

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 811 515**

(51) Int. Cl.:

<b>A61K 38/00</b>	(2006.01)	<b>A61K 9/107</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/403</b>	(2006.01)	<b>A61K 9/70</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4045</b>	(2006.01)	<b>A61K 47/10</b>	(2007.01)
<b>A61K 31/404</b>	(2006.01)	<b>A61K 47/26</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4196</b>	(2006.01)	<b>A61K 47/36</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/422</b>	(2006.01)	<b>A61K 47/16</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/4465</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/522</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/54</b>	(2006.01)		
<b>A61K 31/48</b>	(2006.01)		

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.12.2011 PCT/US2011/067993**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **05.07.2012 WO12092528**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.12.2011 E 11852275 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.07.2020 EP 2658551**

---

(54) Título: **Tratamiento de disfunción eréctil y otras indicaciones**

(30) Prioridad:

**29.12.2010 US 201061427999 P**  
**29.12.2010 US 201061428213 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**12.03.2021**

(73) Titular/es:

**STRATEGIC SCIENCE & TECHNOLOGIES, LLC (100.0%)**  
**58 Charles Street Cambridge MA 02141, US**

(72) Inventor/es:

**FOSSEL, ERIC THOR**

(74) Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 811 515 T3

---

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Tratamiento de disfunción eréctil y otras indicaciones

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere en líneas generales al suministro transdérmico y, en particular, al suministro transdérmico de inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 y otros compuestos.

10 Antecedentes

Los inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 son fármacos usados para bloquear la acción degradante de la fosfodiesterasa de tipo 5 sobre el GMP cíclico en las células del músculo liso que revisten los vasos sanguíneos que abastecen el cuerpo cavernoso del pene. Estos fármacos se usan normalmente en el tratamiento de la disfunción eréctil.

15 Los inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 normalmente se suministran por vía oral. Actualmente, no se han aprobado formulaciones transdérmicas de inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 por la FDA. Por consiguiente, se necesitan sistemas y métodos para suministro transdérmico de cantidades clínicamente útiles de inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5.

20 25 El documento US 2009/0105336 divulga un tratamiento que potencia la capacidad del organismo para la cicatrización de heridas. Se describe una crema tópica que mejora el flujo de sangre mediante el suministro transdérmico del precursor de óxido nítrico L-arginina en solitario o con un complemento, teofilina. El suministro de los agentes activos se consigue mediante el uso de un vehículo que contiene un entorno biofísico hostil que también es hostil para la formación de enlaces de hidrógeno.

Sumario de la invención

30 La presente invención se refiere en líneas generales al suministro transdérmico de inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 y otros compuestos. El asunto en cuestión de la presente invención implica, en algunos casos, productos interrelacionados, soluciones alternativas a un problema particular, y/o una pluralidad de diferentes usos de uno o más sistemas y/o artículos.

35 En este documento se divultan varios métodos de administración a un sujeto de una composición para la prevención o tratamiento de una afección particular. Debe apreciarse que, en cada uno de dichos aspectos de la invención, la invención se refiere específicamente a la composición para su uso en el tratamiento o prevención de esa afección particular.

40 45 En algunas realizaciones, los aspectos de la divulgación se refieren a composiciones para suministrar un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 y/o una sal del mismo a un sujeto. En algunas realizaciones, una composición comprende un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 y/o una sal del mismo en un entorno biofísico hostil para suministro tópico a la piel de un sujeto. En algunas realizaciones, una composición también comprende un donador de óxido nítrico. En algunas realizaciones, una composición comprende además uno o más compuestos que estabilizan y/o promueven de otro modo la eficacia de almacenamiento y/o suministro (por ejemplo, con o sin un donador de óxido nítrico).

50 55 60 En algunas realizaciones, las composiciones divulgadas en este documento aumentan la eficacia del suministro directo del compuesto a un sitio diana usando suministro transdérmico, reduciendo significativamente de ese modo la exposición sistémica y reduciendo los posibles efectos secundarios. Por ejemplo, un suministro transdérmico de acuerdo con la divulgación puede reducir la exposición sistémica a menos de un 10 % (por ejemplo, menos de un 5 %, o entre un 0,1 % y un 1 %, o incluso menos) de la exposición sistémica resultante de una dosificación oral requerida para el suministro eficaz del compuesto. Por ejemplo, la exposición sistémica de un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 (por ejemplo, sildenafilo) que se suministra por vía tópica de acuerdo con la divulgación puede ser de aproximadamente un 0,3 % de la exposición sistémica resultante de formulaciones orales. Además, en algunas realizaciones, las composiciones divulgadas en este documento proporcionan velocidades inesperadamente elevadas de acción del compuesto que se está suministrando (por ejemplo, con respecto al suministro oral u otras técnicas de suministro usadas para el compuesto). Por consiguiente, en algunas realizaciones, aspectos de la divulgación son útiles para tratamiento rápido cuando se requiere suministro de una cantidad terapéutica de un compuesto dentro de un corto periodo de tiempo. Las formulaciones de suministro tópico descritas en este documento pueden suministrar un compuesto a un tejido diana más rápidamente que una formulación oral, por ejemplo. Las formulaciones de suministro tópico también permiten el suministro local dirigido de una cantidad terapéuticamente eficaz de compuesto sin necesidad de un aumento sistémico significativo en la cantidad de compuesto. Sin embargo, debe apreciarse que las formulaciones tópicas pueden usarse para suministro sistémico si así se requiere.

65 De acuerdo con un primer aspecto de la invención, se proporciona una composición para su uso en un método de tratamiento de la disfunción sexual en un sujeto, preferiblemente un sujeto humano, comprendiendo la composición:

una sal iónica presente a una concentración de al menos aproximadamente un 5 % en peso de la composición; goma xantana; propilenglicol; polisorbato 20; sildenafilo y/o una sal del mismo; y un donador de óxido nítrico que comprende L-arginina, una sal de L-arginina y/o HCl de L-arginina, en la que el método comprende aplicar de forma tópica la composición a los genitales.

- 5 En algunas realizaciones, al menos aproximadamente un 80 % en peso de la composición comprende agua, al menos una sal cloruro, un donador de óxido nítrico, un polímero de estabilización, propilenglicol, un tensioactivo polisorbato y un inhibidor de fosfodiesterasa de tipo 5 y/o una sal del mismo.
- 10 La composición, de acuerdo con otro conjunto más de realizaciones, incluye un donador de óxido nítrico, un entorno biofísico hostil y un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 y/o una sal del mismo.
- 15 De acuerdo con otro conjunto más de realizaciones, la composición comprende o consiste esencialmente en agua, cloruro de sodio, un donador de óxido nítrico, estearato de glicerilo, alcohol cetílico, cloruro de magnesio, escualano, un polímero de estabilización, miristato de isopropilo, ácido oleico, propilenglicol, un tensioactivo polisorbato y un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 y/o una sal del mismo.
- 20 En otro conjunto más de realizaciones, la composición comprende cada uno de los siguientes compuestos a concentraciones de no más de  $\pm 20\%$  de las concentraciones indicadas: agua a una concentración de aproximadamente un 35 % a aproximadamente un 55 % en peso, cloruro de sodio a una concentración de aproximadamente un 2,5 % a aproximadamente un 15 % en peso, un donador de óxido nítrico a una concentración de aproximadamente un 2,5 % a aproximadamente un 15 % en peso, estearato de glicerilo a una concentración de aproximadamente un 4 % a aproximadamente un 10 % en peso, alcohol cetílico a una concentración de aproximadamente un 4 % a aproximadamente un 10 % en peso, cloruro de magnesio a una concentración de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 5 % en peso, escualano a una concentración de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 8 % en peso, un tensioactivo polisorbato a una concentración de aproximadamente un 0,2 % a aproximadamente un 2 % en peso, miristato de isopropilo a una concentración de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 5 % en peso, ácido oleico a una concentración de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 5 % en peso, propilenglicol a una concentración de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 10 % en peso, un polímero de estabilización a una concentración de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 10 % en peso y un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 y/o una sal del mismo a una concentración de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 10 % en peso.
- 25 En algunas realizaciones, una composición comprende aproximadamente un 5 % (por ejemplo, de un 1 % a un 15 %, o más o menos) en peso de inhibidor (por ejemplo, sildenafilo u otro inhibidor) en una emulsión de aceite/agua que comprende además aproximadamente un 10 % de cloruro de sodio, un 5 % de cloruro de potasio y aproximadamente un 2,5 % de cloruro de magnesio. Por ejemplo, el inhibidor puede ser un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 y/o una sal del mismo.
- 30 En algunas realizaciones, el pH de una composición se optimiza para ionizar el inhibidor mientras permanece compatible con intervalos de pH aceptables para el contacto con la piel (por ejemplo, dentro de un intervalo de aproximadamente pH 5 a aproximadamente pH 8). En algunas realizaciones, un pH por debajo de 10 es suficiente para ionizar un inhibidor tal como sildenafilo o compuesto relacionados. En algunas realizaciones, un pH de 5-8 ( $\pm 0,5$ ) es eficaz. En algunas realizaciones, un pH de 6,5 (por ejemplo,  $\pm 0,5$ ) es particularmente eficaz. En algunas realizaciones, puede usarse un pH al menos aproximadamente 1 unidad de pH por encima o por debajo (por ejemplo, al menos aproximadamente 2 unidades de pH por encima o por debajo) del pKa de un inhibidor, particularmente si el pH está dentro del intervalo de aproximadamente pH 5,0-8,0 que es particularmente compatible para contacto tópico directo con la piel. El inhibidor puede ser, por ejemplo, un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 y/o una sal del mismo, o cualquier inhibidor analizado en este documento.
- 35 De acuerdo con algunas realizaciones, una concentración salina relativamente elevada, por ejemplo, de al menos aproximadamente un 2 % (por ejemplo, aproximadamente un 5 %, aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 15 %, aproximadamente un 20 %, aproximadamente un 25 %, aproximadamente un 25-50 %, en peso) es útil para proporcionar un entorno biofísico hostil que promueva la migración transdérmica de un inhibidor (por ejemplo, sildenafilo). En algunas realizaciones, las emulsiones descritas en este documento, por ejemplo, que contiene un polímero de estabilización y/o un tensioactivo polisorbato y/o propilenglicol (o un glicol de bajo peso molecular, o un poliglicol tal como polietilenglicol u otro poliglicol - sin embargo, debe apreciarse que glicoles con números pares de carbonos pueden ser tóxicos, particularmente para glicoles más pequeños tales como etilenglicol y butilenglicol, y deben evitarse o excluirse) son inesperadamente eficaces en estabilizar el inhibidor en la composición de alto contenido salino en una forma que permanece eficaz durante un periodo prolongado - por ejemplo, que retiene el rápido suministro transdérmico del inhibidor durante al menos varias semanas o meses. En algunos casos, el inhibidor es un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 y/o una sal del mismo.
- 40 En algunas realizaciones, una composición también incluye un donador de óxido nítrico (por ejemplo, L-Arg) que puede ser útil para aumentar el flujo de sangre local y promover además el suministro del compuesto. De acuerdo con otro
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65

conjunto de realizaciones, la composición comprende un polímero de estabilización, propilenglicol, un tensioactivo polisorbato y un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 y/o una sal del mismo.

5 En otro conjunto más de realizaciones, al menos aproximadamente un 80 % en peso de la composición comprende agua, al menos una sal cloruro, un polímero de estabilización, propilenglicol, un tensioactivo polisorbato y un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 y/o una sal del mismo.

10 En otro aspecto, la presente divulgación abarca métodos de preparación de una o más de las realizaciones descritas en este documento, por ejemplo, una composición que comprende un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5. En otro aspecto más, la presente divulgación abarca métodos de uso de una o más de las realizaciones descritas en este documento, por ejemplo, una composición que comprende un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5. En otro aspecto más, la presente divulgación abarca diversos usos de una composición que incluye un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5. Por ejemplo, la composición puede usarse para tratar la disfunción eréctil.

15 En algunas realizaciones, aspectos de la invención se refieren a un parche que comprende una composición de la invención (por ejemplo, con o sin un donador de óxido nítrico, y con o sin uno o más compuestos estabilizantes). En algunas realizaciones, una composición está en forma de una crema o pomada que se incorpora en el parche. Sin embargo, también puede usarse otras configuraciones.

20 En algunas realizaciones, aspectos de la divulgación se refieren a métodos y formulaciones para suministrar un compuesto de forma local a una fracción de la dosis sistémica requerida usando suministro oral. En algunas realizaciones, un entorno biofísico hostil puede evaluarse para potenciar el suministro local a través de una aplicación tópica. Dependiendo de la aplicación terapéutica, puede usarse una configuración de suministro apropiada (por ejemplo, una combinación de concentración de compuesto, entorno biofísico hostil, crema, parche, etc.) para reducir 25 la cantidad sistémica del compuesto requerida para una aplicación terapéutica eficaz.

30 En algunas realizaciones, aspectos de la invención se refieren a la reducción o evitación de los efectos secundarios (en hombres y en mujeres donde los efectos secundarios han provocado que la FDA rechace su aprobación) asociados con niveles sistémicos de inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 necesarios para producir un efecto local deseado cuando se administran por vía oral. En algunas realizaciones, aspectos de la invención pueden usarse para tratar la disfunción sexual en hombres y/o mujeres proporcionando una formulación tópica de uno o más inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5. La formulación tópica puede usarse para proporcionar niveles locales que sean eficaces (por ejemplo, por aplicación tópica a los genitales masculinos o femeninos) sin provocar niveles sistémicos elevados que estén asociados con las dosificaciones requeridas para administración oral eficaz. En algunas realizaciones, aspectos 35 de la divulgación proporcionan una formulación de suministro tópica que es eficaz en aproximadamente 5 minutos (por ejemplo, en menos de aproximadamente 30, menos de aproximadamente 20, menos de aproximadamente 15, menos de aproximadamente 10 o menos de aproximadamente 5 minutos) después de la aplicación tópica, en contraposición a la espera durante 30 minutos a 1 hora o más para que una administración oral tenga efecto.

40 Otras ventajas y características novedosas de la presente invención llegarán a ser evidentes a partir de la siguiente descripción detallada de diversas realizaciones no limitantes de la invención cuando se considere conjuntamente con los dibujos adjuntos.

#### 45 Descripción detallada

45 La presente divulgación se refiere en líneas generales al suministro transdérmico de diversos compuestos. En algunos aspectos, el suministro transdérmico puede facilitarse mediante el uso de un entorno biofísico hostil. Un conjunto de realizaciones proporciona una composición para suministro tópico, que comprende un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 y/o una sal del mismo y, opcionalmente, un entorno biofísico hostil y/o un donador de óxido nítrico. En algunos 50 casos, la composición puede estabilizarse usando una combinación de un polímero de estabilización (tal como goma xantana, KELTROL® BT y/o KELTROL® RD), propilenglicol y un tensioactivo polisorbato tal como polisorbato 20, cuya combinación proporciona inesperadamente termoestabilidad a la composición, por ejemplo, a temperaturas elevadas tales como al menos 40 °C (al menos aproximadamente 104 °F), en comparación con composiciones que carecen de uno o más de estos.

55 De acuerdo con algunas realizaciones, las composiciones que comprenden una composición de contenido salino relativamente elevado (por ejemplo, alto contenido de cloruro) son inesperadamente eficaces para suministro tópico de un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 (por ejemplo, sildenafil u otro inhibidor, incluyendo sales del mismo). En algunas realizaciones, un suministro potenciado por sal (por ejemplo, en una composición que tiene al menos un 60 2 % de sal, al menos un 5 % de sal, al menos un 10 % de sal, al menos un 15 % de sal o mayor como se describe en este documento) es particularmente eficaz cuando el pH de la composición está optimizado para ionizar el compuesto que se está suministrando (por ejemplo, al menos aproximadamente un 80 %, al menos aproximadamente un 90 %, al menos aproximadamente un 95 % o aproximadamente un 99 % o más) que se ioniza. Debe apreciarse que, dependiendo del pKa del compuesto y el pH de la composición, la forma ionizada puede ser aniónica o catiónica (por ejemplo, debido a protonación). En algunas realizaciones, un compuesto puede contener varios grupos ionizables que tienen, cada uno, un pKa diferente. En algunas realizaciones, es suficiente que al menos 1, 2 o 3 de los grupos se

ionen para que el suministro potenciado por sal sea eficaz. En algunas realizaciones, un grupo ionizable se ioniza suficientemente si el pH de la composición es al menos 1 unidad de pH, o al menos 2 unidades de pH (por ejemplo, 1, 1-2, 2-3 o más unidades de pH) por debajo del pKa del grupo y es catiónico (debido a protonación) por debajo de su pKa. Asimismo, en algunas realizaciones, un grupo ionizable se ioniza suficientemente si el pH de la composición

5 es al menos 1 unidad de pH, o al menos 2 unidades de pH (por ejemplo, 1, 1-2, 2-3 o más unidades de pH) por encima del pKa del grupo y es aniónico (debido a desprotonación) por encima de su pKa. En algunas realizaciones, la presencia de cloruro de magnesio, por ejemplo, a un 0,1-5 % en peso, puede ayudar a estabilizar composiciones que contienen compuestos con pKa relativamente elevados (por ejemplo, por encima de 8,0, por encima de 9,0, por encima de 10,0 o mayor). En algunas realizaciones, el pH de una composición puede mantenerse usando un tampón. Sin embargo, el pH de las composiciones de la invención es sorprendentemente estable sin un tampón. En algunas realizaciones, un pH deseado puede establecerse valorando la mezcla con un ácido (por ejemplo, HCl) o una base (por ejemplo, NaOH). El pH de la composición resultante (por ejemplo, cuando se formula como una emulsión como se describe en este documento) puede ser estable (por ejemplo, suficientemente para que la composición sea eficaz para suministro transdérmico) durante períodos prolongados de tiempo (por ejemplo, semanas, meses o 1 o más años).

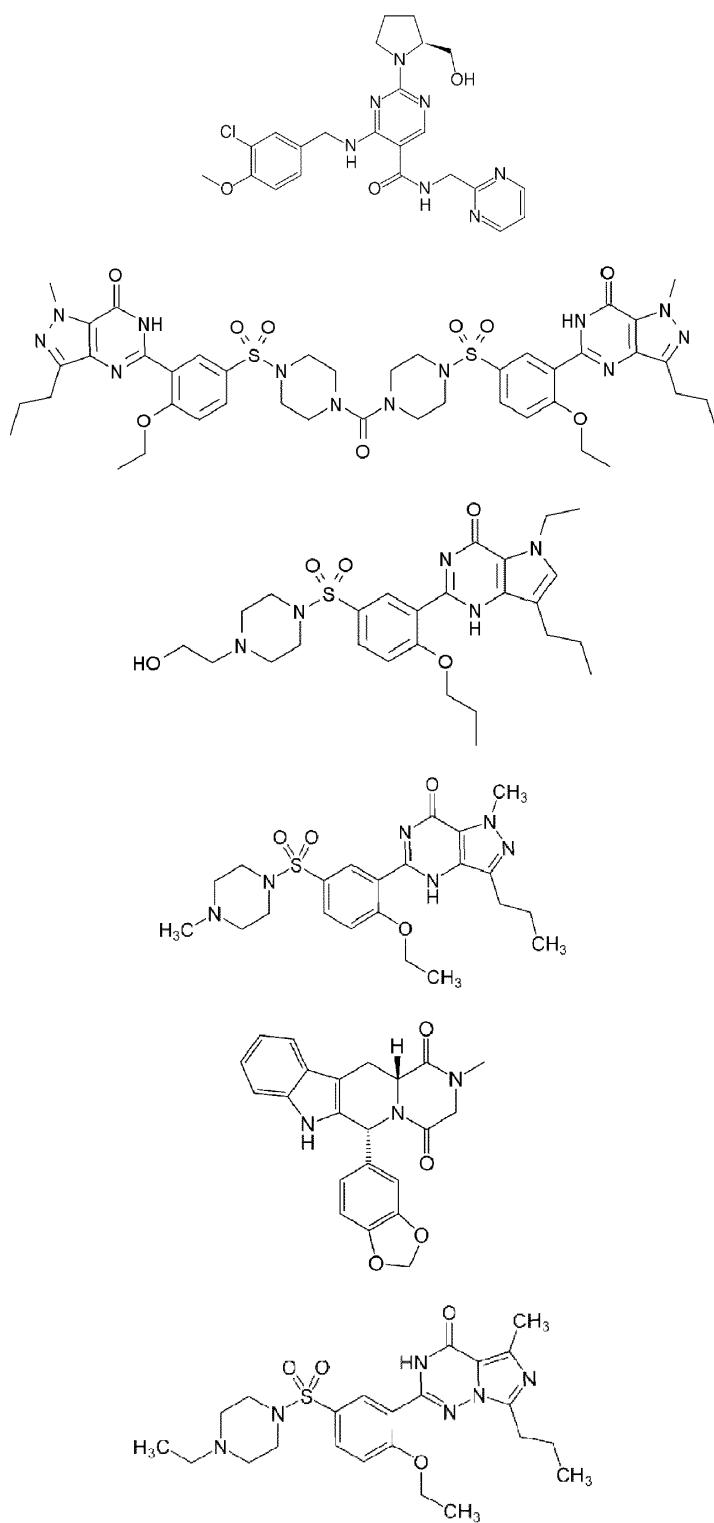
De acuerdo con algunas realizaciones, una composición con alto contenido salino que contiene un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 es inesperadamente estable cuando se formula como una emulsión (por ejemplo, una emulsión de agua en aceite o una emulsión de aceite en agua, por ejemplo, que incluye uno o más de un polímero de estabilización y/o un tensioactivo polisorbato y/o propilenglicol (u otro glicol de bajo peso molecular, o un poliglicol) como se describe en este documento). En algunas realizaciones, el pH de la composición que comprende la emulsión y alta concentración salina se selecciona para ionizar el compuesto que se está suministrando como se describe en este documento.

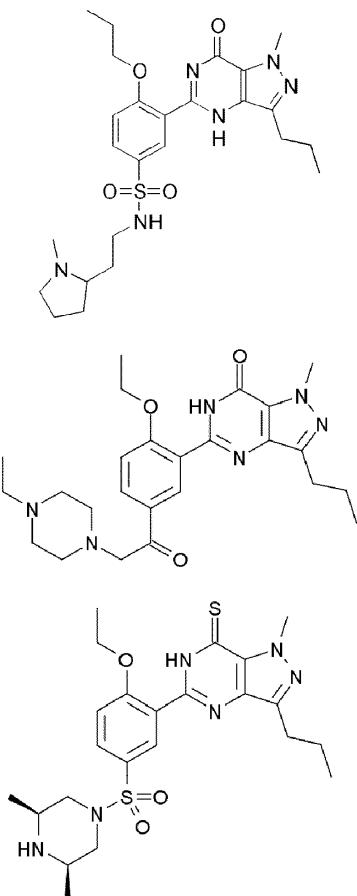
20 25 En algunas realizaciones, el suministro tópico de acuerdo con la divulgación (por ejemplo, suministro tópico de inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5, por ejemplo, sildenafil) proporciona un efecto sorprendentemente rápido (en aproximadamente 1-5 minutos). Por el contrario, un equivalente oral requiere aproximadamente 60 minutos o más para producir efecto. Por consiguiente, aspectos de la invención proporcionan composiciones para suministrar un tratamiento eficaz a un sujeto para tratar o prevenir la disfunción eréctil. En algunas realizaciones, se proporciona una 30 35 composición tópica que puede aplicarse a una región genital de una mujer u hombre (por ejemplo, el pene de un hombre) para tratar una disfunción eréctil (por ejemplo, promover una erección) en menos de 60 minutos, menos de 45 minutos, menos de 30 minutos o menos de 15 minutos desde la aplicación.

40 45 Un aspecto de la invención proporciona composiciones para el suministro tópico de sustancias tales como agentes farmacéuticos (por ejemplo, fármacos, compuestos biológicos, etc.). Los agentes farmacéuticos pueden aplicarse a la piel de un sujeto, por ejemplo, un ser humano, para ayudar en el tratamiento de afecciones médicas o enfermedades, y/o los síntomas asociados de las mismas. En algunas realizaciones, la divulgación proporciona el tratamiento de afecciones médicas o enfermedades y/o dolencias usando agentes farmacéuticos (por ejemplo, para tratar a un sujeto diagnosticado con una afección médica o enfermedad, como se describe en este documento) y, en algunos casos, la divulgación proporciona el suministro de una cantidad mínima de agentes farmacéuticos para proporcionar niveles eficaces de medicación a una zona afectada de forma típica mientras se limitan los efectos secundarios. En algunos casos, la dosificación eficaz del agente farmacéutico puede ser menor que la dosificación eficaz del agente farmacéutico cuando se toma por vía oral.

50 55 Por ejemplo, en un conjunto de realizaciones, el agente farmacéutico es un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 y/o una sal del mismo. Un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 es un fármaco que bloquea la acción degradante de la fosfodiesterasa de tipo 5 sobre el GMP cíclico, por ejemplo, en las células de músculo liso que revisten los vasos sanguíneos que abastecen el cuerpo cavernoso del pene. Parte del proceso fisiológico de la erección implica la liberación de óxido nítrico (NO) en la vasculatura del cuerpo cavernoso como resultado de la estimulación sexual. El NO activa la enzima guanilato ciclase que provoca niveles aumentados de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), dando lugar a la relajación del músculo liso en los vasos sanguíneos que abastecen el cuerpo cavernoso, provocando un flujo de sangre aumentado y una erección. Por consiguiente, los inhibidores de la PDE5 inhiben la degradación del GMPc por la fosfodiesterasa de tipo 5, aumentando el flujo de sangre al pene durante la estimulación sexual.

Ejemplos no limitantes de inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 incluyen, aunque sin limitación, avanafil, lodenafil, mirodenafil (pKa de 6,0), sildenafil (o análogos del mismo, por ejemplo, acetildenafil, hidroxiacetildenafil o dimetilsildenafil), tadalafilo (pKa de 18), vardenafil (pKa de 3,4, 6,7, 8,8 y 14), udenafil (pKa de 10,53), acetildenafil o tiometisosildenafil. Las estructuras de estos compuestos se muestran respectivamente a continuación:





5

Por consiguiente, diversos aspectos de la invención se refieren a composiciones que incluyen un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 para suministro transdérmico o aplicación tópica a un sujeto. Otros compuestos tales como sales o derivados de inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 (incluyendo sales o derivados de los compuestos anteriores) también se incluyen en otras realizaciones; por tanto, debe entenderse que, en cualquier realización descrita en este documento que use un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5, este es a modo de ejemplo únicamente, y otras realizaciones de la invención se refieren a sales de inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5, derivados de inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5, etc., en lugar de y/o además de inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5.

10 Los inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 u otros agentes farmacéuticos (por ejemplo, sales o derivados de inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5, etc.) pueden estar presentes a cualquier concentración adecuada. Por ejemplo, en algunos casos, el agente farmacéutico puede estar presente a una concentración de al menos aproximadamente un 0,1 %, al menos aproximadamente un 0,3 %, al menos aproximadamente un 0,5 %, al menos aproximadamente un 0,7 %, al menos aproximadamente un 1 %, al menos aproximadamente un 2 %, al menos aproximadamente un 3 %, al menos aproximadamente un 4 %, al menos aproximadamente un 5 %, al menos aproximadamente un 6 %, al menos aproximadamente un 7 %, al menos aproximadamente un 7,5 %, al menos aproximadamente un 8 %, al menos aproximadamente un 9 % o al menos aproximadamente un 10 % en peso de la composición. En determinadas realizaciones, el agente farmacéutico puede estar presente a una concentración de no más de aproximadamente un 1 %, no más de aproximadamente un 2 %, no más de aproximadamente un 3 %, no más de aproximadamente un 4 %, no más de aproximadamente un 5 %, no más de aproximadamente un 6 %, no más de aproximadamente un 7 %, no más de aproximadamente un 8 %, no más de aproximadamente un 9 %, no más de aproximadamente un 10 %, no más de aproximadamente un 12 %, no más de aproximadamente un 15 % o no más de aproximadamente un 20 % en peso de la composición. Además, el agente farmacéutico puede estar presente en forma natural y/o como una o más sales. Por ejemplo, si está presente un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5, puede usarse en su forma natural, y/o como una o más sales, por ejemplo, la sal de sodio, la sal de potasio, la sal de magnesio, la sal de lisina, la sal de arginina, la sal de lactato o la sal de citrato de un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5, por ejemplo, avanafil, Iodenafil, mirodenafil, sildenafile, tadalafil, vardenafil, udenafil, acetildenafil, tiometisosildenafil, etc. Para formas salinas del agente farmacéutico, "en peso de la composición" incluye la forma salina completa del agente farmacéutico, por ejemplo, el propio agente, así como cualquier contraión tal como sodio, potasio, etc. La cantidad del agente farmacéutico puede determinarse en una composición, por ejemplo, usando técnicas tales como HPLC o HPLC/EM que son conocidas por los expertos en la materia.

Muchos inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5 están fácilmente disponibles en el mercado. En algunos casos, el inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 puede obtenerse como una mezcla racémica, por ejemplo, de tadalafilo (por ejemplo, (R,R)-tadalafilo, (R,S)-tadalafilo, (S,R)-tadalafilo y (S,S)-tadalafilo). Sin embargo, en otros casos, uno de los enantiómeros puede estar presente en una cantidad mayor que el otro. Por ejemplo, al menos aproximadamente un 60 %, al menos aproximadamente un 70 %, al menos aproximadamente un 80 %, al menos aproximadamente un 90 % o al menos aproximadamente un 95 % del inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 dentro de la composición puede estar presente como uno de los enantiómeros. Las técnicas para preparar o separar inhibidores racémicos de la fosfodiesterasa de tipo 5 son conocidas; véase, por ejemplo, Gao, *et al.*, "Chiral Separation of Two Pairs of Enantiomers of Tadalafil by High-Performance Liquid Chromatography," *J. Chromatogr. Sci.*, 45:540-543, 2007.

La composición también puede comprender un donador de óxido nítrico en algunas realizaciones, por ejemplo, L-arginina y/o clorhidrato de L-arginina. En algunos casos, dicho donador de óxido nítrico puede usarse para aumentar el flujo de sangre localizado en el sitio donde se aplica la composición, que puede potenciar el suministro del agente farmacéutico. El donador de óxido nítrico puede estar presente a cualquier concentración adecuada dentro de la composición. Por ejemplo, en algunos casos, el donador de óxido nítrico está presente a una concentración de al menos aproximadamente un 1 %, al menos aproximadamente un 2 %, al menos aproximadamente un 3 %, al menos aproximadamente un 4 %, al menos aproximadamente un 5 %, al menos aproximadamente un 6 %, al menos aproximadamente un 7 %, al menos aproximadamente un 7,5 %, al menos aproximadamente un 8 %, al menos aproximadamente un 9 % o al menos aproximadamente un 10 % en peso de la composición. En algunos casos, puede usarse uno o más donadores de óxido nítrico (por ejemplo, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, etc. donadores de óxido nítrico). En algunos casos, puede haber no más de 3, 5, 7 o 10 donadores de óxido nítrico presentes dentro de la composición.

Un "donador de óxido nítrico", como se usa en este documento, es un compuesto que puede liberar óxido nítrico y/o transferir químicamente el resto de óxido nítrico a otra molécula, directa o indirectamente, por ejemplo, a través de un proceso biológico. El donador de óxido nítrico puede liberar óxido nítrico a la piel, y/o tejidos tales como músculos y/o elementos del sistema circulatorio en cercana proximidad a la superficie de la piel. Ejemplos no limitantes de donadores de óxido nítrico incluyen arginina (por ejemplo, L-arginina y/o D-arginina), derivados de arginina (por ejemplo, clorhidrato de L-arginina y/o clorhidrato de D-arginina), nitroglicerina, aductos nucleófilos de óxido nítrico unido a polisacárido, hidroxilaminas N-nitroso-N-sustituidas, 1,3-(nitrooximetil)fenil-2-hidroxibenzoato, etc., y/o cualquier combinación de estos y/u otros compuestos.

Además de la L-arginina y el clorhidrato de L-arginina, otros ejemplos no limitantes de donadores de óxido nítrico incluyen D,L-arginina, D-arginina o ésteres alquílicos (por ejemplo, de etilo, metilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *terc*-butilo, etc.) de L-arginina y/o D-arginina (por ejemplo, un éster metílico, un éster etílico, un éster propílico, un éster butílico, etc.) y/o sales de los mismos, así como otros derivados de arginina y otros donadores de óxido nítrico. Por ejemplo, ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen clorhidrato, glutamato, butirato o glicolato (por ejemplo, que producen glutamato de L-arginina, butirato de L-arginina, glicolato de L-arginina, clorhidrato de D-arginina, glutamato de D-arginina, etc.). Otros ejemplos más de donadores de óxido nítrico incluyen compuestos basados en L-arginina tales como, aunque sin limitación, L-homoarginina, N-hidroxi-L-arginina, L-arginina nitrosilada, L-arginina nitrosilada, N-hidroxi-L-arginina nitrosilada, N-hidroxi-L-arginina nitrosilada, citrulina, ornitina, linsidomina, nítrida, glutamina, etc., y sales de los mismos (por ejemplo, clorhidrato, glutamato, butirato, glicolato, etc.), y/o cualquier combinación de estos y/u otros compuestos. Otros ejemplos no limitantes más de donadores de óxido nítrico incluyen S-nitrosotioles, nitritos, 2-hidroxi-2-nitrosohidrazinas, o sustratos de diversas formas de óxido nítrico sintasa. En algunos casos, el donador de óxido nítrico puede ser un compuesto que estimule la producción endógena de óxido nítrico *in vivo*. Ejemplos de dichos compuestos incluyen, aunque sin limitación, L-arginina, sustratos de diversas formas de óxido nítrico sintasa, determinadas citocinas, adenosina, bradicinina, calreticulina, bisacodilo, fenoltaleína, OH-arginina o endotelina, y/o cualquier combinación de estos y/u otros compuestos.

Por consiguiente, debe entenderse que, en cualquiera de las realizaciones descritas en este documento, que describen L-arginina y/o clorhidrato de L-arginina, también pueden usarse en su lugar otros donadores de óxido nítrico, o en combinación con L-arginina y/o clorhidrato de L-arginina, en otras realizaciones de la invención.

En algunos casos, la concentración del donador de óxido nítrico dentro de la composición puede personalizarse para que tenga una duración de tratamiento eficaz de al menos aproximadamente 3 horas, al menos aproximadamente 5 horas o al menos aproximadamente 8 horas o más en determinados casos. La duración también puede controlarse, por ejemplo, controlando la concentración de un agente penetrante usando junto con el donador de óxido nítrico. Los agentes de penetración se analizan en detalle en este documento. La concentración real para una aplicación particular puede determinarla el experto en la materia usando nada más que experimentación rutinaria, por ejemplo, midiendo la cantidad de transporte del donador de óxido nítrico como una función de la concentración *in vitro* a través de piel de cadáver o modelos animales adecuados, injertos de piel, membranas de modelo sintéticas, modelos humanos o similares.

Como un ejemplo no limitante particular, en determinadas realizaciones, se proporciona óxido nítrico usando L-arginina, por ejemplo, a una concentración de al menos aproximadamente un 0,5 % en peso (% en peso o p/v) de L-arginina (opcionalmente con uno o más agentes penetrantes como se analiza en este documento, por ejemplo, un agente penetrante que puede crear un entorno biofísico hostil), al menos aproximadamente un 0,75 % en peso, al

menos aproximadamente un 1 % en peso, al menos aproximadamente un 2 % en peso, al menos aproximadamente un 3 % en peso, al menos aproximadamente un 5 % en peso, al menos aproximadamente un 7 % en peso, al menos aproximadamente un 10 % en peso o al menos aproximadamente un 15 % en peso. La L-arginina puede estar presente en un vehículo de suministro adecuado, tal como una crema o una loción. La L-arginina puede ser particularmente útil en algunos casos debido a su baja toxicidad, su alta solubilidad y/o su bajo coste. Otros ejemplos de donadores de óxido nítrico se analizan en la solicitud de patente internacional n.º PCT/US2005/005726, presentada el 23 de febrero de 2005, titulada "Topical Delivery of a Nitric Oxide Donor to Improve Body and Skin Appearance," de E.T. Fossel, publicada como WO 2005/081964 el 9 de septiembre de 2005.

5 10 Sin el deseo de limitarse a teoría alguna, en general se cree que el flujo del agente farmacéutico a través de la piel puede ralentizarse según se acumula dentro del tejido. La primera ley de Fick de la difusión sugiere que, cuando la concentración dentro llega a ser sustancialmente igual a la de fuera, el flujo pasivo se detiene. El flujo de sangre local aumentado puede evitar o al menos disminuir la interrupción del flujo del agente farmacéutico. Por tanto, cuando la 15 composición se aplica a la piel, el agente farmacéutico sale del vehículo al interior del tejido más fácilmente, ya que el agente farmacéutico se dispersa por flujo y su concentración no se acumula en el tejido. Por tanto, en determinadas realizaciones, los agentes farmacéuticos pueden introducirse en la piel, por ejemplo, un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 y/o una sal o derivado de un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5, tal como avanafil, Iodenafil, mirodenafil, sildenafil, tadalafilo, vardenafil, udenafil, acetildenafil o tiometisosildenafil. Por consiguiente, la 20 composición puede suministrarse de forma local y/o sistémica; inicialmente, gran parte del suministro es local en primer lugar (es decir, a través de la piel) pero, en algunos casos, los agentes farmacéuticos también pueden distribuirse de forma sistémica, por ejemplo, tras alcanzar el riego sanguíneo.

25 La composición también puede comprender un entorno biofísico hostil para un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 en algunas realizaciones. En un entorno biofísico hostil, el entorno que rodea el agente farmacéutico (por ejemplo, un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5, etc.) puede ser de tal manera que el agente farmacéutico esté en un entorno química y/o energéticamente desfavorable, con respecto a la piel (por ejemplo, el potencial química y/o la energía libre del agente farmacéutico dentro del entorno biofísico hostil es significativamente mayor que el potencial químico y/o la energía libre del agente farmacéutico dentro de la piel, favoreciendo energéticamente, por tanto, el 30 transporte a la piel), especialmente el estrato córneo.

30 Ejemplos de dichas composiciones se analizan en la solicitud de patente internacional n.º PCT/US2005/013228, presentada el 19 de abril de 2005, titulada "Transdermal Delivery of Beneficial Substances Effectuated by a Hostile Biophysical Environment," de E. Fossel, publicada como WO 2005/102282 el 3 de noviembre de 2005. Otras técnicas para entornos biofísicos hostiles se analizan en detalle en este documento. Por consiguiente, determinadas 35 realizaciones de la invención se refieren en líneas generales a composiciones para suministro tópico a la piel de un sujeto, que comprenden un donador de óxido nítrico, un entorno biofísico hostil y un agente farmacéutico tal como un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 o una sal o un derivado de un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5, o similares.

40 Un entorno biofísico hostil de la invención puede comprender, en diversas realizaciones, alta fuerza iónica, una alta concentración de agentes osmóticos tales como ureas, glúcidos o carbohidratos, un entorno de alto pH (por ejemplo, mayor de aproximadamente 7, mayor de aproximadamente 8, mayor de aproximadamente 9, mayor de aproximadamente 10, mayor de aproximadamente 11, mayor de aproximadamente 12 o mayor de aproximadamente 13), un entorno de bajo pH (menor de aproximadamente 5, menor de aproximadamente 4, menor de aproximadamente 45 3 o menor de aproximadamente 2), componentes altamente hidrófobos o componentes altamente hidrófilos u otras sustancias que causen un aumento en el potencial químico y/o energía libre del agente farmacéutico, o cualquier combinación de dos o más de estos y/u otros compuestos. Un componente hidrófobo puede tener, en algunas realizaciones, un coeficiente de reparto en octanol-agua de al menos aproximadamente 100, al menos aproximadamente 1000, al menos aproximadamente  $10^4$ , al menos aproximadamente  $10^5$  o más en algunos casos. 50 Asimismo, un componente hidrófilo puede tener un coeficiente de reparto en octanol-agua de menos de aproximadamente 0,01, menos de aproximadamente  $10^{-3}$ , menos de aproximadamente  $10^{-4}$  o menos de aproximadamente  $10^{-5}$  en algunos casos.

55 En algunos casos, la composición define el entorno biofísico hostil. En otros casos, un agente farmacéutico puede envasarse de tal manera que se transporte al tejido y/o su carga se neutralice por derivatización y/o formando una sal neutra. Ejemplos de entornos biofísicamente hostiles incluyen, aunque sin limitación, entornos de alta fuerza iónica (por ejemplo, mediante la adición de ureas, glúcidos, carbohidratos y/o sales iónicas tales como cloruro de litio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, cloruro de magnesio, cloruro de colina, fluoruro de sodio, bromuro de litio, etc.), así como combinaciones de estos y/u otros agentes, por ejemplo, a altas fuerzas iónicas (por ejemplo, 60 mayores de aproximadamente 0,25 M, mayores de aproximadamente 1 M, mayores de aproximadamente 2 M, mayores de aproximadamente 3 M, mayores de aproximadamente 5 M, mayores de aproximadamente 10 M, mayores de aproximadamente 15 M, mayores de aproximadamente 20 M, mayores de aproximadamente 25 M, etc. o, en algunos casos, entre aproximadamente 0,25 M y aproximadamente 15 M, entre aproximadamente 5 M y aproximadamente 15 M, entre aproximadamente 10 M y aproximadamente 15 M, etc.); entornos de alto o bajo pH (por ejemplo, añadiendo ácidos o bases farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, de modo que el pH esté entre 65 aproximadamente 3 y aproximadamente 7, entre aproximadamente 3 y aproximadamente 6, entre aproximadamente

- 3 y aproximadamente 5, entre aproximadamente 4 y 8, entre aproximadamente 5 y aproximadamente 8, entre aproximadamente 5 y 8,5, entre aproximadamente 7 y aproximadamente 11, entre aproximadamente 8 y aproximadamente 11, entre aproximadamente 9 y aproximadamente 11, etc.); o entornos altamente hidrófobos (por ejemplo, disminuyendo el contenido de agua y aumentando el contenido de lípidos, aceite y/o cera del entorno). En algunas realizaciones, la fuerza iónica es cualquier cantidad mayor de dos veces la fuerza iónica fisiológica de la sangre. La fuerza iónica de una composición puede controlarse fácilmente en determinadas realizaciones controlando las cantidades o concentraciones de una o más de las sales presentes en la composición, por ejemplo, controlando la cantidad de cloruro de sodio, cloruro de magnesio, cloruro de colina, etc. y/u otras sales.
- 10 Otras moléculas altamente cargadas tales como polilisina, poliglutamina, poliaspartato, etc., o copolímeros de dichos aminoácidos altamente cargados también pueden usarse en determinadas realizaciones para crear el entorno biofísico hostil. Ejemplos no limitantes de vehículos de suministro que se transportarían al tejido incluyen liposomas o emulsiones de colágeno, péptidos de colágeno u otros componentes de la piel o la membrana basal. Ejemplos no limitantes de neutralización de carga incluyen suministro del agente farmacéutico en forma de un éster o sal que es electrónicamente neutra. En algunas realizaciones, el entorno biofísico hostil puede incluir dos cualesquiera o más de estas condiciones. Por ejemplo, el entorno biofísico hostil puede incluir alta fuerza iónica y un alto pH o un bajo pH, un entorno altamente hidrófobo y un alto pH o un bajo pH, un entorno altamente hidrófobo que incluye liposomas, o similares.
- 15 20 Un entorno biofísico hostil también puede crearse en algunas realizaciones colocando un agente farmacéutico que está altamente cargado relativamente en un entorno oleoso hidrófobo tal como en una crema de base oleosa o loción que contiene poco o nada de agua. La absorción puede favorecerse además combinando el uso de entornos biofísicos hostiles con el uso de agentes penetrantes, como se describe adicionalmente en este documento.
- 25 30 En un conjunto de realizaciones, la composición puede presentarse como una emulsión. Como saben los expertos en la materia, una emulsión típicamente incluye una primera fase (por ejemplo, una fase discontinua) contenida dentro de una segunda fase (por ejemplo, una fase continua). El agente farmacéutico (por ejemplo, un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5) puede estar presente en cualquiera de las fases o en ambas. Además, otros materiales tales como los descritos en este documento pueden estar presentes en la misma fase que el agente farmacéutico.
- 35 40 En algunas realizaciones, una emulsión puede prepararse para que contenga un fármaco (u otro agente farmacéutico) de interés en un entorno biofísico hostil, y opcionalmente uno o más de un polímero de estabilización, propilenglicol y/o un tensioactivo polisorbato. Una emulsión también puede comprender un donador de óxido nítrico en algunas realizaciones, por ejemplo, L-arginina y/o clorhidrato de L-arginina.
- 45 50 En algunas realizaciones, diversos aspectos de la invención se refieren a métodos y composiciones para preparar y/o fabricar formulaciones de fármacos para suministro tópico. En un conjunto de realizaciones, la presente invención se refiere en líneas generales a emulsiones que contienen uno o más fármacos u otros agentes farmacéuticos descritos en este documento para aplicación tópica. En algunas realizaciones, determinados aspectos de la invención son útiles para preparar emulsiones que contienen uno o más fármacos (u otros agentes farmacéuticos) en un entorno biofísico hostil. En algunas realizaciones, el entorno biofísico hostil es una alta concentración salina (por ejemplo, una alta concentración de una o más sales), por ejemplo, como se describe en este documento.
- 55 60 En algunas realizaciones, una emulsión se prepara mezclando una primera preparación acuosa (por ejemplo, una fase acuosa) con una segunda preparación no acuosa (por ejemplo, una fase oleosa o lipídica). Pueden añadirse fármacos u otros agentes farmacéuticos que son solubles en agua a la primera preparación acuosa (por ejemplo, antes de mezclarla con la segunda preparación no acuosa). Pueden añadirse fármacos u otros agentes farmacéuticos que son insolubles en agua (o relativamente insolubles en agua) a la segunda preparación no acuosa (por ejemplo, antes de mezclarla con la primera preparación acuosa). Pueden añadirse fármacos u otros agentes farmacéuticos que son parcialmente solubles en agua a una fase, o pueden dividirse entre las dos fases antes de mezclarlas. La división entre las dos fases dependerá de la cantidad de fármaco (u otro agente farmacéutico) que se esté añadiendo, la composición (por ejemplo, la naturaleza y la cantidad de otros productos químicos o agentes) de la primera y segunda preparación, el pH, la temperatura, otros factores físicos o químicos, y/o una combinación de los mismos. Por ejemplo, si un fármaco de interés es soluble a un nivel de un 1 % en la fase acuosa (por ejemplo, agua o tampón), pero se requiere un nivel de un 2 % del fármaco en la emulsión, entonces el fármaco también puede añadirse a la fase no acuosa (por ejemplo, lipídica) a un nivel de un 1 %. En algunas realizaciones, se proporciona un fármaco que es menos de un 1 % soluble en una fase acuosa a la fase no acuosa antes de mezclarlas. Sin embargo, debe apreciarse que pueden usarse otros porcentajes y/o divisiones entre las dos fases.
- 65 En algunas realizaciones, el pH de una de la primera y segunda preparación o de ambas se ajusta para optimizar la solubilidad del fármaco que se esté usando. En algunas realizaciones, se usa una alta concentración salina. Para evitar que una alta concentración salina descomponga una emulsión, puede usarse uno o más agentes emulsionantes en algunos casos. En algunas realizaciones, el tiempo de mezcla puede ajustarse para promover la mezcla apropiada y/o la formación de emulsión.

En algunas realizaciones, la temperatura de la primera y/o segunda preparación puede controlarse para promover la solubilidad, mezcla y/o formación de emulsión. En algunas realizaciones, la temperatura de una de las preparaciones o ambas y/o de la mezcla puede establecerse a 25 °C o mayor (por ejemplo, 30 °C o mayor, 40 °C o mayor, 50 °C o mayor, 60 °C o mayor, 70 °C o mayor o 80 °C o mayor). Por ejemplo, la temperatura puede estar entre 30 °C y 90 °C, entre 40 °C y 80 °C, a aproximadamente 50 °C, a aproximadamente 60 °C o a aproximadamente 70 °C.

Debe apreciarse que las composiciones para su uso de acuerdo con la invención pueden usarse con cualquier fármaco o agente farmacéutico adecuado. En algunas realizaciones, por ejemplo, puede formularse un fármaco oral para suministro tópico usando una o más composiciones o métodos descritos en este documento. Una formulación tópica puede ser útil para suministrar una cantidad localmente eficaz de un fármaco (u otro agente farmacéutico) a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) sin causar efectos secundarios indeseados asociados con niveles sistémicos necesarios para la eficacia cuando el fármaco se administra por vía oral. Por consiguiente, una formulación tópica puede ser útil para suministrar una cantidad de un fármaco que es suficiente para provocar un efecto deseado (por ejemplo, un efecto terapéutico), pero que es menor que la cantidad total del fármaco que se administraría a un sujeto (por ejemplo, un ser humano) si se proporcionara por vía oral.

Las emulsiones de la invención pueden envasarse usando cualquier formato adecuado (por ejemplo, en un tubo, un recipiente accionado por bomba o cualquier otra forma adecuada), en determinadas realizaciones de la invención. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una emulsión puede añadirse a una superficie de un parche o venda. La emulsión también puede aplicarse a la piel de un sujeto como una crema, gel, líquido, loción, pulverización, aerosol o similares.

Pueden usarse métodos y composiciones tales como cualquiera de los analizados en este documento para preparar una composición que sea estéril o que tenga un bajo contenido microbiano, en algunas realizaciones.

En algunos aspectos de la invención, una composición de la invención se administra a un sujeto usando un vehículo de suministro tal como una crema, gel, líquido, loción, pulverización, aerosol o parche transdérmico. En un conjunto de realizaciones, una composición de la invención puede aplicarse o impregnarse en una venda o un parche aplicado a la piel de un sujeto. En algunas realizaciones, un parche tiene una parte de contacto con la piel hecha de cualquier material adecuado que se cubre o impregna con una crema o emulsión descrita en este documento, en el que la parte de contacto con la piel puede estar sostenido por un refuerzo, de los que uno o ambos pueden tener un segmento adhesivo u otra configuración para la fijación a la superficie de la piel de un sujeto. Un "sujeto", como se usa en este documento, significa un ser humano o animal no humano. Ejemplos de sujetos incluyen, aunque sin limitación, un mamífero tal como un perro, un gato, un caballo, un burro, un conejo, una vaca, un cerdo, una oveja, una cabra, una rata (por ejemplo, *Rattus norvegicus*), un ratón (por ejemplo, *Mus musculus*), un cobaya, un hámster, un primate (por ejemplo, un mono, un chimpancé, un babuino, un simio, un gorila, etc.) o similares. Dichos vehículos de suministro pueden aplicarse a la piel de un sujeto, tal como un sujeto humano. Ejemplos de vehículos de suministro se analizan en este documento. El vehículo de suministro puede promover la transferencia a la piel de una concentración eficaz del donador de óxido nítrico y/o el agente farmacéutico, directa o indirectamente. Por ejemplo, el vehículo de suministro puede incluir uno o más agentes penetrantes, como se describe adicionalmente en este documento. Los expertos en la materia conocerán sistemas y técnicas para incorporar un donador de óxido nítrico y/o un agente farmacéutico dentro de vehículos de suministro tales como una crema, gel, líquido, loción, pulverización, aerosol o parche transdérmico. En algunos casos, la concentración del donador de óxido nítrico y/o un agente farmacéutico en el vehículo de suministro puede reducirse con la inclusión de una cantidad o concentración mayor de agente penetrante, o aumentarse para prolongar el efecto beneficioso. En un conjunto de realizaciones, el donador de óxido nítrico y/o el agente farmacéutico pueden usarse junto con un complemento, tal como teofilina (por ejemplo, a un 10 % en peso por volumen).

Otros materiales pueden estar presentes dentro del vehículo de suministro, por ejemplo, tampones, conservantes, tensioactivos, etc. Por ejemplo, la crema puede incluir uno o más de agua, aceite de vaselina, estearato de glicerilo, escualeno, estearato de propilenglicol, aceite de germen de trigo, estearato de glicerilo, miristato de isopropilo, estearato de esterilo, polisorbato 60, propilenglicol, ácido oleico, acetato de tocoferol, colágeno, estearato de sorbitano, vitamina A y D, trietanolamina, metilparabeno, extracto de *Aloe vera*, imidazolidinil urea, propilparabeno, PND y/o BHA.

Como ejemplos no limitantes específicos, una crema puede tener uno o más de (p/v): agua (20-80 %), aceite blanco (3-18 %), estearato de glicerilo (0,25-12 %), escualeno (0,25-12 %), alcohol cetílico (0,1-11 %), estearato de propilenglicol (0,1-11 %), aceite de germen de trigo (0,1-6 %), polisorbato 60 (0,1-5 %), propilenglicol (0,05-5 %), colágeno (0,05-5 %), estearato de sorbitano (0,05-5 %), vitamina A (0,02-4 %), vitamina D (0,02-4 %), vitamina E (0,02-4 %), trietanolamina (0,01-4 %), metilparabeno (0,01-4 %), extracto de *Aloe vera* (0,01-4 %), imidazolidinil urea (0,01-4 %), propilparabeno (0,01-4 %), BHA (0,01-4 %), clorhidrato de L-arginina (0,25-25 %), cloruro de sodio (0,25-25 %), cloruro de magnesio (0,25-25 %) y/o cloruro de colina (0,25-25 %). Los porcentajes de cada compuesto pueden variar (o el compuesto puede estar ausente en algunos casos), por ejemplo, un 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 20 %, etc.

En otra realización, la crema puede incluir un agente farmacéutico, por ejemplo, un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5 tal como los descritos en este documento, y uno o más de los siguientes, en cualquier cantidad adecuada: agua (por ejemplo, 20-80 %), clorhidrato de L-arginina (por ejemplo, 0-25 %), cloruro de sodio (por ejemplo, 0-25 %), cloruro

de potasio (por ejemplo, 0-25 %), estearato de glicerilo (por ejemplo, 0-15 %), alcohol cetílico (por ejemplo, 0-15 %), escualeno (por ejemplo, 0-15 %), miristato de isopropilo (por ejemplo, 0-15 %), ácido oleico (por ejemplo, 0-15 %), Tween 20 (por ejemplo, 0-10 %) y/o butanodiol (por ejemplo, 0-10 %). Los porcentajes de cada compuesto pueden variar (o el compuesto puede estar ausente en algunos casos), por ejemplo, un 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 20 %, etc.

En algunas realizaciones, la crema puede incluir un agente farmacéutico, y una o más sales iónicas a una concentración al menos suficiente para producir un entorno biofísico hostil con respecto al agente farmacéutico. Por ejemplo, la crema puede incluir uno o más de (p/v): una entidad cargada y/o de unión a hidrógeno (0,001-30 %), cloruro de colina (1-30 %), cloruro de sodio (2-30 %), y/o cloruro de magnesio (1-20 % p/v). En otro ejemplo, la crema puede incluir uno o más de (p/v): clorhidrato de L-arginina (2,5-25 %), cloruro de colina (10-30 %), cloruro de sodio (5-20 %) y/o cloruro de magnesio (5-20 %). En otro ejemplo más, la crema puede incluir uno o más de (p/v): creatina (0,001-30 %), inosina (0,001-30 %), cloruro de colina (1-30 %), cloruro de sodio (2-30 %), cloruro de magnesio (1-20 %), L-arginina (0,1-25 %) y/o teofilina (0,1-20 %). En algunos casos, la crema también puede contener clorhidrato de L-arginina (0-12,5 % p/v) y/o teofilina (0-10 % p/v). Los porcentajes de cada compuesto pueden variar (o el compuesto puede estar ausente en algunos casos), por ejemplo, un 1 %, 2 %, 3 %, 4 %, 5 %, 6 %, 7 %, 8 %, 9 %, 10 %, 11 %, 12 %, 13 %, 14 %, 15 %, 20 %, etc. En estos ejemplos, puede usarse cloruro de colina, cloruro de sodio y/o cloruro de magnesio para proporcionar un entorno de alta fuerza iónica.

En algunas realizaciones, la composición puede incluir un antioxidante, que puede reducir o inhibir la oxidación de otras moléculas dentro de la composición. Ejemplos de antioxidantes adecuados incluyen, aunque sin limitación, glutatión, vitamina C y vitamina E, así como enzimas tales como catalasa, superóxido dismutasa y diversas peroxidásas. El antioxidante puede estar presente a cualquier concentración adecuada. Por ejemplo, el antioxidante puede estar presente a una concentración de al menos aproximadamente un 0,1 %, al menos aproximadamente un 0,3 %, al menos aproximadamente un 0,5 %, al menos aproximadamente un 0,7 %, al menos aproximadamente un 1 %, al menos aproximadamente un 2 %, al menos aproximadamente un 3 %, al menos aproximadamente un 4 % o al menos aproximadamente un 5 % en peso de la composición. En determinadas realizaciones, el agente farmacéutico puede estar presente a una concentración de no más de aproximadamente un 0,2 %, no más de aproximadamente un 0,5 %, no más de aproximadamente un 1 %, no más de aproximadamente un 2 %, no más de aproximadamente un 3 %, no más de aproximadamente un 4 % o no más de aproximadamente un 5 % en peso de la composición.

Otro conjunto de realizaciones se refiere en líneas generales a composiciones que tienen estabilidad a temperaturas relativamente altas. Por ejemplo, la composición puede ser estable a temperaturas elevadas tales como al menos 40 °C (al menos aproximadamente 104 °F) durante períodos de tiempo de al menos aproximadamente un día. En algunas realizaciones, por ejemplo, una composición de la presente invención puede incluir adicionalmente un polímero de estabilización, propilenglicol y un tensioactivo polisorbato. Ejemplos no limitantes de polímeros de estabilización incluyen goma xantana, KELTROL® BT y/o KELTROL® RD; un ejemplo de un tensioactivo polisorbato es polisorbato 20. Ejemplos adicionales se analizan en este documento.

Dicha combinación de componentes para crear estabilidad a alta temperatura es sorprendente, ya que se descubrió que las composiciones que implican dos cualesquiera de estos componentes (pero no el tercero) carecen de dichas propiedades de estabilización a alta temperatura. Actualmente no se sabe por qué esta combinación de componentes es notablemente eficaz en facilitar estabilidad a temperatura relativamente alta de las composiciones analizadas en este documento, ya que no se sabe que estos componentes participen en ninguna reacción química significativa entre sí, y la estabilidad a alta temperatura se reduce enormemente cuando uno de los componentes se retira. Además, no se sabe que el propilenglicol funcione en composiciones farmacéuticas como agente estabilizante.

Por ejemplo, en un conjunto de realizaciones, una composición puede determinarse para que sea una que tiene estabilidad a alta temperatura, determinando si la composición muestra separación de fases durante un periodo de tiempo relativamente largo, por ejemplo, durante al menos una hora, al menos aproximadamente 2 horas, al menos un día, al menos aproximadamente una semana, al menos aproximadamente 4 semanas, etc. Por ejemplo, en algunas realizaciones, una composición se expone a temperatura y presión ambiente durante al menos 1 hora, y la composición entonces se analiza para determinar si la composición muestra separación de fases o un cambio de fase. Un compuesto estable es uno que no muestra separación de fases, mientras que un compuesto inestable puede mostrar separación de fases. Dicha estabilidad puede ser útil, por ejemplo, para almacenamiento de la composición, transporte de la composición, tiempo de conservación o similares.

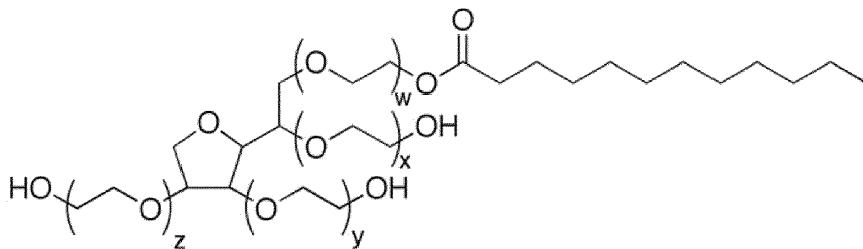
Como se usa en este documento, un "polímero de estabilización" es un polímero que comprende goma xantana, un derivado de goma xantana y/o un equivalente de goma xantana, por ejemplo, KELTROL® BT y/o KELTROL® RD, KELZAN® XC, KELZAN® XCD, KELZAN® D, KELZAN® CC, XANTURAL® 180, XANTURAL® 75 o similares, que pueden obtenerse todos en el mercado de diversos proveedores. En algunas realizaciones, también son posibles combinaciones de estos y/u otros polímeros. En algunos casos, el polímero de estabilización se elige para que sea uno que se considere al menos en líneas generales seguro para su uso en seres humanos. Además, en determinadas realizaciones, el polímero de estabilización se produce sintéticamente, y/o uno que se ha purificado en algún grado. El polímero de estabilización puede tener cualquier peso molecular adecuado, por ejemplo, al menos

aproximadamente 1 millón, al menos aproximadamente 2 millones, al menos aproximadamente 5 millones, al menos aproximadamente 10 millones, al menos aproximadamente 25 millones o al menos aproximadamente 50 millones.

5 El polímero de estabilización puede estar presente a cualquier concentración adecuada dentro de la composición. Por ejemplo, el polímero de estabilización puede estar presente a una concentración de al menos aproximadamente un 0,1 %, al menos aproximadamente un 0,2 %, al menos aproximadamente un 0,3 %, al menos aproximadamente un 0,4 %, al menos aproximadamente un 0,5 %, al menos aproximadamente un 0,6 %, al menos aproximadamente un 0,7 %, al menos aproximadamente un 0,8 %, al menos aproximadamente un 0,9 % o al menos aproximadamente un 1 % en peso de la composición. En algunas realizaciones, el polímero de estabilización puede estar presente a una concentración de no más de aproximadamente un 0,1 %, no más de aproximadamente un 0,2 %, no más de aproximadamente un 0,4 %, no más de aproximadamente un 0,6 %, no más de aproximadamente un 0,8 %, no más de aproximadamente un 1 %, no más de aproximadamente un 2 %, no más de aproximadamente un 3 %, no más de aproximadamente un 4 %, no más de aproximadamente un 5 %, no más de aproximadamente un 7 %, no más de aproximadamente un 10 %, no más de aproximadamente un 12 %, no más de aproximadamente un 15 % o no más de aproximadamente un 20 % en peso de la composición. En algunos casos, puede estar presente más de un polímero de estabilización, y cada polímero de estabilización puede estar presente en cualquier cantidad adecuada. Como ejemplo específico, en determinadas realizaciones, el polímero de estabilización consiste esencialmente en KELTROL® BT y/o KELTROL® RD. En determinados casos, el polímero de estabilización puede tener una relación fija de KELTROL® BT y/o KELTROL® RD, por ejemplo, 1:1 o 3:5 en peso. En otro ejemplo, el KELTROL® BT puede estar presente a una concentración de aproximadamente un 0,3 % en peso y el KELTROL® RD puede estar presente a una concentración de un 0,5 % en peso de la composición, o uno de estos o ambos pueden estar presentes a una de las otras concentraciones descritas anteriormente. También se contemplan combinaciones de estos y/u otros polímeros de estabilización en otras realizaciones, por ejemplo, KELTROL® BT y goma xantana, KELTROL® RD y goma xantana, etc. En algunos casos, pueden usarse agentes espesantes en lugar de, o junto con un polímero de estabilización. Muchos agentes espesantes pueden obtenerse en el mercado. Los agentes espesantes incluyen los usados en la industria alimentaria, o son agentes GRAS (considerados en líneas generales seguros), por ejemplo, alginina, goma guar, goma de algarrobia, colágeno, clara de huevo, furcelarano, gelatina, goma de agar y/o carragenina, así como combinaciones de estos y/u otros polímeros de estabilización. Por tanto, debe apreciarse que, en la memoria descriptiva de este documento, debe entenderse que las referencias a polímeros de estabilización, en otras realizaciones, también incluyen agentes espesantes junto con o en lugar de polímeros de estabilización.

30 35 40 45 El propilenglicol puede obtenerse en el mercado, y puede estar presente como cualquier estereoisómero o mezcla racémica de isómeros. También puede estar presente a cualquier concentración adecuada. Por ejemplo, el propilenglicol puede estar presente a una concentración de al menos aproximadamente un 1 %, al menos aproximadamente un 2 %, al menos aproximadamente un 3 %, al menos aproximadamente un 4 %, al menos aproximadamente un 5 %, al menos aproximadamente un 6 %, al menos aproximadamente un 7 %, al menos aproximadamente un 8 %, al menos aproximadamente un 9 % o al menos aproximadamente un 10 % en peso de la composición. En algunas realizaciones, el propilenglicol puede estar presente a una concentración de no más de aproximadamente un 2 %, no más de aproximadamente un 4 %, no más de aproximadamente un 6 %, no más de aproximadamente un 8 %, no más de aproximadamente un 10 %, no más de aproximadamente un 12 %, no más de aproximadamente un 15 %, no más de aproximadamente un 20 % o no más de aproximadamente un 25 % en peso de la composición. En algunos casos, pueden usarse otros glicoles junto con o en lugar de propilenglicol, tal como butilenglicol. Por consiguiente, por tanto, debe apreciarse que, en la memoria descriptiva de este documento, debe entenderse que las referencias a propilenglicol, en otras realizaciones, también incluyen otros glicoles (por ejemplo, un glicol de bajo peso molecular, o un poliglicol, como se describe en este documento) junto con o en lugar de propilenglicol.

50 55 60 Además, un tensioactivo polisorbato también puede estar presente a cualquier concentración adecuada dentro de la composición. Por ejemplo, en algunos casos, el tensioactivo polisorbato puede estar presente a una concentración de al menos aproximadamente un 1 %, al menos aproximadamente un 2 %, al menos aproximadamente un 3 %, al menos aproximadamente un 4 %, al menos aproximadamente un 5 %, al menos aproximadamente un 6 %, al menos aproximadamente un 7 %, al menos aproximadamente un 8 %, al menos aproximadamente un 9 % o al menos aproximadamente un 10 % en peso de la composición. En determinadas realizaciones, el tensioactivo polisorbato puede estar presente a una concentración de no más de aproximadamente un 2 %, no más de aproximadamente un 4 %, no más de aproximadamente un 6 %, no más de aproximadamente un 8 %, no más de aproximadamente un 10 %, no más de aproximadamente un 12 %, no más de aproximadamente un 15 %, no más de aproximadamente un 20 % o no más de aproximadamente un 25 % en peso de la composición. Un "tensioactivo polisorbato", como se usa en este documento, es un tensioactivo que comprende un polisorbato. Por ejemplo, el tensioactivo puede comprender monolaurato de sorbitano, monopalmitato de sorbitano, monoestearato de sorbitano, monooleato de sorbitano u otra sal de sorbitano. En algunos casos, el tensioactivo polisorbato tiene una fórmula molecular:



donde  $w$ ,  $x$ ,  $y$ ,  $y$  y  $z$  son cualquier número entero positivo adecuado.  $w$ ,  $x$ ,  $y$ ,  $y$  y  $z$  también puede ser cada uno independientemente igual o diferente. En un conjunto de realizaciones,  $w+x+y+z$  es 20 (por ejemplo, como en polisorbato 20). En algunos casos, puede usarse otros glúcidos poliméricos en lugar de, o junto con, un tensioactivo polisorbato. Por tanto, debe apreciarse que, en la memoria descriptiva de este documento, las referencias a un tensioactivo polisorbato son a modo de ejemplo y, en otras realizaciones, debe entenderse que las referencias a un tensioactivo polisorbato pueden incluir otros glúcidos poliméricos junto con o en lugar de un tensioactivo polisorbato.

- 5 En algunos casos, la composición puede tener una relación fija del polímero de estabilización al propilenglicol al tensioactivo polisorbato. Por ejemplo, la relación de estos puede ser aproximadamente 1:1:1, aproximadamente 1:6:3, aproximadamente 1:6:2, aproximadamente 1:7:2, aproximadamente 1:7:3, aproximadamente 1,5:1:1, aproximadamente 1,5:6:3, aproximadamente 1,5:6:4, aproximadamente 1:6:2,5, aproximadamente 1:6,25:2,5, aproximadamente 1:6,25:2,5, etc. Como se menciona anteriormente, dichas relaciones pueden ser útiles, en 10 determinadas realizaciones de la invención, en proporcionar termoestabilidad a la composición.

- 15 En determinados aspectos de la invención, un agente farmacéutico puede combinarse con un agente penetrante, es decir, un agente que aumenta el transporte del agente farmacéutico a la piel, con respecto al transporte en ausencia 20 del agente penetrante. En algunas realizaciones, el agente penetrante puede definir y/o combinarse con un entorno biofísico hostil. Ejemplos de agentes penetrantes incluyen oleoresina de *Capsicum* o sus constituyentes, o determinadas moléculas que contienen anillos heterocíclicos a los que se fijan cadenas hidrocarbonadas.

- 25 Ejemplos no limitantes de agentes penetrantes incluyen, aunque sin limitación, tensioactivos catiónicos, aniónicos o no iónicos (por ejemplo, dodecil sulfato de sodio, poloxámeros, etc.); ácidos grasos y alcoholes (por ejemplo, etanol, ácido oleico, ácido láurico, liposomas, etc.); agentes anticolinérgicos (por ejemplo, bromuro de bencilonio, bromuro de oxifenonio); alcanonas (por ejemplo, n-heptano); amidas (por ejemplo, urea, N,N-dimetil-m-toluamida); ésteres de ácido graso (por ejemplo, n-butirato); ácidos orgánicos (por ejemplo, ácido cítrico); polioles (por ejemplo, etilenglicol, glicerol); sulfóxidos (por ejemplo, dimetilsulfóxido); terpenos (por ejemplo, ciclohexeno); ureas; glúcidos; carbohidratos 30 u otros agentes. En determinadas realizaciones, el agente penetrante incluye una sal, por ejemplo, como se describe en este documento.

- 35 Por tanto, otro aspecto de la invención proporciona el suministro de agentes farmacéuticos (por ejemplo, fármacos, compuestos biológicos, etc.) al organismo, y dichos tratamientos pueden ser sistémicos o localizados, por ejemplo, dirigidos a una ubicación específica del organismo de un sujeto, tal como la cabeza, uno o más músculos específicos, un brazo, una pierna, los genitales, etc., dependiendo de la aplicación específica.

- 40 En un conjunto de realizaciones, los agentes farmacéuticos se introducen para ayudar en el tratamiento de afecciones médicas o enfermedades, y los síntomas asociados de las mismas. En algunas realizaciones, la invención proporciona 45 composiciones para el tratamiento de afecciones médicas o enfermedades y/o dolencias usando agentes farmacéuticos (por ejemplo, para tratar a un sujeto diagnosticado con una afección médica o enfermedad) y, en algunos casos, la invención proporciona el suministro de una cantidad mínima de agentes farmacéuticos para proporcionar niveles eficaces de medicación a una zona afectada de manera tópica, mientras se limitan los efectos secundarios. En algunos casos, la dosificación eficaz del agente farmacéutico puede ser menor que la dosificación eficaz del agente farmacéutico cuando se toma por vía oral. Otras realizaciones de la invención proporcionan 50 composiciones para tratar la disfunción eréctil. Por consiguiente, en algunas realizaciones, una composición puede aplicarse de forma tópica a una ubicación específica del organismo, por ejemplo, al pene. Además, en determinados casos, una composición como se describe en este documento puede usarse en la preparación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción eréctil, u otras enfermedades o afecciones como se analiza en este documento.

- 55 En otro aspecto, la presente divulgación se refiere a un kit que incluye una o más de las composiciones analizadas en este documento. Un "kit", como se usa en este documento, típicamente define un envase o un ensamblaje que incluye una o más de las composiciones de la invención, y/u otras composiciones asociadas con la invención, por ejemplo, como se describe en este documento. Cada una de las composiciones del kit puede proporcionarse en forma líquida (por ejemplo, en solución), o en forma sólida (por ejemplo, un polvo seco). En determinados casos, algunas de las composiciones se pueden constituir o se pueden procesar de otro modo (por ejemplo, en una forma activa), por ejemplo, mediante la adición de un disolvente adecuado u otra especie, que puede proporcionarse o no con el kit. Ejemplos de otras composiciones o componentes asociados con la invención incluyen, aunque sin limitación,

disolventes, tensioactivos, diluyentes, sales, tampones, emulsionantes, agentes quelantes, rellenos, antioxidantes, aglutinantes, espesantes, conservantes, agentes de secado, antimicrobianos, agujas, jeringas, materiales de envasado, tubos, frascos, matraces, vasos de precipitados, placas, fritas, filtros, juntas, pinzas, envolturas, parches, recipientes y similares, por ejemplo, para usar, administrar, modificar, ensamblar, almacenar, envasar, preparar, mezclar, diluir y/o conservar los componentes de las composiciones para un uso particular, por ejemplo, para una muestra y/o un sujeto.

Un kit de la divulgación puede incluir, en algunos casos, instrucciones en cualquier forma que se proporcione en relación con las composiciones de la invención de tal manera que un experto en la materia reconozca que las instrucciones tienen que estar asociadas con las composiciones de la invención. Por ejemplo, las instrucciones pueden incluir instrucciones para el uso, modificación, mezcla, dilución, conservación, administración, ensamblaje, almacenamiento, envasado y/o preparación de las composiciones y/u otras composiciones asociadas con el kit. En algunos casos, las instrucciones también pueden incluir instrucciones para el suministro y/o administración de las composiciones, por ejemplo, para un uso particular, por ejemplo, para una muestra y/o un sujeto. Las instrucciones pueden proporcionarse en cualquier forma reconocible por un experto en la materia como vehículo adecuado para contener dichas instrucciones, por ejemplo, escrita o publicada, verbal, audible (por ejemplo, telefónica), digital, óptica, visual (por ejemplo, cinta de vídeo, DVD, etc.) o comunicaciones electrónicas (incluyendo Internet o comunicaciones en línea), proporcionada de cualquier manera.

En algunas realizaciones, la presente divulgación se refiere a métodos para promover una o más realizaciones de la invención como se analiza en este documento, por ejemplo, métodos para promover la preparación o uso de composiciones tales como las analizadas anteriormente, métodos para promover kits como se analiza anteriormente, o similares. Como se usa en este documento, "promover" incluye todos los métodos de hacer comercio incluyendo, aunque sin limitación, métodos de venta, publicidad, cesión, autorización, contratación, información, educación, investigación, importación, exportación, negociación, financiación, préstamo, comercialización, comercio, reventa, distribución, reparación, reposición, aseguramiento, demanda, patentado o similares que estén asociados con los sistemas, dispositivos, aparatos, artículos, métodos, composiciones, kits, etc. de la invención como se analiza en este documento. Los métodos de promoción pueden realizarse por cualquier interesado incluyendo, aunque sin limitación, interesados personales, sociedades (públicas o privadas), socios, corporaciones, consorcios, agencias contractuales o subcontractuales, instrucciones educativas tales como facultades y universidades, instituciones de investigación, hospitales u otras instituciones clínicas, agencias gubernamentales, etc. Las actividades de promoción pueden incluir comunicaciones de cualquier forma (por ejemplo, comunicaciones escritas, orales y/o electrónicas, tales como, aunque sin limitación, correo electrónico, telefónicas, por Internet, en línea, etc.) que están claramente asociadas con la invención.

En un conjunto de realizaciones, el método de promoción puede implicar una o más instrucciones. Como se usa en este documento, "instrucciones" puede definir un componente de utilidad instructiva (por ejemplo, directrices, guías, advertencias, etiquetas, notas, FAQ o "preguntas más frecuentes", etc.), y típicamente implican instrucciones escritas sobre o asociadas con la invención y/o con el envasado de la invención. Las instrucciones también pueden incluir comunicaciones instructivas en cualquier forma (por ejemplo, oral, electrónica, audible, digital, óptica, visual, etc.), proporcionadas de cualquier manera de modo que un usuario reconozca claramente que las instrucciones tienen que estar asociadas con la invención, por ejemplo, como se analiza en este documento.

Los siguientes documentos se mencionan en este documento: solicitud de patente internacional n.º PCT/US98/19429, presentada el 17 de septiembre de 1998, titulada "A Delivery of Arginine to Cause Beneficial Effects," de E.T. Fossel, publicada como WO 99/13717 el 25 de marzo de 1999; solicitud de patente de Estados Unidos n.º de serie 11/587323, presentada el 19 de octubre de 2006, titulada "Transdermal Delivery of Beneficial Substances Effected by a Hostile Biophysical Environment," de E.T. Fossel, publicada como publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2008/0280984 el 13 de noviembre de 2008; y solicitud de patente de Estados Unidos n.º de serie 11/587328, presentada el 19 de octubre de 2006, titulada "Beneficial Effects of Increasing Local Blood Flow," de E.T. Fossel, publicada como publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2009/0105336 el 23 de abril de 2009.

También se mencionan en este documento la solicitud de patente internacional n.º PCT/US2005/005726, presentada el 23 de febrero de 2005, titulada "Topical Delivery of a Nitric Oxide Donor to Improve Body and Skin Appearance," de E. Fossel, publicada como WO 2005/081964 el 9 de septiembre de 2005; solicitud de patente internacional n.º PCT/US2005/013228, presentada el 19 de abril de 2005, titulada "Transdermal Delivery of Beneficial Substances Effected by a Hostile Biophysical Environment," de E. Fossel, publicada como WO 2005/102282 el 3 de noviembre de 2005; solicitud de patente internacional n.º PCT/US2005/013230, presentada el 19 de abril de 2005, titulada "Beneficial Effects of Increasing Local Blood Flow," de E. Fossel, publicada como WO 2005/102307 el 3 de noviembre de 2005; solicitud de patente de Estados Unidos n.º de serie 08/932227, presentada el 17 de septiembre de 1997, titulada "Topical Delivery of Arginine of Cause Beneficial Effects," de E.T. Fossel, publicada como 2002/0041903 el 11 de abril de 2002; solicitud de patente de Estados Unidos n.º de serie 10/201635, presentada el 22 de julio de 2002, titulada "Topical Delivery of L-Arginine to Cause Beneficial Effects," de E.T. Fossel, publicada como 2003/0028169 el 6 de febrero de 2003; solicitud de patente de Estados Unidos n.º de serie 10/213286, presentada el 5 de agosto de 2002, titulada "Topical and Oral Arginine to Cause Beneficial Effects," de E.T. Fossel, publicada como 2003/0018076 el 23 de enero de 2003; patente de Estados Unidos n.º 5 895 658, expedida el 20 de abril de 1999, titulada "Topical Delivery

of L-Arginine to Cause Tissue Warming," de E.T. Fossel; patente de Estados Unidos n.º 5 922 332, expedida el 13 de julio de 1999, titulada "Topical Delivery of Arginine to Overcome Pain," de E.T. Fossel; patente de Estados Unidos n.º 6 207 713, expedida el 27 de marzo de 2001, titulada "Topical and Oral Delivery of Arginine to Cause Beneficial Effects," de E.T. Fossel; y patente de Estados Unidos n.º 6 458 841, expedida el 1 de octubre de 2002, titulada "Topical and Oral Delivery of Arginine to Cause Beneficial Effects," de E.T. Fossel.

Además, se mencionan en este documento en su totalidad la solicitud de patente provisional de Estados Unidos n.º de serie 61/427999, presentada el 29 de diciembre de 2010, titulada "Treatment of Erectile Dysfunction and Other Indications," de E.T. Fossel; y solicitud de patente provisional de Estados Unidos n.º de serie 61/428213, presentada el 29 de diciembre de 2010, titulada "Methods and Compositions for Preparing Emulsions for Topical Drug Delivery," de E.T. Fossel.

Los siguientes ejemplos están destinados a ilustrar determinadas realizaciones de la presente invención, pero no ejemplifican el alcance completo de la invención.

### Ejemplo 1

Este ejemplo profético ilustra un método de preparación de una fórmula transdérmica de la invención que incluye sildenafilo, tadalafilo o vardenafilo. La composición final se muestra en la tabla 1. Por supuesto, los expertos en la materia entenderán que también son posibles porcentajes distintos de los enumerados a continuación, de acuerdo con otras realizaciones de la invención.

Tabla 1

Ingrediente	% p/p
Agua	35-55
Cloruro de sodio	2,5-15
Clorhidrato de L-arginina	2,5-15
Sildenafilo, tadalafilo o vardenafilo	1-10
Estearato de glicerilo (SE)	4-10
Alcohol cetílico	4-10
Cloruro de magnesio	0,1-5
Escualano	1-8
Goma xantana	0,2-2
Miristato de isopropilo	0,1-5
Ácido oleico	0,1-5
Propilenglicol	1-10
Polisorbato-20	0,1-5

Para preparar la formulación en este ejemplo, se mezclaron cloruro de sodio, cloruro de potasio, L-arginina y sildenafilo, tadalafilo o vardenafilo en agua, después se calentaron hasta 74 °C con mezcla rápida. En un recipiente separado, se mezclaron conjuntamente los ingredientes restantes y se calentaron hasta 74 °C. Los otros ingredientes se añadieron después a la fase acuosa a 74 °C con mezcla rápida. La mezcla entonces se enfrió hasta temperatura ambiente con mezcla continuada. En este punto, se formó una emulsión con una consistencia relativamente delgada. La emulsión entonces se homogeneizó a alta velocidad a temperatura ambiente para espesar la consistencia.

### Ejemplo 2

Inicialmente, debe apreciarse que las composiciones descritas en este ejemplo para la primera preparación acuosa y la segunda preparación no acuosa para su uso con ibuprofeno pueden usarse para otros fármacos u otros agentes farmacéuticos tales como los descritos en este documento (por ejemplo, un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5), o pueden modificarse para que contengan compuestos equivalentes o similares (o un subconjunto de los mismos) para su uso con diferentes fármacos u otros agentes farmacéuticos, y cada fármaco u otro agente farmacéutico puede proporcionarse individualmente en la primera preparación, la segunda preparación, o ambas.

La sal sódica de ibuprofeno es soluble en agua a pH 7,0 y se añade a la fase acuosa. Puede usarse cualquier sal de ibuprofeno adecuada. Por ejemplo, puede usarse una sal de ibuprofeno disponible en el mercado. En algunas realizaciones, se fabrica una preparación de ibuprofeno para que tenga la siguiente composición relativa (tabla 2).

Tabla 2

Ingrediente	Calidad	% p/p
Agua	USP	40,9
Cloruro de sodio	USP	10,0
Clorhidrato de L-arginina	USP	7,5
Ibuprofeno	USP	7,5

Hidróxido de sodio	USP	1,3
Estearato de glicerilo (SE)		7,0
Alcohol cetílico	NF	7,0
Cloruro de potasio	USP	5,0
Escualano	NF	4,0
Goma xantana	FCC	0,8
Miristato de isopropilo	NF	1,0
Ácido oleico	NF	1,0
Propilenglicol	USP	5,0
Polisorbato-20	NF	2,0

El proceso básico de fabricación es formar una emulsión mezclando una fase acuosa y una fase oleosa a temperatura elevada con mezcla rápida. Una vez mezcladas las dos fases, la mezcla se enfria hasta temperatura ambiente. Mientras se consigue el enfriamiento, se consigue mezcla homogénea con un molino coloidal vertical. Por ejemplo, en un conjunto de realizaciones, pueden usarse las siguientes etapas de fabricación:

5 Etapa 1: dispersar goma xantana en el propilenglicol y el agua y mezclar para hidratarla completamente.

Etapa 2: a la mezcla anterior, añadir ibuprofeno e hidróxido de sodio para producir ibuprofeno sódico, añadir cloruro de sodio, cloruro de potasio y HCl de L-arginina. Calentar esta mezcla hasta 75 °C a 80 °C.

10 Etapa 3: añadir estearato de glicerilo SE, alcohol cetílico, escualano, miristato de isopropilo, ácido oleico y polisorbato-20 y calentar esta mezcla hasta 75 °C a 80 °C.

Etapa 4: combinar las mezclas producidas en la etapa 2 y la etapa 3 y mezclar bien manteniendo la temperatura.

Etapa 5: enfriar la mezcla de la etapa 4 hasta 25 °C a 30 °C mientras se hace circular a través del molino coloidal vertical.

15 La emulsión uniforme resultante tiene un pH de 6,50 a 7,50. En algunos casos, la preparación puede fabricarse en condiciones para minimizar el contenido microbiano (por ejemplo, completamente estéril o con un contenido microbiológico de menos de aproximadamente 100 UFC/g).

20 En algunas realizaciones, se envasa una crema transdérmica de ibuprofeno en "dispensadores Magic Star" de 100 ml que son bombas sin aire. La bomba dispensa 1,45 ml con cada depresión del cabezal de bomba.

Pueden usarse procedimientos similares para preparar emulsiones de otros compuestos descritos en este documento.

25 En algunas realizaciones, el compuesto se añade a la fase oleosa antes de mezclarlo con la fase acuosa. En algunas realizaciones, el compuesto se añade a la fase acuosa antes de mezclarlo con la fase oleosa.

### Ejemplo 3

Uso de una composición tópica de sildenafilo:

30 A un hombre de 66 años de edad con disfunción eréctil se le administró una crema que contenía un 5 % de sildenafilo en una emulsión de aceite/agua a la que se añadió un 10 % de cloruro de sodio, un 5 % de cloruro de potasio y un 2,5 % de cloruro de magnesio. El pH fue 6,5. Unos 15 minutos antes de iniciar la actividad sexual se aplicó 1 gramo de crema a su pene y lo frotó suavemente hasta que se absorbió. Tras mantener relaciones sexuales consiguió una erección completa y funcional y la actividad sexual continuó hasta concluirse satisfactoriamente.

35 La fórmula para la composición tópica que se usó para sildenafilo se proporciona en la tabla 3 a continuación (mostrada como % en peso). Debe apreciarse que las cantidades relativas de cada componente pueden variarse (por ejemplo, en aproximadamente un 10 %) en algunas realizaciones. También debe apreciarse que esta composición tópica puede usarse para otros inhibidores (por ejemplo, incluyendo uno o más ejemplos de inhibidores de la fosfodiesterasa de tipo 5, aunque sin limitación, avanafil, Iodenafil, mirodenafil, tadalafilo, vardenafil, udenafil, acetildenafil o tiometisosildenafil). En algunas realizaciones, el compuesto activo (por ejemplo, sildenafilo) puede añadirse a la fase oleosa antes de mezclarlo con la fase acuosa. Sin embargo, pueden añadirse otros compuestos a la fase acuosa antes de mezclarlos con la fase oleosa.

40 45 Tabla 3

Ingrediente % en peso	
agua purificada	41
propilenglicol	5
goma xantana	0,8
ingrediente activo	5
cloruro de sodio	10
cloruro de potasio	5
cloruro de magnesio	2,5
HCl de L-arginina	7,5

estearato de glicerilo SE	6,5
alcohol cetílico	6,5
escualano	3,5
miristato de isopropilo	2
ácido oleico	2
polisorbato 20	2

Debe entenderse que todas las definiciones, como se definen y usan en este documento, prevalecen sobre las definiciones del diccionario, las definiciones de documentos mencionados en este documento y/o los significados normales de los términos definidos.

- 5 Debe entenderse que los artículos indefinidos "un/o" y "una", como se usan en este documento en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, salvo que se indique claramente lo contrario, significan "al menos uno".
- 10 Debe entenderse que la expresión "y/o", como se usa en este documento en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, significa "alguno o ambos" de los elementos así vinculados, es decir, elementos que están presentes de manera conjuntiva en algunos casos y presentes de manera disyuntiva en otros casos. Múltiples elementos enumerados con "y/o" deben interpretarse de la misma manera, es decir, "uno o más" de los elementos así vinculados. Opcionalmente pueden estar presentes otros elementos distintos de los elementos identificados específicamente por la expresión "y/o", estén relacionados o no relacionados con esos elementos identificados específicamente. Por tanto, como ejemplo no limitante, una referencia a "A y/o B", cuando se use junto con vocabulario inespecífico tal como "que comprende" puede hacer referencia, en una realización, a A solamente (opcionalmente incluyendo elementos distintos de B); en otra realización, a B solamente (opcionalmente incluyendo elementos distintos de A); en otra realización más, tanto a A como a B (opcionalmente incluyendo otros elementos); etc.
- 15 20 Como se usa en este documento en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, debe entenderse que "o" tiene el mismo significado que "y/o" como se define anteriormente. Por ejemplo, cuando está separando elementos en una lista, "o" o "y/o" debe interpretarse como inclusivo, es decir, la inclusión de al menos uno, pero también incluyendo más de uno, de varios o una lista de elementos y, opcionalmente, elementos no enumerados adicionales. Solamente los términos indicados claramente para lo contrario, tales como "solamente uno de" o "exactamente uno de" o, cuando 25 se usa en las reivindicaciones, "que consiste en", harán referencia a la inclusión de exactamente un elemento de varios o una lista de elementos. En general, el término "o", como se usa en este documento, se interpretará únicamente como indicador de alternativas exclusivas (es decir "una o la otra, pero no ambas") cuando esté precedido por términos de exclusividad, tal como "alguno", "uno de", "solamente uno de" o "exactamente uno de". "Que consiste esencialmente en", cuando se usa en las reivindicaciones, tendrá su significado normal como se usa en el campo de legislación sobre 30 patentes.
- 35 40 45 Como se usa en este documento en la memoria descriptiva y en las reivindicaciones, debe entenderse que la expresión "al menos uno", en referencia a una lista de uno o más elementos, significa al menos un elemento seleccionado de uno cualquiera o más de los elementos de la lista de elementos, pero sin incluir necesariamente al menos uno de todos los elementos enumerados específicamente dentro de la lista de elementos y sin excluir cualquier combinación de elementos de la lista de elementos. Esta definición también permite que opcionalmente puedan estar presentes elementos distintos de los elementos identificados específicamente dentro de la lista de elementos a la que se refiere la expresión "al menos uno", estén relacionados o no relacionados con los elementos identificados específicamente. Por tanto, como ejemplo no limitante, "al menos uno de A y B" (o, de manera equivalente, "al menos uno de A o B" o, de manera equivalente "al menos uno de A y/o B") puede hacer referencia, en una realización, a al menos uno, incluyendo opcionalmente más de uno, A, con nada de B presente (y opcionalmente incluyendo elementos distintos de B); en otra realización, a al menos uno, opcionalmente incluyendo más de uno, B, con nada de A presente (y opcionalmente incluyendo elementos distintos de A); en otra realización más, a al menos uno, opcionalmente incluyendo más de uno, A, y al menos uno, opcionalmente incluyendo más de uno, B (y opcionalmente incluyendo otros elementos); etc.
- 50 En las reivindicaciones, así como en la memoria descriptiva anterior, todas las expresiones de transición tales como "que comprende", "que incluye", "que porta", "que tiene", "que contiene", "que implica", "que mantiene", "compuesto de" y similares tienen que entenderse de manera inespecífica, es decir, significan incluyendo, aunque sin limitación. Solamente las expresiones de transición "que consiste en" y "que consiste esencialmente en" serán expresiones de transición específicas o semiespecíficas, respectivamente.

## REIVINDICACIONES

1. Una composición para su uso en un método de tratamiento de la disfunción sexual en un sujeto, preferiblemente un sujeto humano, comprendiendo la composición:
  - 5 una sal iónica a una concentración de al menos aproximadamente un 5 % en peso de la composición; goma xantana; propilenglicol; polisorbato 20;
  - 10 sildenafile y/o una sal del mismo; y un donador de óxido nítrico que comprende L-arginina, una sal de L-arginina y/o HCl de L-arginina, en la que el método comprende aplicar de forma tópica la composición a los genitales.
2. Una composición para su uso en un método de tratamiento de la disfunción sexual de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la composición es una crema, un gel, una loción o está contenida dentro de un parche transdérmico.
3. Una composición para su uso en un método de tratamiento de la disfunción sexual de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que la sal iónica está presente a una concentración de al menos aproximadamente un 7 % en peso de la composición y más preferiblemente al menos aproximadamente un 10 % en peso de la composición, y/o en la que la sal iónica comprende una o más sales seleccionadas del grupo que consiste en cloruro de sodio, cloruro de colina, cloruro de magnesio y cloruro de calcio, y/o en la que la composición tiene una fuerza iónica de al menos aproximadamente 0,25 M, preferiblemente al menos aproximadamente 1 M.
4. Una composición para su uso en un método de tratamiento de la disfunción sexual de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que la sal iónica puede dirigir el sildenafile y/o sal del mismo a través del estrato córneo, y/o en la que la sal iónica puede provocar que el donador de óxido nítrico migre desde la composición a la piel de un sujeto cuando la composición se aplica al sujeto.
5. Una composición para su uso en un método de tratamiento de la disfunción sexual de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el donador de óxido nítrico está presente a una concentración de al menos aproximadamente un 0,5 % en peso de la composición, preferiblemente al menos aproximadamente un 5 % en peso de la composición y más preferiblemente al menos aproximadamente un 7 % en peso de la composición.
6. Una composición para su uso en un método de tratamiento de la disfunción sexual de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el sildenafile y/o sal del mismo está presente a una concentración de al menos aproximadamente un 0,1 % en peso de la composición, preferiblemente al menos aproximadamente un 1 % en peso de la composición, más preferiblemente al menos aproximadamente un 5 % en peso de la composición y mucho más preferiblemente al menos aproximadamente un 7 % en peso de la composición.
7. Una composición para su uso en un método de tratamiento de la disfunción sexual de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que la goma xantana está presente a una concentración de al menos aproximadamente un 0,5 % en peso de la composición, preferiblemente al menos aproximadamente un 0,8 % en peso de la composición.
8. Una composición para su uso en un método de tratamiento de la disfunción sexual de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el propilenglicol está presente a una concentración de al menos aproximadamente un 1 % en peso de la composición, preferiblemente al menos aproximadamente un 3 % en peso de la composición y más preferiblemente al menos aproximadamente un 5 % en peso de la composición.
9. Una composición para su uso en un método de tratamiento de la disfunción sexual de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el polisorbato 20 está presente a una concentración de al menos aproximadamente un 1 % en peso de la composición, preferiblemente al menos aproximadamente un 2 % en peso de la composición.
10. Una composición para su uso en un método de tratamiento de la disfunción sexual de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que la composición es estable cuando se expone a una temperatura de 40 °C durante al menos aproximadamente un día, preferiblemente al menos aproximadamente una semana y más preferiblemente al menos aproximadamente 4 semanas.
11. Una composición para su uso en un método de tratamiento de la disfunción sexual de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que cada uno del donador de óxido nítrico, la sal iónica, la goma xantana, el propilenglicol, el polisorbato 20 y el sildenafile y/o sal del mismo está contenido dentro de un vehículo de suministro.
12. Una composición para su uso en un método de tratamiento de la disfunción sexual de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que la composición tiene un pH entre aproximadamente 5 y aproximadamente 9, preferiblemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 8,5.

5 13. Una composición para su uso en un método de tratamiento de la disfunción sexual de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que la composición comprende además un envase que contiene el donador de óxido nítrico, seleccionándose el envase del grupo que consiste en liposomas, emulsiones de colágeno, péptidos de colágeno y combinaciones de los mismos.

10 14. Una composición para su uso en un método de tratamiento de la disfunción sexual de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que:

15 (a) al menos aproximadamente un 80 % en peso de la composición comprende:

20 agua;  
al menos una sal cloruro presente a una concentración de al menos aproximadamente un 5 % en peso de la composición;

25 goma xantana;

30 propilenglicol;

35 polisorbato 20;

40 sildenafilo y/o una sal del mismo; y

45 opcionalmente,

50 un donador de óxido nítrico que comprende L-arginina, una sal de L-arginina y/o HCl de L-arginina;

preferiblemente en la que el agua está presente a una concentración de al menos aproximadamente un 35 % en peso de la composición, más preferiblemente en la que el agua está presente a una concentración de al menos aproximadamente un 40 % en peso de la composición; y

55 opcionalmente en la que la composición comprende además estearato de glicerilo, alcohol cetílico, escualano, miristato de isopropilo y/o ácido oleico, y/o en la que la composición tiene un pH entre aproximadamente 5 y aproximadamente 8,5; o

(b) la composición consiste esencialmente en: agua, cloruro de sodio, un donador de óxido nítrico, esteatato de glicerilo, alcohol cetílico, cloruro de magnesio, escualano, goma xantana, miristato de isopropilo, ácido oleico, propilenglicol, polisorbato 20 y sildenafilo y/o una sal del mismo; o

(c) la composición comprende cada uno de los siguientes compuestos a concentraciones de no más de +/- 20 % de las concentraciones indicadas:

55 agua a una concentración de aproximadamente un 35 % a aproximadamente un 55 % en peso;

cloruro de sodio a una concentración de aproximadamente un 2,5 % a aproximadamente un 15 % en peso;

un donador de óxido nítrico que comprende L-arginina, una sal de L-arginina y/o HCl de L-arginina a una concentración de aproximadamente un 2,5 % a aproximadamente un 15 % en peso;

esteatato de glicerilo a una concentración de aproximadamente un 4 % a aproximadamente un 10 % en peso;

40 alcohol cetílico a una concentración de aproximadamente un 4 % a aproximadamente un 10 % en peso;

cloruro de magnesio a una concentración de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 5 % en peso;

escualano a una concentración de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 8 % en peso;

polisorbato 20 a una concentración de aproximadamente un 0,2 % a aproximadamente un 2 % en peso;

miristato de isopropilo a una concentración de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 5 % en peso;

45 ácido oleico a una concentración de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 5 % en peso;

propilenglicol a una concentración de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 10 % en peso;

goma xantana a una concentración de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 10 % en peso; y

50 sildenafilo y/o una sal del mismo a una concentración de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 10 % en peso.

55 15. Una composición para su uso en un método de tratamiento de la disfunción sexual de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el sujeto es hombre.

55 16. Una composición para su uso en un método de tratamiento de la disfunción sexual de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que el sujeto es mujer.