



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 339 577**

(51) Int. Cl.:
A61K 9/127 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **05802312 .8**

(96) Fecha de presentación : **14.10.2005**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1802277**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **04.07.2007**

(54) Título: **Composición liposomal que contiene un principio activo para la relajación de la musculatura lisa, preparación de dicha composición y su uso terapéutico.**

(30) Prioridad: **18.10.2004 EP 04024753**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
21.05.2010

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
21.05.2010

(73) Titular/es: **POLYMUN SCIENTIFIC
IMMUNBIOLOGISCHE FORSCHUNG GmbH
Nussdorfer Lände 11
1190 Wien, AT**

(72) Inventor/es: **Wagner, Andreas;
Vorauer-Uhl, Karola y
Katinger, Hermann**

(74) Agente: **Roeb Díaz-Álvarez, María**

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

Composición liposomal que contiene un principio activo para la relajación de la musculatura lisa, preparación de dicha composición y su uso terapéutico.

Campo técnico

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas basadas en principios activos de administración tópica en liposomas que fomentan la circulación sanguínea de tejidos, especialmente de la zona genital, así como a la preparación de tales composiciones y a su uso.

Antecedentes de la invención

Los liposomas se conocen como medios para la liberación controlada de principios activos farmacéuticos (véanse, por ejemplo, Übersicht bei Ulrich, Biosci. Rep. 2002; 22(2): 129-50, o el documento WO 96/14083 para la SOD en liposomas). El experto también conoce la formulación de anestésicos locales en liposomas de administración tópica; por ejemplo, el documento US-4937078 describe liposomas que contienen bloqueantes habituales de canales de sodio, tales como tetracaína, lidocaína, etc. Asimismo se conocen compuestos químicos que fomentan la circulación sanguínea de tejidos y que son conocidos sobre todo por su uso para el tratamiento de trastornos de erección e impotencia (véanse, por ejemplo, los documentos WO 94/28902 y EP 0967214 A1).

Así, por ejemplo, el documento US 20040014761-A1 describe el tratamiento de trastornos de la función sexual en mujeres mediante la administración tópica de una composición basada en un vehículo y un inhibidor de la fosfodiesterasa como principio activo. Concretamente se da a conocer como vehículo posible para el principio activo tadalafil una mezcla liposomal de diferentes aceites vegetales, fosfolípidos de huevo y glicerol.

En el documento WO 03/059320 A1 se da a conocer, por otra parte, una composición liposomal basada en lidocaína y un anestésico local, que se puede usar para el tratamiento de trastornos anorrectales. Dado el caso, esta composición también puede contener sildenafil.

Breve descripción de la invención

Mientras que los preparados de principios activos conocidos basados en pirazolopirimidonas y pirazolopirimidinonas están presentes en formulaciones de administración oral o intranasal, el objetivo de la presente invención es proporcionar una composición para la administración tópica eficaz de tales sustancias, con preferencia directamente en la zona genital, en particular una formulación que permita en conjunto una dosificación local baja pero al mismo tiempo suficiente de estos principios activos en la zona de los órganos genitales femeninos o masculinos.

Este objetivo se alcanza de acuerdo con la invención proporcionando un sistema liposomal para la administración tópica, en especial transdérmica y/o transmucosal, de principios activos que provocan una relajación de la musculatura lisa, especialmente de la de los vasos sanguíneos aferentes de los órganos genitales. Un efecto de este tipo se puede provocar, por ejemplo, mediante una liberación inducida de iones calcio.

Descripción detallada de la invención

En una primera forma de realización, la invención se refiere a una formulación en la que el principio activo, seleccionado preferentemente del grupo formado por prostaglandinas, adenilato ciclasas, AMPc, AMP, ATP, NO-sintetasas, monóxido de nitrógeno (NO), compuestos de NO, nitratos, guanilato ciclasas, GMPc, GMP, GTP y fosfodiesterasas, en particular sildenafil, tadalafil y vardenafil, se encuentra incluido en liposomas y/o unido a liposomas.

Con la formulación liposomal de acuerdo con la invención no sólo se obtiene un depósito temporal de principio activo en el tejido circundante del que se libera continuamente la sustancia, sino también una mayor biocompatibilidad y una semivida más larga en comparación con la administración sistémica.

Por el efecto relajante ejercido sobre las células de la musculatura lisa se intensifica la circulación sanguínea de los tejidos tratados tópicamente, por ejemplo de los órganos genitales, y, en consecuencia, se incrementa la sensibilidad y sensibilidad durante las actividades sexuales.

Los principios activos o sustancias eficaces en el sentido de la presente invención son sobre todo aquellas sustancias que interfieren en el ciclo de AMPc o GMPc y provocan una mayor liberación de iones Ca. Entre ellas se encuentran, por ejemplo, sustancias tales como papaverina, fentolamina, que estimulan la ruta del AMPc; monóxido de nitrógeno (NO), que desempeña una importante función transmisora y activa una guanilato ciclasa que a su vez vuelve a formar GMPc; donadores de NO; nitroglicerina; minoxidil; L-arginina; linsidomina (se produce en el organismo mediante la NO-sintetasa por conversión de arginina en citrulina); molsidomina; inhibidores de la fosfodiesterasa como, por ejemplo, sildenafil o citrato de sildenafil, que interfiere en la ruta del GMPc, estando implicado un receptor de PDE5; prostaglandinas como, por ejemplo, alprostadil (PGE-1), dinoprostona (PGE-2), que interfieren en el ciclo del AMPc.

Siempre que en lo sucesivo se mencione sildenafil, se hace referencia también a tadalafil, vardenafil y sus sales ácidas, por ejemplo citrato de sildenafil y vardenafil-HCl $3\text{H}_2\text{O}$ (hidrocloruro de vardenafil trihidrato), salvo que se deduzca lo contrario del contexto correspondiente.

Para la preparación y la carga de los liposomas con principio activo ha demostrado ser especialmente ventajoso, por su alta eficacia en condiciones de procedimiento extremadamente suaves, el procedimiento escalable para la encapsulación del principio activo, dado a conocer en el documento WO 02/36257. Con este procedimiento se generan típicamente liposomas unilamelares con una doble membrana lipídica, cuya capacidad de penetración extraordinariamente buena en la piel se ha reconocido y demostrado ya en trabajos anteriores. No obstante, se pueden usar igualmente otros procedimientos conocidos en el estado de la técnica para la preparación y la carga de liposomas.

Se puede lograr una densidad de carga máxima cargando activamente los liposomas con principios activos. Este proceso se puede dividir en dos categorías principales: Carga de la membrana y carga de la fase acuosa intraliposomal. Los principios activos que contienen grupos que se pueden protonar, por ejemplo grupos amino, se pueden incluir en los liposomas cargándolos con la ayuda de un gradiente de H^+ y retener en ellos en estado protonado. La característica más importante para este tipo de carga activa es el coeficiente de reparto entre la membrana liposomal y el medio liposomal. Se ha descubierto que el coeficiente de reparto entre octanol y tampón es un buen indicador de la difusión de una sustancia a través de la membrana y, por lo tanto, es relevante para la carga con principio activo o para el perfil de liberación.

En base a este modelo teórico se han preparado liposomas con diferentes composiciones lipídicas, preferentemente con fosfolípidos de cadena larga y concentraciones reducidas de colesterol, en un tampón de carga adecuado, preferentemente en un tampón de sulfato de amonio o de ácido cítrico/carbonato sódico. Una vez preparados los liposomas en un tampón de sulfato de amonio o de citrato, se modifica el medio circundante, es decir, se sustituye o diluye, dado el caso se neutraliza o alcaliniza, de modo que se genera un gradiente de H^+ entre el tampón intraliposomal y el medio extraliposomal. Tras añadir un principio activo al medio extraliposomal, el principio activo migra hacia el interior de los liposomas gracias a este gradiente de H^+ , se protona en ellos y permanece estable en los liposomas.

En la aplicación de esta técnica el volumen de la carga o la capacidad de carga viene determinado en primer lugar por la relación entre las concentraciones de H^+ en el interior y el exterior de los liposomas. En los ensayos realizados se pudieron lograr, con unas relaciones de principio activo/lípido comprendidas en el intervalo de 200 a 400 nmoles de principio activo por μmol de lípido, valores similares a los que se conocen en la bibliografía para liposomas cargados activamente. Un aumento de la concentración de principio activo en el medio de carga no incrementó la capacidad de carga.

La carga activa antes descrita es un proceso de tres etapas, formado por formación de vesículas, adición del principio activo y alcalinización. Por lo tanto, otro objetivo de la invención consistía en establecer un procedimiento de preparación de una sola etapa que se pudiera realizar usando el módulo de corriente cruzada dado a conocer en el documento WO 02/36257. Con este fin, el principio activo se disolvió en una fase acuosa rica en H^+ , por ejemplo en una solución de sulfato de amonio o una solución de ácido cítrico, se incluyó mediante la técnica de inyección de corriente cruzada en los liposomas e inmediatamente después se diluyó la fase acuosa externa (= extraliposomal) restante con un tampón de dilución (por ejemplo una solución de glucosa al 5% en el sistema de sulfato de amonio, o ácido cítrico/carbonato sódico, pH 9,0-9,5, en el sistema de citrato). Se ha descubierto que la calidad de los liposomas cargados con principio activo se puede mejorar, sobre todo respecto a su capacidad de penetración en la piel, simplemente por variación, en especial por reducción, del contenido de colesterol en la membrana de las vesículas.

Si es necesario o se desea, la capacidad de carga se puede incrementar adicionalmente aumentando el tamaño medio de los liposomas de entre aproximadamente 150 y 200 nm (como se usan normalmente en los experimentos descritos en la presente memoria) a entre 300 y 500 nm. Adicionalmente también se puede incrementar la eficacia del procedimiento, es decir, la cantidad de principio activo incluido en el liposoma por ml de suspensión, aumentando la concentración de lípidos durante la preparación o en la filtración siguiente de las vesículas.

Si se usa sildenafil como principio activo, es mejor usar para la carga activa el sistema de sulfato de amonio/solución de glucosa, puesto que sildenafil es poco soluble o insoluble en el tampón de citrato. El NH_3 , que en el ambiente acuoso intraliposomal está presente en un equilibrio reversible con sulfato de amonio, tiende a migrar a través de la membrana liposomal, dejando atrás H^+ . En compensación, el sildenafil migra hacia el interior del liposoma, fija el ion hidrógeno H^+ , se vuelve más hidrófilo y permanece así en el espacio rodeado por la membrana. De esta manera se puede cargar sildenafil eficazmente en liposomas. Esto también es válido de forma similar para las alternativas al sildenafil tadalafil y vardenafil.

Para determinar la formulación liposomal más adecuada respecto a la flexibilidad de la membrana y las propiedades de penetración en la piel relacionadas con ella, se prepararon y ensayaron diferentes suspensiones de liposomas con diferentes composiciones lipídicas. Se usaron en primer lugar fosfolípidos, dado el caso en combinación con colesterol. No obstante, la invención contempla también la complementación o sustitución de los fosfolípidos por otros lípidos, por ejemplo por glucolípidos, cerebrósidos, sulfátidos o galactósidos. Los representantes típicos de los lípidos que se pueden usar son, por ejemplo, fosfatidiletanolamina, fosfatodilcolina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol, fosfatidilglicerol, cardiolipina, esfingomielinas, plasmalógenos, gliceroglucolípidos, ceramida, glucoesfingolípidos, glucoesfingolípidos neutros.

Una posibilidad para mejorar la fluidez de la membrana, importante para las administraciones transdérmicas, reside en reducir la transición de fases de la doble membrana liposomal, que viene determinada principalmente por la longitud de las cadenas acílicas de los fosfolípidos, la cantidad de colesterol y la saturación de los fosfolípidos. Por este motivo, en una forma de realización del procedimiento de preparación se sustituyó DPPC, un fosfolípido con una longitud de la cadena acílica de 16 átomos de carbono, por DMPC (longitud de cadena de 14 átomos de carbono), que reduce la temperatura de fusión T_m de aproximadamente 45°C a 31°C.

Una segunda posibilidad para disminuir la rigidez de la membrana y aumentar la fluidez reside en reducir la proporción de colesterol en la membrana. Partiendo de una relación DPPC:colesterol de 55:45% en moles (como se describe en la bibliografía para la carga de liposomas) se redujo sucesivamente la cantidad de colesterol a 38 y 30%, respecto al contenido total de lípidos. Se observó una ligera disminución de la carga de principio activo en comparación con los resultados con contenidos mayores de colesterol. Sin embargo, estos liposomas presentaban mejores propiedades de penetración en la piel y eran estables durante semanas en el ensayo a largo plazo sin pérdida significativa de principio activo.

A diferencia de los resultados de trabajos anteriores, también se pudieron preparar de forma estable liposomas sin colesterol y cargarlos con éxito con principio activo, de manera que el contenido en colesterol se encuentra de acuerdo con la invención en un intervalo de 0 a 50% en moles, respecto al contenido total en lípidos.

Una tercera posibilidad para flexibilizar las membranas liposomales reside en sustituir los lípidos DPPC o DMPC completamente saturados por fosfatidilcolina de huevo de gallina (E-PC), una mezcla de lípidos naturales con fosfolípidos insaturados. Además de los problemas de estabilidad que surgieron en el uso de estos lípidos naturales, también fue necesario preparar los liposomas bajo una atmósfera de nitrógeno. Aún así, estas vesículas ni dieron buenos resultados respecto al tamaño y la homogeneidad de las vesículas ni mejoraron las propiedades de penetración en la piel.

La presente invención también contempla para la generación de un gradiente de H^+ el uso de sistemas alternativos, funcionalmente equivalentes, conocidos para el experto. Por “funcionalmente equivalente” se entiende en este contexto la capacidad de generar un gradiente de H^+ a través de la doble membrana lipídica sin deteriorar la integridad de la membrana y de manera que el principio activo incluido, especialmente protonado, permanezca estable en los liposomas según los criterios de estabilidad expuestos en la presente memoria.

Para la administración de una composición liposomal de sildenafil en forma de un agente terapéutico de administración tópica, los liposomas se incorporan preferentemente en un hidrogel, que es más fácil de aplicar sobre la piel que una suspensión pura. No obstante, la presente invención contempla también la preparación y la administración tópica de otras formulaciones galénicas para los liposomas de sildenafil, en particular formulaciones en forma de soluciones, lociones, emulsiones, tinturas, aerosoles, pomadas o cremas. El experto en el campo conocerá otras opciones, así como los excipientes y aditivos farmacéuticamente autorizados necesarios para la preparación de las diferentes formulaciones galénicas.

En experimentos anteriores ha resultado útil, por ejemplo, Carbopol 981 NF (empresa Noveon), un hidrogel que se puede usar en concentraciones muy bajas. Está autorizado para el uso farmacéutico, es relativamente barato y está disponible en grandes cantidades.

45 Breve descripción de la figura

La fig. 1 muestra una representación gráfica de las cantidades de sildenafil incluidas en los liposomas de DPPC/colesterol en función del tamaño de la vesícula.

Para una mejor ilustración, la invención se explica con más detalle mediante los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

55 Preparación de liposomas con sildenafil

Los liposomas se preparan preferentemente según el procedimiento de corriente cruzada conocido (documento WO 02/36257) usando una fase acuosa adecuada para el principio activo deseado, en el que opcionalmente al menos una parte del principio activo se dispone en esta fase acuosa y se incluye en el interior de los liposomas durante la generación de los liposomas. Por dilución siguiente de la suspensión de liposomas con tampón de dilución neutro o alcalino, que preferentemente también contiene principio activo, se genera un gradiente de H^+ entre las caras interior y exterior de los liposomas que transporta de forma rápida y eficaz principio activo protonable adicional del tampón de dilución a los liposomas y retiene el principio activo ya incluido durante la generación de los liposomas.

De forma alternativa, también se puede elegir un procedimiento en el que en un primer paso se generan liposomas rellenos de tampón sin principio activo y el principio activo no se carga activamente en los liposomas a través de un gradiente de H^+ , como se ha descrito anteriormente, hasta después de la preparación de los liposomas. Este modo de proceder permite comprobar la calidad de la suspensión de liposomas antes de cargar el principio activo.

Ambas técnicas son muy reproducibles y permiten incluir cualquier principio activo en los liposomas. Además, se pueden realizar en condiciones de procedimiento extremadamente suaves y permiten prescindir por completo del uso de disolventes potencialmente nocivos, así como, en particular, de la aplicación de fuerzas de cizallamiento para la formación de las vesículas.

Con este procedimiento de corriente cruzada también es posible proporcionar todos los reactivos en forma estéril o exenta de gérmenes y realizar la preparación y carga de los liposomas en condiciones asépticas, de manera que finalmente se obtiene un producto estéril o exento de gérmenes en forma de liposomas cargados con principio activo.

Preparación detallada de los liposomas (según el documento WO 02/36257)

La mezcla de lípidos se disuelve bajo agitación en etanol al 96% y, dependiendo de la elección de lípidos o la composición de lípidos, a una temperatura comprendida en el intervalo de 25 a 60°C, por ejemplo a una temperatura de 50 a 55°C en el caso de los liposomas de DPPC. También las soluciones tampón se acondicionan preferentemente a la misma temperatura, por ejemplo a 55°C. Mientras la fase acuosa polar (tampón) es bombeada por el módulo de corriente cruzada mediante una bomba, por ejemplo una bomba peristáltica, se inyecta al mismo tiempo la solución de etanol/lípido en la fase polar a una presión que se puede elegir a voluntad.

Los primeros ensayos han mostrado que para la generación del gradiente de H^+ , que permite la carga activa, la adecuación de los diferentes sistemas de tampón varía en función del principio activo usado. Así, por ejemplo, cuando se usa citrato de sildenafil como principio activo, se ha comprobado que no conviene usar un sistema de tampón de ácido cítrico (intraliposomal) y un tampón equimolar neutro o ligeramente básico, como, por ejemplo, ácido cítrico/carbonato sódico pH 7,5-8,0 (extraliposomal), ya que el citrato de sildenafil es poco soluble o insoluble en los sistemas de tampón de este tipo. En cambio, el citrato de sildenafil es muy soluble en agua, por lo que para este principio activo se prefiere la carga activa con un gradiente de sulfato de amonio.

Por lo tanto, con este procedimiento, los liposomas se forman preferentemente en presencia de un tampón de sulfato de amonio (preferentemente 125 mmol). Una vez formadas las vesículas, la fase acuosa que permanece en el exterior de los liposomas, en este caso la solución de sulfato de amonio, se modifica, por ejemplo se diluye con un tampón de dilución o se sustituye por una solución de glucosa al 5% mediante diafiltración, por medio de lo cual se pueden cargar y protonar pequeñas moléculas anfífilas, como el sildenafil, en los liposomas mientras que para compensar sale NH_3 de los liposomas.

a) Variante de dos etapas

Carga externa de liposomas con sildenafil por gradiente de H^+ . Las mejores tasas de inclusión se lograron en las siguientes condiciones. Los lípidos (relación molar DPPC:colesterol = 55:45; en suma 13 a 15 μ mol por ml de fase acuosa) se disolvieron en etanol, y esta solución se inyectó en una solución de sulfato de amonio 125 mM. Tras la formación espontánea de vesículas se sustituyó la solución de sulfato de amonio externa residual por una solución de glucosa al 5% y se añadió citrato de sildenafil. De esta manera se generó un gradiente de H^+ entre las caras interior y exterior de las vesículas lipídicas. Unos valores de pH inferiores a 2,5 son menos apropiados debido a los problemas de una hidrólisis inicial, al igual que no se prefieren los valores de pH superiores a 5,5 debido a la disminución progresiva del gradiente de H^+ . Una solución acuosa de sulfato de amonio 125 mM presenta típicamente un pH comprendido en el intervalo de aproximadamente 5 a 5,5.

Tras eliminar el sildenafil no incluido por filtración en gel se determinaron los contenidos de principio activo y de lípidos por HPLC de fase inversa. El tamaño y la distribución de los liposomas se determinaron por espectroscopia de correlación de fotones (PCS).

Dependiendo del tamaño de las vesículas se pudieron alcanzar con este procedimiento de carga activa unas tasas de inclusión (representadas como relación de sildenafil/lípido) de 160 a 230 nmol de sildenafil por μ mol de lípidos totales (= DPPC + colesterol). Por conversión, se obtienen valores de 1.000 a 1.500 μ g de principio activo por ml de suspensión liposomal.

Para aumentar la cantidad de sildenafil incluido en los liposomas se aumentó el contenido de sildenafil en la solución de glucosa. Se observó, sin embargo, que un exceso de principio activo no podía mejorar la relación de principio activo/lípido. Así pues, en la carga externa activa a través de un gradiente de H^+ la cantidad de carga efectiva parece depender principalmente del gradiente y menos de la concentración dispuesta de principio activo.

b) Variante de una sola etapa

Los lípidos (DPPC:colesterol = 55:45% en moles) se disolvieron en etanol y la solución se inyectó en una solución de sildenafil/sulfato de amonio (pH 3,5 a 4,5), a continuación de lo cual se añadió, inmediatamente después de la formación espontánea de vesículas, una solución de glucosa al 5% (pH 7) que contenía citrato de sildenafil adicional,

con el fin de diluir y alcalinizar la mezcla de reacción, es decir, de la suspensión de liposomas generada. Al generar este gradiente de H^+ inmediatamente después de la formación de vesículas, el sildenafil no sólo se incorpora en los liposomas en un solo paso, sino que también es retenido en ellos de forma estable. La cantidad de sildenafil así incorporado en los liposomas se encontraba igualmente, dependiendo del pH o del gradiente de H^+ , en el intervalo de 5 aproximadamente 160 a 230 nmoles de sildenafil por μmol de lípidos totales (DPPC + colesterol).

De forma análoga se cargaron también los principios activos tadalafil y vardenafil en los liposomas.

Con fines comparativos también se preparó prostaglandina E1 incorporada en liposomas en condiciones de procedimiento similares. Véase el ejemplo 2 para los efectos de la administración.

Ejemplo 2

15 Administración del principio activo incorporado en liposomas

A. Sildenafil, tadalafil, vardenafil en liposomas

Como composición farmacéutica para uso en el experimento con personas se eligió una formulación de 0,5 mg 20 de la sustancia correspondiente (calculada como principio activo sin sal) en los liposomas por 1 ml del hidrogel Carbopol 981 NF, que los probandos administraron en una cantidad de 0,5 a 1,5 ml por aplicación, usándose sildenafil y vardenafil en forma de sus sales ácidas (citrato de sildenafil e hidrocloreto de vardenafil trihidrato).

Los probandos masculinos se administraron el gel por aplicación externa sobre el pene, y los probandos femeninos, 25 por aplicación externa sobre la vagina y/o el clítoris.

Resultados

30 a) Hombres

Poco después de la aplicación del preparado, es decir, al cabo de unos minutos, los probandos experimentaron ya una sensación cálida agradable y una mayor excitabilidad sexual. Como consecuencia, la erección del pene fue más 35 rápida e intensa y la rigidez claramente más duradera en comparación con los efectos habituales o de costumbre sin el uso del preparado. Se obtuvieron efectos similares con los tres preparados de principio activo.

b) Mujeres

El efecto, que provoca un aumento de la circulación sanguínea, se produce inmediatamente después de la aplicación vaginal/clitoriana del gel liposomal con principio activo, causando una sensación cálida agradable y observándose, en consecuencia, una mayor producción de secreción vaginal. Las mujeres informaron asimismo de contracciones ligeras de la musculatura vaginal (similares a las de un orgasmo), de una mayor sensibilidad sexual durante el acto sexual, así 45 como de una percepción más intensa del orgasmo.

Con la aplicación del preparado liposomal de principio activo no sólo se produce una estimulación sexual y una intensificación de la sensación de placer, sino que también se logra acelerar la respuesta al estímulo y, por lo tanto, alcanzar más rápidamente el orgasmo.

50 Duración del efecto tras una única aplicación: El efecto se produce nada más aplicar el preparado y las sensaciones antes descritas duran hasta 3,5 horas. Los tres preparados mostraron un efecto claro; las mujeres no informaron de una diferencia esencial y perceptible entre los tres preparados de principio activo diferentes.

A diferencia de los resultados de los estudios de Pfizer en mujeres (véase New York Times, 28 de febrero de 55 2004, "Pfizer Gives Up Testing Viagra on Women"), los preparados liposomales de principio activo de acuerdo con la invención, administrados tópicamente, parecen tener una eficacia clara también en las mujeres. Por lo tanto, también se pueden usar para el tratamiento terapéutico de disfunciones sexuales femeninas (female sexual dysfunction, FSD), como, por ejemplo, para el tratamiento del trastorno de la excitación sexual femenina (female sexual arousal disorder, FSAD).

60

B. Prostaglandina E1 en liposomas

Los probandos femeninos describieron efectos similares también después de la aplicación de prostaglandina E1 65 liposomal. La dosificación usada era, con 0,1 mg a 0,5 mg por 1 ml de gel, ligeramente inferior a la dosificación de sildenafil, tadalafil y vardenafil.

Documentos citados en la descripción

Esta lista de documentos citados por el solicitante se ha incorporado exclusivamente para información del lector y no forma parte del documento de patente europeo. Se ha elaborado con el máximo esmero; no obstante, la OEP no se hace responsable de posibles errores u omisiones.

Documentos de patente citados en la descripción

- WO 9614083 A [0002]
- US 20040014761 A1 [0003]
- US 4937078 A [0002]
- WO 03059320 A1 [0004]
- WO 9428902 A [0002]
- WO 0236257 A [0012] [0016]
- EP 0967214 A1 [0002] [0029] [0033]

Bibliografía distinta de patentes citada en la descripción

- **Übersicht** bei Ulrich, *Biosci Rep.*, 2002, vol. 22(2), 129-50 [0002]

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para la administración tópica, con un principio activo incluido en liposomas que ejerce directa o indirectamente un efecto relajante sobre la musculatura lisa, **caracterizada** porque los liposomas poseen una proporción molar de colesterol de 0 a 50%, preferentemente de 30 a 45%, respecto a la cantidad total de lípidos, y presentan en su interior un ambiente acuoso con un pH comprendido en el intervalo de 2,5 a 5,5 que contiene al menos un principio activo protonado del grupo formado por prostaglandinas, adenilato ciclasas, AMPc, AMP, ATP, NO-sintetasas, monóxido de nitrógeno (NO), compuestos de NO, nitratos, guanilato ciclasas, GMPc, GMP, GTP y fosfodiesterasas en una concentración de al menos 100 nmoles por μmol de lípido, y en la que en el exterior de los liposomas existe un ambiente acuoso con un pH neutro o alcalino.
2. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada** porque en el interior de los liposomas existe un ambiente acuoso con un pH comprendido en el intervalo de 5,0 a 5,5, y en el exterior de los liposomas, un ambiente acuoso con un pH de 7 a 8.
3. Composición según la reivindicación 1 ó 2, **caracterizada** porque el principio activo se selecciona del grupo formado por sildenafil, tadalafil y vardenafil, así como por sus sales ácidas.
4. Composición según la reivindicación 3, **caracterizada** porque el principio activo es citrato de sildenafil, y el ambiente acuoso en el interior de los liposomas, un sistema de tampón de sulfato de amonio.
5. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** porque el ambiente acuoso en el interior de los liposomas es un sistema de tampón de sulfato de amonio, y el ambiente en el exterior de los liposomas, una solución de glucosa al 5%.
6. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque el ambiente acuoso en el interior de los liposomas es un sistema de tampón de citrato, y el ambiente en el exterior de los liposomas, un tampón de ácido cítrico/carbonato sódico.
7. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada** porque los liposomas contienen fosfolípidos con una longitud de la cadena acílica de al menos 14, preferentemente al menos 16, átomos de carbono.
8. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 7, **caracterizada** porque los liposomas presentan un tamaño medio comprendido en el intervalo de 150 a 500 nm y contienen el principio activo en una concentración de 150 a 400 nmoles por μmol de lípido.
9. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada** porque está presente en forma de suspensión, loción, emulsión, tintura, aerosol, gel, crema o pomada, preferentemente de forma aséptica.
10. Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica definida en las reivindicaciones 1 a 9, **caracterizado** porque por inyección de una fase lipídica etanólica con una proporción molar de colesterol de 0 a 50%, preferentemente de 30 a 45%, respecto a la cantidad total de lípidos, en una fase acuosa con un pH comprendido en el intervalo de 2,5 a 5,5 se generan espontáneamente liposomas con un ambiente acuoso en su interior, después de lo cual la fase acuosa se modifica, a saber, se diluye, sustituye, neutraliza o alcaliniza, de manera que entre las caras interior y exterior de los liposomas se forme un gradiente de H^+ , y en el que un principio activo protonado del grupo formado por prostaglandinas, adenilato ciclasas, AMPc, AMP, ATP, NO-sintetasas, monóxido de nitrógeno (NO), compuestos de NO, nitratos, guanilato ciclasas, GMPc, GMP, GTP y fosfodiesterasas
 - a) se dispone en una fase acuosa y se incorpora en los liposomas durante la formación espontánea de los liposomas, y/o
 - b) se añade a la fase acuosa modificada sólo después de la formación de vesículas y migra a lo largo del gradiente de H^+ hacia el interior de los liposomas,
 formándose liposomas que contienen el principio activo en una concentración de al menos 100, en especial de 150 a 400 nmoles por μmol de lípido.
11. Procedimiento según la reivindicación 10, **caracterizado** porque la modificación de la fase acuosa se efectúa inmediatamente después de la formación de los liposomas por dilución con un tampón neutro o alcalino, alcanzándose de este modo un pH de 7 a 8.
12. Procedimiento según la reivindicación 11, **caracterizado** porque la fase acuosa presenta, antes de la modificación, un pH de 3,5 a 4,5 y contiene sulfato de amonio, y la modificación se efectúa por dilución de la fase acuosa con una solución de glucosa al 5%.
13. Procedimiento según una de las reivindicaciones 10 a 12, **caracterizado** porque la composición farmacéutica se prepara en forma de suspensión, loción, emulsión, tintura, aerosol, gel, crema o pomada, preferentemente de forma aséptica.

ES 2 339 577 T3

14. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 9 para el uso como medicamento de administración tópica, en particular transdérmica y/o transmucosal, en la zona genital.

5 15. Composición farmacéutica según la reivindicación 14 para el uso en la profilaxis y/o el tratamiento de trastornos eréctiles masculinos, en el tratamiento de disfunciones sexuales femeninas, en especial en el tratamiento de los trastornos de la excitación sexual femenina (FSAD, female sexual arousal disorder), o para aumentar la sensación de placer sexual.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

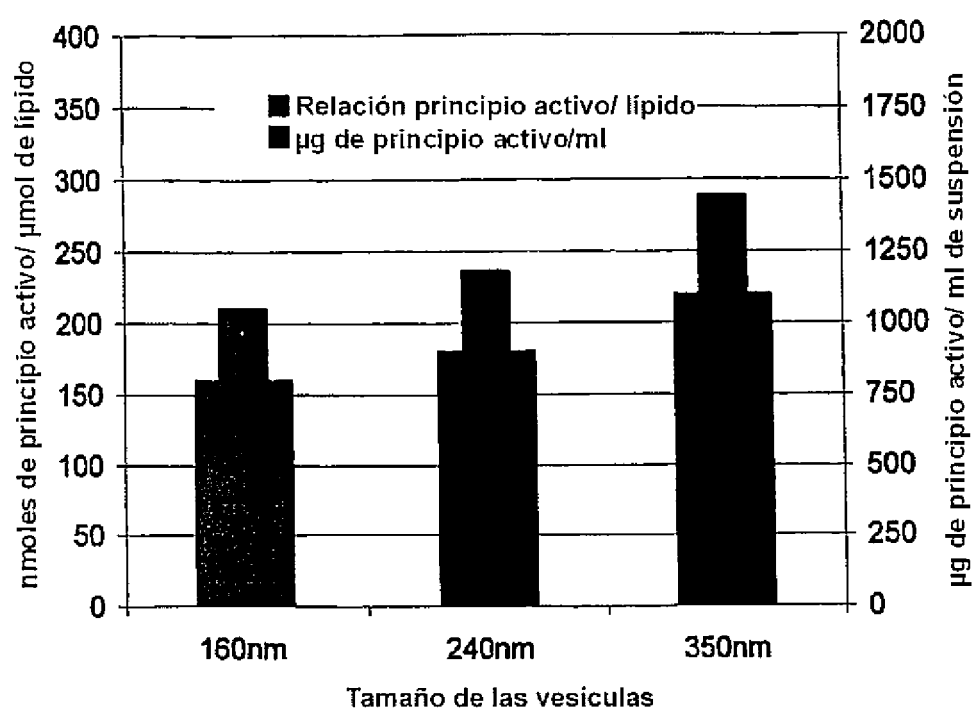


Fig. 1