COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA PARA LA DISFUNCIÓN ERÉCTIL DE ADMINISTRACIÓN TRANSDÉRMICA VÍA URETRAL EN GOTAS

D E S C R I P C I O N

OBJETO DE LA INVENCIÓN.

La presente invención se refiere a composiciones y su forma de administración transdérmica para el tratamiento de la disfunción sexual en seres humanos por vía uretral. Particularmente, la presente invención comprende una composición farmacéutica acuosa de absorción transdérmica y de aplicación uretral mediante gotas.

Más particularmente, esta invención se refiere a la utilización de composiciones que comprende los activos de alprostadil, fentolamina, papaverina y atropina en sus sales farmacéuticamente aceptables sobre un soporte farmacéutico basado en una sal de hidrocloruro de DDAIP (DDAIP-HCl) para su administración transdérmica vía uretral. El objeto y finalidad de la presente invención comprende una composición farmacéutica para la disfunción eréctil que incluye además un activo que incrementa su penetración a través de la piel por aplicación vía uretral garantizando rapidez de acción de los fármacos y su eficacia evitando efectos adversos.

CAMPO DE LA INVENCIÓN.

La presente invención se refiere a composiciones y su forma de dosificación para el tratamiento de la disfunción sexual en seres humanos de rápida absorción. Más particularmente, esta invención se refiere a la utilización de composiciones que comprende una sal de hidrocloruro de

DDAIP (DDAIP-HCl) como acción farmacológica de absorción rápida y de larga duración para individuos sensibles al dolor durante la aplicación de activos para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina basados en los activos de alprostadil, fentolamina, papaverina y atropina en sus sales farmacéuticamente aceptables.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La erección normal tiene lugar como resultado de un episodio vascular coordinado en el pene. Éste se desencadena normalmente en el sistema nervioso y consiste en la vasodilatación y relajación del músculo liso en el pene y su aporte a las arterias. La afluencia arterial produce la dilatación de la sustancia del cuerpo cavernoso. La salida venosa está ocluida por esta dilatación, que permite presiones sanguíneas elevadas mantenidas en el pene suficientes para producir y mantener la rigidez. Los músculos del peritoneo también ayudan a crear y mantener la rigidez del pene. Las erecciones son producidas principalmente en el sistema nervioso por pensamientos, fantasías y/o estimulación sexual y pueden ser reforzadas localmente por mecanismos reflejos.

En ese sentido, se ha incrementado la necesidad de buscar mejores y más eficaces vías de administración. Las vías de administración de fármacos son las rutas de entrada del medicamento al organismo, la cual influye en la latencia, intensidad y duración del efecto, por esta razón es de suma importancia conocer sus ventajas y desventajas además de cual de las vías de administración de fármacos se utiliza en una situación particular.

Las ventajas de la administración transdérmica de fármacos sobre otros métodos de administración de fármacos son bien conocidas. Trabajando solos o en combinación, la mayoría de los fármacos no permean suficientemente la piel para proporcionar niveles terapéuticos de

suministro del fármaco. La piel, especialmente la capa externa proporciona una barrera a la penetración de la mayoría de las sustancias. Para superar la barrera protectora natural de la piel, las formulaciones tópicas de fármacos incluyen típicamente un potenciador de la penetración de la piel. Los mejoradores de la penetración de la piel también pueden denominarse potenciadores de la absorción, aceleradores, adyuvantes, solubilizantes, promotores de absorción, etc. Cualquiera que sea el nombre, tales agentes sirven para mejorar la absorción del fármaco a través de la piel. Los potenciadores de penetración ideales no sólo aumentan el flujo de fármacos a través de la piel, sino que lo hacen sin irritar, sensibilizar o dañar la piel. Además, los potenciadores de penetración ideales no deben afectar negativamente a la estabilidad del fármaco activo, ni a la calidad de la composición. Particularmente en materia de formulaciones de base acuosa para conformar gotas.

Por su parte, la impotencia o disfunción eréctil masculina se define como la incapacidad para alcanzar y mantener una erección suficiente para un acto sexual y coito satisfactorios. La impotencia en un caso dado puede provenir de trastornos psicológicos, de anomalías fisiológicas en general, de trastornos neurológicos, de deficiencias hormonales o de una combinación de las anteriores.

Tal como se utiliza en la presente descripción, la impotencia psicógena se define como la impotencia funcional sin una base orgánica funcional determinante y aparente.

Puede caracterizarse por la incapacidad para tener una erección en respuesta a algunos estímulos. El diagnóstico actual y el pensamiento profesional sobre la etiología de la disfunción eréctil masculina se han centrado en la gravedad de la enfermedad, es decir, leve, moderada y grave. Un método de diagnóstico emplea la medicación oral como medio para distinguir a los pacientes disfuncionales que pueden responder a medicaciones orales de los que necesitan más intervención directa, es

decir, como por ejemplo inyección intracavernosa o cirugía.

En la actualidad el tratamiento de la disfunción comúnmente se realiza principalmente por vía oral, con medicamentos tales como el sildenafil, siendo este un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa con resultados positivos, pero con los efectos secundarios sistémicos (dolor de cabeza, enrojecimiento fácil, indigestión entre otros) y la espera que el fármaco llegue al sitio de acción después de su distribución sistémica. Además conlleva todos los problemas asociados a la presión arterial, ya que en todos los pacientes no puede ser administrado.

Durante las erecciones normales del pene, cuando el aflujo de sangre al cuerpo cavernoso ocupa los espacios sinusoidales, el tejido trabecular comprime las pequeñas venas cavernosas contra el tejido fibroso espeso que rodea al cuerpo para mantener la erección. Para mediar en estos cambios de circulación sanguínea, se libera óxido nítrico desde las neuronas posinápticas parasimpáticas y, en menor medida, las células endoteliales y las neuronas α-adrenérgicas se inhiben en el músculo liso arterial y trabicular. El óxido nítrico, que se difunde fácilmente, estimula la formación creciente de monofosfato de guanosina cíclico (GMP) en el cuerpo cavernoso por la guanilatociclasa para relajar las células del músculo liso. En ese sentido, la técnica a revelado el uso de la papaverina para mejorar el flujo sanguíneo en los pacientes con problemas de circulación y funciona al relajar los vasos sanguíneos para que la sangre pueda fluir con facilidad a través del cuerpo cavernoso del pene. En tal sentido, una solución eficaz, es la administración directa que permite una interacción inmediata de los activos y por tanto su eficaz tratamiento.

El alprostadil es una protagladina E1 (PGE1, alprostadil) que pertenece a la familia de los eicosanoides, que representan un gran grupo de metabolitos oxigenados de los ácidos poliinsaturadps 20 carbono grasos, incluyendo prostagladinas, tromboxanos, leucotrienos, lipoxinas, ácidos epoxiecosatriénico, hepoxilinas, leucotrienos, lipoxinas, ácidos

epoxieicosatrienico, hepoxilinas y otros compuestos. El precursor natural de los eicosanoides es el ácido araquidónico libre que se une a fosfolípidos de la membrana adherente y liberado por la enzima fosfolipasa A2.Eicosanoides fisiológicos que existen en casi todos los tejidos y se demuestra que son moduladores o mediadores de un considerable número de procesos fisiológicos. Todos estos efectos están mediados eicosanoides atribuido a través de receptores celulares específicos, que han sido identificados en las plaquetas y células musculares lisas. En el campo de la urología y andrología, se emplean especialmente en la gestión de la impotencia.

Aunque en el mercado ya existen composiciones que contienen alprostadil, fentolamina (en sus sales) tal como en la Patente de Estados Unidos Nº US6124461 de Shoemaker, estas se encuentran con un emulsificante el cual puede ser polietilénglicol, sus dosis no se encuentran fácilmente estandarizadas y tienen un pH entre 4, 5-5.2; produciendo irritación en el momento de la administración al paciente. Otras formulaciones tal como la solicitud de Estados Unidos Nº US20040102475 de Podolski, emplean como buffer arginina o glicina con manitol y alcohol bencílico, con un ph entre 3-7 y preferiblemente 3-5, produciendo irritación y dolor al paciente. No obstante, estos desarrollos de las nuevas composiciones de inyección intracavernosa, produce ciertos dolores en individuos sensibles, haciendo necesario buscar nuevas composiciones para la disfunción eréctil que incluye además un activo que previene el dolor.

Así las cosas, se ha constituido una necesidad reciente de una aplicación efectiva y no dolorosa que coadyuve en el deseo sexual, con una aplicación suave y efectiva. Para tal efecto, lo inventores se ha dispuesto en la tarea de buscar nuevas formas de aplicación de activos adecuados para tratar la disfunción eréctil masculina.

Por tanto, el objeto y finalidad de la presente invención comprende una composición farmacéutica para la disfunción eréctil que incluye

además un activo que facilita la absorción de la piel para una aplicación tópica vía uretral.

OBJETO DE LA INVENCIÓN.

Por consiguiente, un primer objeto de la presente invención es evitar las desventajas del arte previo. Particularmente, el objeto principal de la presente invención es crear una composición farmacéutica para la disfunción eréctil que incluye además un activo que facilita la absorción de la piel para una aplicación tópica vía uretral. La composición farmacéutica según la presente invención comprende una forma farmacéutica acuosa de absorción transdérmica y de aplicación uretral mediante gotas.

Otro objeto no menos importante es que la formulación sea de carácter efectivo y de acción rápida.

La presente invención cumple estas necesidades y proporciona otras ventajas relacionadas con la administración del producto, que incluye un activo que facilita la absorción de la piel para una aplicación en gotas vía uretral y con ello garantizando rapidez de acción de los fármacos y su eficacia evitando efectos adversos.

Las características novedosas que se consideran como fundamento de la invención son expuestas en particular en las reivindicaciones adjuntas y las ventajas adicionales del mismo, se entenderán mejor sobre la descripción detallada siguiente con las modalidades preferidas.

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.

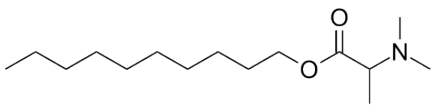
Más particularmente, esta invención se refiere a la utilización de composiciones que comprende una sal de hidrocloruro de DDAIP (DDAIP-HCl) para su mejorada absorción transdérmica de aplicación por gotas vía uretral como acción farmacológica rápida y de larga duración para la aplicación de activos para 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 hidrocloruro 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 hidrocloruro 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 fármaco 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:

DDAIP: C17H35NO2



Particularmente la sal de hidrocloruro DDAIP-HCL corresponde a dodecil-2-N,N-dimetilaminopropionato hidrocloruro.

El dodecil-2-N,N-dimetilaminopropionato DDAIP es preparado como se indica en la patente de Estados Unidos Nº 6,118,020 de

Buyuktimkin, ilustrada aquí únicamente con fines informativos.

El DDAIP corresponde al CAS Nº 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.

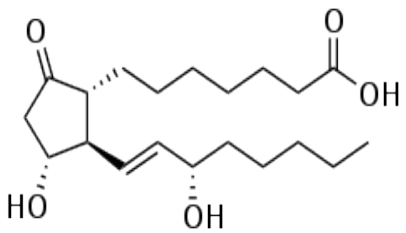
Según la presente invención, la composición comprende una sal de hidrocloruro de DDAIP (DDAIP-HCl) y la cantidad eficaz debe ser de 0,3 g por cada 100 g de la composición, vía uretral.

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

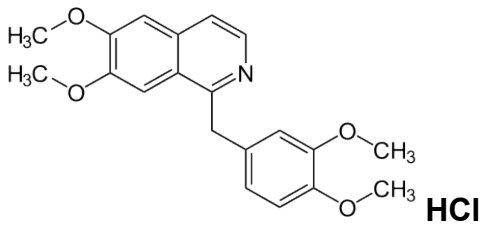
La composición de la presente invención busca una forma farmacéutica administración transdérmica de aplicación en gotas para el tratamiento de la disfunción sexual en seres humanos por vía uretral, de manera que su uso sea permitido en pacientes con algún nivel de diabetes, problemas cardiacos y que 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:

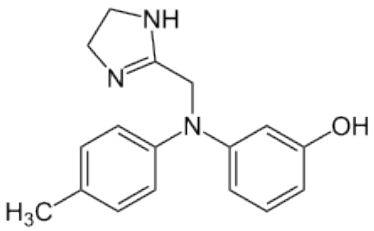
Prostaglandina PG1 $C_{20}H_{34}O_3$



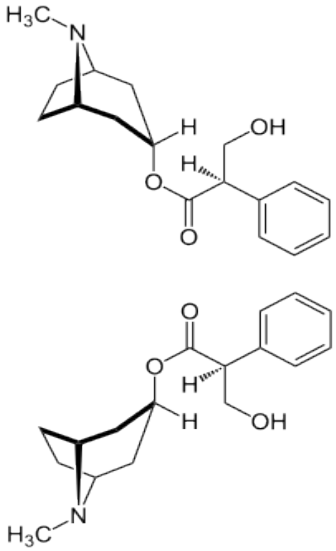
Papaverina HCl $C_{20}H_2NO4$



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 de 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 especifico, relajante del musculo, 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 α1 y α2-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 disociables. 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:

SUSTANCIA	CANTIDAD
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 hidrocloruro DDAIP-HCL de dodecil-2-N,N-dimetilaminopropionato hidrocloruro 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 comprende 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.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para la disfunción eréctil masculina de administración transdérmica vía uretral en gotas **CARACTERIZADA PORQUE** comprende por peso total, dodecil-2-N,N-dimetilaminopropionato hidrocloruro en una cantidad entre 0,2% y 0,4%, hidroxipropil goma guar en una cantidad de 2% a 10% y EDTA disódico en una cantidad de 0,01% a 0,09%, donde dicha composición comprende adicionalmente en combinación una protaglandina E1 en una cantidad entre 0,2% y 0,4%; papaverina en una cantidad de 0,009% a 0,02%; fentolamina en una cantidad de 0,09% a 0,2%; y, atropina en una cantidad de 0,009% a 0,2%; donde dicha composición adicionalmente comprende un soporte farmacéutico acuoso que incluye como preservativo, metilparabeno sódico en una cantidad de 0,09% a 0,2% y propilparabeno sódico en una cantidad de 0,009% a 0,02% y como estabilizante, dehidrogenado de potasio en una cantidad de 0,1% a 0,5%.

2. Composición farmacéutica para la disfunción eréctil de administración transdérmica de acuerdo con la reivindicación 1, **CARACTERIZADA PORQUE** adicionalmente comprende agua estéril CSP en una proporción para conformar una forma farmacéutica acuosa.

3. Composición farmacéutica para la disfunción eréctil de administración transdérmica de acuerdo con la reivindicación 1 y 2 **CARACTERIZADA PORQUE** el dodecil-2-N,N-dimetilaminopropionato hidrocloruro está presente en una cantidad de 0,3%; el hidroxipropil goma guar comprende una cantidad de 8%; y, EDTA disódico está en una cantidad de 0,02%.

4. Composición farmacéutica para la disfunción eréctil de administración transdérmica de acuerdo con la reivindicación 1 y 2, **CARACTERIZADA PORQUE** la protaglandina E1 comprende una cantidad de 0,3%; la papaverina está presente en una cantidad de 0,01%; la fentolamina comprende una cantidad de 0,13%; y, atropina está en una cantidad de 0,015%.

5. La composición farmacéutica de administración tópica de acuerdo con la reivindicación 1 y 2, **CARACTERIZADA PORQUE** el metilparabeno sódico está en una cantidad de 0,1%; el propilparabeno sódico está en una cantidad de 0,01%; y, el dehidrogenado de potasio está presente en una cantidad de 0,3%.

-/-