosfórico 0,1 N.

Para su disposición final puede comprender en una modalidad preferida un envase plástico de polietileno de baja densidad en gotero con punta redonda y tapa.

Sólo se han ilustrado a manera de ejemplo algunas modalidades preferidas de la invención. En este respecto, se apreciará que las composiciones y su forma de dosificación para el tratamiento de la disfunción sexual en seres humanos, así como los arreglos configurativos se puede escoger de una pluralidad de

alternativas sin apartarse del espíritu de la invención según las siguientes reivindicaciones.