

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE PAROXETINA Y TADALAFILO DE ADMINISTRACIÓN SUBLINGUAL PARA EL TRATAMIENTO DE DISFUNCIONES SEXUALES

CAMPO DE LA INVENCION

El objeto de la presente invención comprende una composición farmacéutica de administración sublingual para el tratamiento de disfunciones sexuales cuyos ingredientes activos son paroxetina y tadalafilo. La presente composición resulta ser útil en el campo de la farmacología orientada al tratamiento de las disfunciones sexuales como la eyaculación precoz (EP) y la disfunción eréctil (DE).

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La eyaculación precoz se define como la incapacidad de percibir y controlar los niveles propios de excitación a tal punto que lleva al hombre a la activación del reflejo eyaculatorio y la consecuente eyaculación antes de lo deseado, lo cual causa perturbación emocional y psicológica, con deterioro de la autoestima y calidad de vida, la disfunción eréctil es la incapacidad de lograr o mantener una erección rígida con un excitación adecuada que permita mantener un coito satisfactorio hasta la eyaculación. La EP es una patología que se presenta entre el 20 y 30% de la población mundial y la DE se presenta en más del 40% de los hombres después de los 40 años; cabe anotar que estas afecciones con frecuencia se presentan combinadas o son consecuencia una de la otra.

Dentro de los documentos que se refieren a las composiciones que se pueden utilizar para tratar la eyaculación precoz, se reivindica el uso de inhibidores selectivos de la reabsorción de serotonina para tratar la eyaculación precoz, tal como se observa en la patente US7105516 y en la US6777437.

El documento de patente US6495154 reivindica el retraso de la eyaculación al administrar de manera repetida al individuo una composición farmacéutica que contiene clomipramina y sales farmacéuticamente aceptables de la misma. El documento de patente US6727283 propone la administración oral de un concentrado líquido y esencialmente no acuoso de hidrocloreto de sertralina. En algunos ejemplos, se prescribe fluoxetina o paroxetina (20mg y 40mg, respectivamente, y tomados diariamente) con el fin de tratar la eyaculación precoz.

Otros planteamientos que se conocen incluyen la aplicación de anestésicos tópicos, tales como, una crema de lidocaína al 5% en el pene antes de la relación sexual pero los inconvenientes relacionados con el uso de estos anestésicos incluyen una reducción indeseada de sensibilidad para quien se lo aplica y su pareja y/o la incapacidad a corto plazo del paciente para alcanzar una erección.

En estudios que muestran la evaluación de la efectividad de la combinación de Paroxetina y Tadalafilo en el tratamiento de la EP, se concluyó que la utilización de la combinación de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la fosfodiesterasa-5 antes de la relación sexual, proporciona tiempos de latencia eyaculatoria significativamente más largos en comparación con el ISRS solo en pacientes con EP (Polat *et al*, 2014).

Moudi E *et al* (2016) demostró en su estudio que la Paroxetina es más efectiva que la sertralina, la clomipramina y la fluoxetina, y que la combinación de Paroxetina más Tadalafilo proporciona mejores resultados en términos de satisfacción sexual, versus Paroxetina sola en pacientes potentes con eyaculación prematura; sin embargo, el tratamiento combinado aumenta ligeramente los efectos secundarios de los medicamentos.

Según lo anterior y dado que la eyaculación es un reflejo que consta de dos fases, la de emisión y la de expulsión, se requiere de la coordinación de múltiples elementos de control neurológico para lograrlo. Uno de los principales neurotransmisores involucrados es la serotonina, la cual cuando está aumentada en los receptores postsinápticos, hace que la activación del reflejo eyaculatorio se retrase. Al utilizar un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina como la Paroxetina se aumenta la cantidad de serotonina disponible en la sinapsis, ayudando a retrasar la eyaculación, razón por la cual este medicamento es comúnmente utilizado como parte del tratamiento de la EP. La Paroxetina puede producir disminución de la rigidez en la erección, por lo que, al combinarla con el Tadalafilo, inhibidor de la 5 fosfodiesterasa, se potenciaría y mantendría firme la erección. En el mercado se encuentran los medicamentos por separado como en el caso de las tabletas de Paroxetina y las de Tadalafilo, las cuales son tomadas por los pacientes a las dosis disponibles que suelen ser más altas de lo necesario, en especial para el caso de la paroxetina, por esto causan efectos secundarios frecuentes y molestos que generan poca adherencia al tratamiento.

El problema técnico que resuelve de esta composición farmacéutica es el de obtener un medicamento de administración sublingual que no sólo actúe de forma más rápida, esto debido a que llega directamente al torrente sanguíneo, sino que las concentraciones en la administración varían de acuerdo con las necesidades de cada paciente.

Por las condiciones anteriores, la composición farmacéutica que aquí se propone es una opción preferida para las personas que sufren disfunción eréctil y eyaculación precoz al mismo tiempo, obteniendo menos efectos secundarios y buscando un tiempo de respuesta más rápido con una concentración más segura y a la medida.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención resuelve el problema planteado al proveer una composición farmacéutica de Paroxetina y Tadalafilo de administración sublingual para el tratamiento de la eyaculación precoz y la disfunción eréctil, cuya administración permite tener un tiempo de respuesta más rápido, una administración más efectiva y una dosificación que va de acuerdo con cada paciente con menos efectos secundarios.

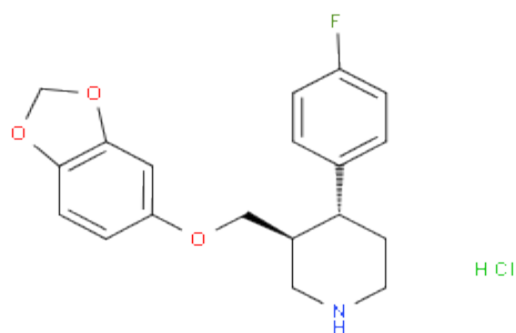
La invención descrita comprende una composición farmacéutica de Paroxetina y Tadalafilo en una proporción 3:1, que se administraría de forma sublingual en forma de gotas o spray, y cuyo tiempo de respuesta es de 30 minutos desde la primera toma. Esta invención tiene como ingredientes activos, una mezcla de Paroxetina entre 8 % p/p y 29 % p/p y Tadalafilo entre 8 % p/p y 13 % p/p, junto con uno o más excipientes incorporados en un vehículo aceptable.

La presente invención proporciona también una técnica para la preparación de la composición química descrita, que comprende las siguientes etapas: preparar la mezcla con el principio activo Paroxetina, preparar la mezcla con el principio activo Tadalafilo, preparar la base con los excipientes, y finalmente preparar el spray sublingual.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

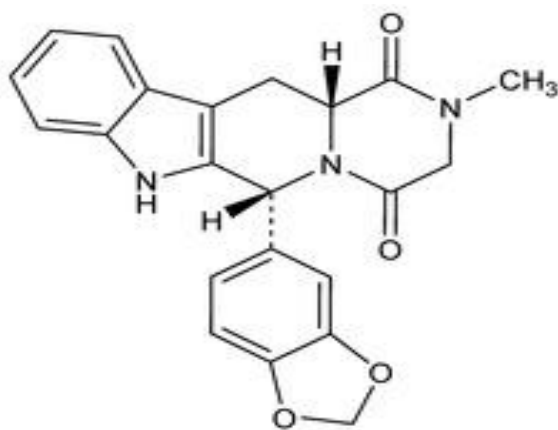
La composición farmacéutica de la invención se relaciona con las siguientes composiciones:

Fórmula 1:



Paroxetina: $C_{19}H_{21}ClFNO_3$

Fórmula 2:



Tadalafilo: $C_{22}H_{19}N_3O_4$

La presente invención consta de una composición farmacéutica de administración sublingual para el tratamiento de disfunciones sexuales cuyo ingrediente activo es una mezcla de Paroxetina y Tadalafilo en una proporción 3:1, junto con uno o más excipientes incorporados en un vehículo aceptable.

Las concentraciones de los ingredientes activos se pueden encontrar en una solución acuosa de la siguiente manera:

- Paroxetina entre el 6 y el 10%
- Tadalafilo entre el 2 y el 5%.

Las composiciones comprenden un soporte farmacéutico acuoso que consta de un agente quelante, edulcorante, espesante/emulsificante, conservante, alcohol, ajustador de pH y estabilizante coloidal.

Las composiciones además pueden comprender otros ingredientes farmacéuticamente aceptables como antioxidantes, sales de sulfito, basificantes, acidificante, buffers, enmascarantes de sabor, entre otros.

La base alcohólica puede ser de tipo alcohol 96°, alcohol de cereales, mezclas de estos, y otras mezclas usualmente empleadas en el estado de la técnica.

Los edulcorantes son seleccionados entre sucralosa, Acesulfame, jarabe simple, sacarosa; y los espesantes/emulsificantes pueden estar entre hidroxietil celulosa y sorbitol.

El agente quelante seleccionado es EDTA y como conservante se emplea el benzoato de sodio o mezcla de metil parabeno y propil parabeno.

El estabilizante coloidal empleado es el dióxido de silicio coloidal que genera fluidez y evita la sedimentación y desplazamiento de partículas.

Los aromatizantes y saborizantes empleados pueden ser de cualquier sabor tal y como se conoce en el estado de la técnica, de manera preferente limón o naranja, y para el enmascarante, el sabor a caramelo.

El pH final de la composición se encuentra entre 6 y 7.

El método de preparación de la composición farmacéutica comprende las siguientes etapas:

- a) Preparar la base con los excipientes;
- b) Preparar la mezcla con el principio activo Tadalafilo;
- c) Preparar la mezcla con el principio activo Paroxetina;
- d) Preparar el spray sublingual.

Esta técnica farmacológica para preparar un spray sublingual puede lograr que la mezcla de los principios activos Paroxetina y Tadalafilo contenga cada uno, concentraciones diferentes, en porcentajes 8 y 29 % p/p, sin afectar el mecanismo de acción del medicamento.

Esta composición farmacológica tiene un tiempo de respuesta en el paciente de 30 minutos aproximadamente, y dado que los dos medicamentos se presentan en un solo vehículo, este fármaco genera mayores efectos terapéuticos y menores efectos secundarios. De la misma manera, se establece que los componentes de la base generan menos rechazo al paladar del paciente.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Proceso de preparación de la base con los excipientes

- a) Pesar los siguientes componentes: Sucralosa 0,3-0,6% p/p, Acido cítrico 0,1-0,15% p/p, Benzoato de sodio 0,1-0,15% p/p, Acesulfame 0,3-0,4% p/p;
- b) Homogenizar o triturar los componentes anteriores y agregar glicerina 25.2% p/p;
- c) Agregar el 61.2% p/p – 60.8 % p/p del agua destilada;
- d) Adicionar aroma-saborizante de limón 2% p/p y aroma-saborizante de naranja 3% p/p;
- e) Adicionar Dióxido de silicio coloidal 1% p/p y completar con 6,7% p/p – 6,8 % p/p de agua destilada;
- f) Verificar que el pH de la mezcla esté entre 7,0 y 7,5.

Ejemplo 2. Proceso de preparación del Tadalafilo

- a) Pesar el Tadalafilo de 2 g a 5 g y transferirlo a un mortero;
- b) Hacer la dilución del activo añadiendo entre 8 y 10mL de alcohol 96° a 20°C hasta obtener una masa blanda. Esta mezcla queda del 8,4% p/p a 12,97 % p/p de tadalafilo.
- c) Agregar del 8, 34% p/p al 5,86 % p/p de la base con los excipientes (Ejemplo 1) a la mezcla;
- d) Transferir la mezcla a un balón;

Ejemplo 3. Proceso de preparación de la Paroxetina

- a) Pesar la Paroxetina del 6 g al 10 g y transferirla a un recipiente;
- b) Realizar dilución de la Paroxetina con 1,13 a 2,26 % p/p de Polietilenglicol 400 y 1,8 a 16,2 % p/p de Polisorbato 80 hasta obtener una masa blanda;
- c) Agregar del 8, 34% p/p al 5,86 % p/p de la base con los excipientes (Ejemplo 1) a la mezcla;
- d) Transferir la mezcla a la preparación del Tadalafilo;

Ejemplo 4. Proceso de la composición farmacéutica en forma de spray

- a) Colocados los activos (Ejemplos 2 y 3) que corresponden entre el 8% p/p y el 29% p/p de la mezcla a un mortero;
- b) Homogenizar,
- c) Agregar el restante de la base con los excipientes entre 66,72% p/p al 46,85 % p/p continuar con la homogenización de la mezcla;
- d) Verificar que el pH de la mezcla esté entre 6.5 y 7.2.

Ejemplo 5. Ventajas del spray frente a la tableta:

TABLETA	SPRAY
No hay indicación para administración sublingual.	Elaborado para aplicación sublingual.
El tamaño de partícula de la tableta es mayor y están compactadas.	Las partículas del principio activo son más pequeñas y están dispersas en la suspensión.
La concentración del principio activo es única o fija, dosis estándar.	Se puede ajustar dosis de acuerdo con cada paciente.
El pH que tiene la tableta elaborada no se ajusta.	El pH se ajusta para que tenga mayor absorción a nivel sublingual.
Solo permite hacer entrega de dosis de 5 o 20 mg de un solo componente, como en el Tadalafilo.	Se puede llegar a dar la dosis máxima requerida en menos de un mililitro, por ejemplo, 48 mg de Paroxetina en 0,6 ml.
Por su presentación, la aplicación de los medicamentos debe darse por separado.	La formulación permite la aplicación de Paroxetina + Tadalafilo simultáneamente.

RESUMEN

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de Paroxetina y Tadalafilo de administración sublingual que se concibe como una opción preferida para las personas que sufren disfunción eréctil y eyaculación precoz al mismo tiempo, obteniendo menos efectos secundarios y buscando un tiempo de respuesta más rápido con una concentración más segura y a la medida.

De la misma manera, esta invención describe el proceso de fabricación que comprende las siguientes etapas: a) preparar la base con los excipientes, b) preparar la mezcla con el principio activo Tadalafilo, c) preparar la mezcla con el principio activo Paroxetina, y d) preparar el spray sublingual.

El soporte farmacéutico acuoso de la composición consta de un agente quelante, edulcorante, humectante, espesante/emulsificante, conservante, alcohol, ajustador de pH, y estabilizante coloidal. Este tipo de composiciones también pueden comprender otros ingredientes farmacéuticamente aceptables como antioxidantes, sales de sulfito, basificantes, acidificante, buffers, enmascarantes de sabor, entre otros.