

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 978 421**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61P 15/10 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
G01N 25/48 (2006.01)
G01N 25/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.10.2020** **PCT/GB2020/052660**
87 Fecha y número de publicación internacional: **17.06.2021** **WO21116651**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2020** **E 20800255 (0)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.03.2024** **EP 3934624**

54 Título: **Composición tópica y métodos para medir la capacidad de enfriamiento de una composición tópica**

30 Prioridad:

09.12.2019 GB 201918039
29.09.2020 GB 202015404

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.09.2024

73 Titular/es:

FUTURA MEDICAL DEVELOPMENTS LIMITED
(100.0%)
Surrey Technology Centre 40 Occam Road The
Surrey Research Park Guildford
Surrey GU2 7YG, GB

72 Inventor/es:

JAMES, KENNETH WILLIAM y
PROVOST, JAMES ANDREW

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 978 421 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

Composición tópica y métodos para medir la capacidad de enfriamiento de una composición tópica

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones para el tratamiento de la disfunción eréctil.

10 **Antecedentes de la invención**

El documento WO 2019/034878, en nombre del presente solicitante, Futura Medical Developments Ltd, incluye una revisión exhaustiva de la patología y la literatura de patentes y no patentes relacionada con la disfunción eréctil y los intentos previos de dar solución a la misma. En particular, describe y reivindica una composición para aplicación tópica especialmente en el glande del pene, comprendiendo la composición trinitrato de glicerilo (GTN) como principio activo disuelto en una mezcla de disolventes volátiles y no volátiles de diferentes capacidades de solvatación para el GTN, en donde los disolventes volátiles comprenden agua y un alcohol inferior y los disolventes no volátiles comprenden un alcohol polihídrico y un glicol. Se requiere que el alcohol polihídrico y el glicol tengan una relación en peso de 1,5:1 a 6,0:1 y que la composición tenga un pH en el intervalo de 5,1-7,0.

La función de las composiciones como se describe en el documento WO 2019/034878 es proporcionar una absorción inicial rápida de GTN y una absorción lenta continua a medida que los disolventes volátiles se evaporan durante el uso, de modo que la concentración de GTN se mantiene dinámicamente incluso cuando tiene lugar el agotamiento por absorción. El GTN promueve la formación de óxido nítrico (NO) exógeno en los cuerpos cavernosos del pene para complementar el NO endógeno sintetizado internamente después de la estimulación del glande mediante la aplicación manual de la composición, dando como resultado tumescencia y una erección firme y autosostenida. (Véase "Development of a novel topical formulation of glyceryl trinitrate for the treatment of erectile dysfunction", Davis, Adrian y Reisman, Yacov, aceptado para publicación en IJIR: Your Sexual Medicine Journal, 27/11/19).

Los resultados de los ensayos clínicos para las composiciones del documento WO 2019/034878 son muy alentadores: se ha demostrado que las composiciones proporcionan mejoras estadísticamente significativas con los tres criterios de valoración principales (IIEF, SEP2 Y SEP3) en comparación con los datos basales; más del 60 % de todos los sujetos experimentaron una diferencia significativa en la mejora de sus erecciones utilizando técnicas de evaluación estándar de la industria. Más del 60 % de los sujetos observaron una velocidad de inicio de diez minutos después de la aplicación, significativamente más rápido que el sildenafil, lo que da como resultado importantes beneficios en la espontaneidad. Asimismo, ningún sujeto indicó efectos secundarios graves y hubo un perfil general de efectos secundarios muy favorable en todas las dosis.

A pesar del perfil favorable de efectos secundarios en general, quedan algunas desventajas menores que sería preferible eliminar. Por ejemplo, un pequeño número de usuarios experimenta dolor de cabeza y, aunque no es un efecto secundario grave en sí mismo, sin lugar a dudas es un problema dadas las circunstancias de uso. Más significativamente, el uso de composiciones que contienen GTN está contraindicado en varones que tienen afecciones médicas para las cuales toman medicamentos que contienen nitratos. Por tanto, existe, a pesar del éxito clínico de las composiciones que contienen GTN como se divulga en el documento WO 2019/034878, una necesidad constante de proporcionar una formulación eficaz que no contenga GTN. En cualquier caso, existe un deseo general de proporcionar composiciones que no contengan productos químicos sintéticos como principios activos, en consonancia con la tendencia actual hacia el uso preferido de remedios "naturales".

El documento WO 2010/044094 describe una composición tópica para el tratamiento de la disfunción eréctil y la hipertensión pulmonar, que comprende citrato de sildenafil, lidocaína y excipientes farmacéuticamente aceptables. Por el contrario, la composición de la presente invención carece de sildenafil y lidocaína.

El documento US 2014/0227342 describe una composición que comprende un inhibidor de la acetilcolinesterasa, un disolvente y un potenciador de la permeación en un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por el contrario, la composición de la presente invención carece de un inhibidor de la acetilcolinesterasa.

El documento US 5.942.545 describe una composición para la administración transdérmica tópica al pene basada en prostaglandina E1. Por el contrario, la composición de la presente invención no contiene prostaglandina E1 ni ningún principio farmacéuticamente activo para el tratamiento de la disfunción eréctil.

60 **Sumario de la invención**

Se ha descubierto inesperadamente que la mezcla de excipientes descrita en el documento WO 2019/034878, sin adición de GTN y cuando se utiliza como tratamiento para la disfunción eréctil, proporciona resultados que demuestran que su eficacia es comparable con la composición equivalente que contiene GTN.

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición para aplicación tópica en el pene para el

tratamiento de la disfunción eréctil, comprendiendo la composición disolventes volátiles y no volátiles, comprendiendo los disolventes volátiles un alcohol inferior y agua y comprendiendo los disolventes no volátiles un alcohol polihídrico y un glicol, en donde la composición comprende la siguiente cantidad de ingredientes, expresándose los intervalos en porcentajes en peso de la composición total:

- alcohol inferior: 30-45 %
- agua: 20-40 %
- alcohol polihídrico: 22-26 %
- glicol: 4-12 %

en donde la composición comprende además un agente espesante o gelificante que comprende interpolímeros de alto peso molecular de un polímero de ácido carboxílico insaturado reticulado, que puede ser un homopolímero o un copolímero, y un estabilizador estérico copolimérico que tiene restos hidrófilos e hidrófobos, y en donde la composición no contiene ningún principio farmacéuticamente activo para el tratamiento de la disfunción eréctil, incluyendo trinitrato de glicerilo (GTN), un inhibidor de la acetilcolinesterasa, un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5, tal como tadalafilo o sildenafil, y un vasodilatador, tal como alprostadil o mesilato de fentolamina.

El alcohol polihídrico y el glicol tienen, preferentemente, una relación en peso de 1,5:1 a 6,0:1. Preferentemente, el pH de la composición está por encima de 5,0 y por debajo de 7,0.

Especulativamente, las composiciones de acuerdo con la invención, aunque no puede (debido a la ausencia del principio activo) estimular la producción de NO exógeno, sin embargo, mejora la producción de NO endógeno en virtud, por ejemplo, del calor latente de enfriamiento a medida que el componente del disolvente volátil se evapora, estimulando los nervios localmente y dando como resultado la generación de NO endógeno. En órganos o partes de los mismos que están muy inervados, por lo tanto, tal como el glande del pene, hay sensores que reaccionan a una variedad de sensaciones físicas, tales como e incluyendo el tacto, la presión y la temperatura, y la aplicación tópica a dichos órganos de composiciones según la invención puede estimular más de uno de dichos sensores de modo que reaccionen sinérgicamente y, en el caso del pene, produce tumescencia y erección sin la inclusión de un principio activo como tal, mientras que se ha descubierto que la aplicación tópica de, por ejemplo, una formulación de gel conocida que contiene sildenafil o un lubricante personal no tiene ningún efecto sobre la capacidad eréctil.

La composición carece de GTN, es decir, no contiene ningún GTN. Además, la composición no contiene derivados ni profármacos de GTN.

La composición tampoco contiene sildenafil ni un inhibidor de la acetilcolinesterasa. "Sildenafil" también incluye formas de sal, tal como citrato de sildenafil. El inhibidor de la acetilcolinesterasa puede ser cualquier inhibidor de la acetilcolinesterasa tal como Δ^9 -tetrahidrocannabinol (THC), fisostigmina, neostigmina, piridostigmina, ambenonio, demarcario, rivastigmina, galantamina, cafeína, donepezilo, tetrahidroaminoacridina, edrofonio, huperzina A, bis-huperzina A, bis-huperzina B, huperzina A-tacrina, derivados de huperzina A, ladostigil, ungeremina y lactucopirina.

La composición también puede estar libre de lidocaína. El término "lidocaína" también abarca formas de sal, tal como su sal clorhidrato.

En algunas realizaciones, la composición no contiene ningún principio farmacéuticamente activo.

En algunas realizaciones, la composición está libre de compuestos seleccionados entre anestésicos de amida, anestésicos locales, testosterona o combinaciones de los mismos. Preferentemente, la composición está libre de anestésicos de amida.

En realizaciones particulares, la composición no comprende vaselina blanca y/o parafina.

La composición no está destinada para su uso como desinfectante para manos. La composición puede tener un contenido de alcohol inferior, no superior al 40 %, además, opcionalmente, no superior al 36 %. En algunas realizaciones, la composición tiene un contenido de etanol no superior al 45 %, opcionalmente no superior al 40 %, además, opcionalmente, no superior al 36 %.

Preferentemente, la composición está en forma de gel, crema o suero, aunque pueden contemplarse otras formas, tales como espumas o aerosoles, y están dentro del alcance de la invención con excipientes aditivos apropiados, por ejemplo, un gas propulsor en el caso de una espuma o un aerosol. Más preferentemente, la formulación es un gel. En los tipos de formulación en los que la composición tiene forma de gel y se aplica a mano, las viscosidades en el intervalo de 125.000-600.000 mPas son apropiadas para garantizar un control óptimo de la aplicación, según lo indicado por el pH que está en el intervalo de 5,0-7,0. Preferentemente, la viscosidad debe tener un valor en el intervalo de 200.000 a 450.000 mPas, más preferentemente 250.000-350.000 mPas, por ejemplo, 300.000 mPas cuando se mide con el viscosímetro Brookfield, Husillo E, 0,3 RPM, a una temperatura de 25 °C.

Se ha descubierto que el pH afecta no sólo a la viscosidad sino también a la estabilidad y la apariencia. En cuanto a

la viscosidad, a un pH inferior a 5,0 y cuando la composición es un gel, la viscosidad es demasiado baja y la composición es demasiado fluida para aplicarse al glande sin extenderse o disiparse espontáneamente fuera del glande. A valores de pH superiores a 5,0, preferentemente superior a 5,2, la viscosidad es aceptable aunque, a un pH superior a aproximadamente 5,8, hay un riesgo creciente, dependiendo de otros ingredientes presentes en la composición, de que el agente espesante o gelificante forme un precipitado, haciendo así que la composición sea visualmente inaceptable. Se ha descubierto que la tendencia a la floculación, que surge o es exacerbada por el agente espesante o gelificante, es mitigada por el pH. En particular, la viscosidad es inaceptable a un pH significativamente inferior a 5,2 mientras que, a un pH superior a 5,8, existe un riesgo significativo de que se produzca floculación, dando como resultado un producto que los consumidores pueden considerar inaceptable.

Dentro del amplio intervalo de pH de 5,0-7,0, un intervalo preferido es 5,2-6 y un intervalo más preferido es 5,25-5,75. A un pH dentro de este intervalo, la viscosidad y la floculación son aceptables.

Los valores de pH anteriores se refieren a la composición tal como se fabrica, aunque puede haber una tendencia a que el pH aumente hasta aproximadamente 0,25 unidades de pH a las pocas semanas de su fabricación. No obstante, ya que se pueden tolerar viscosidades más altas, cualquier aumento del pH después de la fabricación también es aceptable.

Debido a la tendencia a aumentar el pH después de la fabricación, el intervalo de pH más preferido para las composiciones según la invención debería considerarse como 5,25-6,0 y los valores superiores de los otros intervalos deberían ajustarse en consecuencia.

Las composiciones según la invención también pueden incluir, dependiendo de su forma física, al menos un ingrediente adicional seleccionado entre: agentes para mejorar la sensación en la piel, por ejemplo una composición de aceite de silicona tal como Dimeticona 200; una composición a base de poliacrilato; un agente de control del pH tal como trietanolamina o una base inorgánica; y un conservante antimicrobiano tal como metilparabeno y/o propilparabeno.

Las concentraciones de los ingredientes adicionales son preferentemente inferiores al 5 % en peso, preferentemente inferiores al 2 % en peso, por ejemplo, 1,0 %. Sin embargo, el agente de control del pH se añade hasta que el pH esté dentro del intervalo objetivo deseado de 5,0-7,0, preferentemente 5,1-6,0 o, más preferentemente, 5,25-5,75, todo como se ha fabricado.

En cuanto al agente espesante o gelificante, se ha encontrado deseable usar una composición basada en poliacrilato que sea fácilmente dispersable en la mezcla de disolventes y que facilite la evaporación rápida de los disolventes volátiles para lograr la velocidad de equilibrio para la permeación de la piel, preferentemente en el plazo de un minuto o más preferentemente en el plazo de los treinta segundos desde la aplicación al pene. El agente espesante o gelificante comprende interpolímeros de alto peso molecular de un polímero de ácido carboxílico insaturado reticulado, que puede ser un homopolímero o un copolímero, y un estabilizador estérico copolimérico que tiene restos hidrófilos e hidrófobos. Preferentemente, el monómero del polímero de ácido carboxílico insaturado comprende ácido acrílico o un derivado de éster alquílico del mismo, y el estabilizador estérico comprende preferentemente un copolímero de bloque y/o un copolímero aleatorio, comprendiendo preferentemente el copolímero de bloques un poliéster tal como ácido 12-hidroxisteárico como resto hidrófobo y polietilenglicol como resto hidrófilo. Preferentemente, el ácido carboxílico insaturado comprende ácido acrílico reticulado con alil sacarosa. Dichos interpolímeros que incluyen un estabilizador estérico en el proceso de polimerización se humedecen rápidamente y son fáciles de dispersar y, a lo largo del resto de la presente memoria descriptiva, se denominará "interpolímeros fáciles de dispersar del tipo descrito". Los ejemplos representativos disponibles comercialmente incluyen Carbopol® Ultrez 10, 20, 21 y 30. Los homopolímeros como Carbopol® 934P y 937P no son "interpolímeros fáciles de dispersar del tipo descrito", ya que no incluyen el estabilizador estérico.

El agente espesante o gelificante está presente en la composición, preferentemente, entre un 0,5% y un 2% en peso. En algunas realizaciones, la composición comprende un agente espesante o gelificante del 0,5 % al 1,5 % en peso. En otras realizaciones, la composición comprende un agente espesante o gelificante del 0,7 % al 1,5 % en peso. En diversas realizaciones, la composición comprende un agente espesante o gelificante del 0,8 % al 1,2 % en peso. En realizaciones particulares, la composición comprende un agente espesante o gelificante en aproximadamente un 1 % en peso.

Las composiciones según la invención pueden considerarse como una solución monofásica que comprende el par de disolventes volátiles de, por ejemplo, etanol y agua, y el par de disolventes no volátiles de, por ejemplo, glicerol y propilenglicol. Se ha descubierto que el uso en tales sistemas de un agente gelificante que comprende un interpolímero fácil de dispersar del tipo descrito y que tiene el pH requerido permite la aplicación precisa de la composición al glande. De manera adicional, el uso de interpolímeros fáciles de dispersar del tipo descrito, especialmente Carbopol® Ultrez 10, sorprendentemente da como resultado viscosidades más altas que las imaginadas previamente siendo ventajosamente aceptables, ya que tales interpolímeros del tipo descrito dan como resultado composiciones que tienen propiedades reológicas tales que, en uso y al aplicarse al glande del pene con la mano, la acción de frotar o untar da como resultado una reducción temporal de la viscosidad de modo que la evaporación del disolvente volátil se hace

aún más rápido, mediante el cual se establece el equilibrio en el tiempo objetivo de menos de un minuto, preferentemente menos de 30 segundos. Al mismo tiempo, la permeación no se ve afectada por el aumento de la viscosidad en condiciones sin cizallamiento.

- 5 Los disolventes volátiles pueden tener un peso molecular de 15 a 75 g/mol. Los disolventes no volátiles pueden tener un peso molecular de 40 a 200 g/mol, preferentemente de 50 a 150 g/mol y más preferentemente de 60 a 120 g/mol.

- 10 Los disolventes volátiles y los disolventes no volátiles pueden tener una relación en peso de 0,5:1 a 4:1. Preferentemente, la relación en peso de disolvente volátil a disolvente no volátil es de 1:1 a 3:1. Más preferentemente, la relación en peso de disolvente volátil a disolvente no volátil es de 2:1 a 2,5:1.

El alcohol polihídrico tiene preferentemente una relación de átomos de carbono a oxígeno de 2:1 a 1:1. El glicol tiene preferentemente una relación de átomos de carbono a oxígeno de 2:1 a 1:1.

- 15 El alcohol inferior tiene, preferentemente, un punto de ebullición inferior a 150 °C. El alcohol polihídrico tiene, preferentemente, un punto de ebullición inferior a 150 °C. El glicol tiene, preferentemente, un punto de ebullición inferior a 250 °C.

- 20 Las composiciones según la invención pueden ser completamente miscibles en agua. Los disolventes volátiles y no volátiles pueden ser miscibles en agua.

Las composiciones según la invención pueden ser transparentes y/o incoloras.

- 25 Preferentemente, el alcohol polihídrico y el glicol tienen una relación en peso de 2:1 a 6:1. Más preferentemente, la relación en peso de alcohol polihídrico a glicol es de 2,5:1 a 5,5:1. Aún más preferentemente, la relación en peso de alcohol polihídrico a glicol es de 3:1 a 5:1. Aún más preferentemente, la relación en peso de alcohol polihídrico a glicol es de 3,5:1 a 4,5:1.

- 30 La concentración de agua está preferentemente en el intervalo de 30-40 % en peso. Del mismo modo, la concentración de alcohol inferior está, preferentemente, en el intervalo 30-35 % en peso pero, sujeto a la tolerancia del usuario, se pueden admitir concentraciones de hasta el 45 % sin comprometer la eficacia de la composición. La proporción de etanol a agua en el par de disolventes volátiles se puede ajustar para alterar la velocidad de evaporación, siendo el etanol más volátil que el agua, hasta aproximadamente 1:1, estando dictada la concentración límite de etanol como ejemplo de que el alcohol inferior por una intolerancia local como irritante de la piel.

- 35 Preferentemente, la cantidad combinada de alcohol polihídrico y glicol no supera el 35 % en peso.

- 40 En la presente memoria descriptiva, la expresión "alcohol inferior" significa un alcohol alifático que tiene de uno a cinco átomos de carbono, por ejemplo, etanol o isopropanol; generalmente se prefiere el etanol.

- Por "alcohol polihídrico" se entiende un poliol alifático tal como glicerol, aunque sorbitol, eritrol, arabitol y xilitol son ejemplos de otros polioles solubles en agua que pueden usarse opcionalmente junto con o en lugar de glicerol.

- 45 Por "glicol" se entiende un compuesto de diol o poliol primario o secundario, tal como propilenglicol (propen-1,2-diol), butilenglicol (butan-1,3-diol), pentilenglicol (pentan-1,5-diol) o hexilenglicol (2-metil-2,4-pentanodiol). Preferentemente, el glicol es un diol primario o secundario.

Preferentemente, las composiciones según la invención tienen las siguientes concentraciones en porcentajes en peso:

- 50 - alcohol inferior: 30-35 %
- agua: 33-37 %
- alcohol polihídrico: 22-26 %
- glicol: 4-8 %

- 55 A modo de ejemplo, una formulación según la invención tiene los siguientes ingredientes en porcentajes en peso:

- 60 - etanol: 33 %
- agua: 35 %
- glicerol: 24 %
- propilenglicol: 6 %

A modo de ejemplo, otra formulación según la invención tiene los siguientes ingredientes en porcentajes en peso:

- 65 - etanol: 33 %
- agua: 35 %
- glicerol: 24 %

- propilenglicol: 6 %
- Carbopol® Ultrez 10: 1 %

En las formulaciones anteriores, la proporción de glicerol a propilenglicol es 4:1. Las formulaciones anteriores también pueden contener una base para llevar el pH dentro del intervalo de 5,0-7,0.

Las composiciones según la invención se pueden preparar mezclando los ingredientes entre sí. Se pueden aplicar principios de proceso convencionales, por ejemplo que el Carbopol® Ultrez 10 se dispersa en la fase acuosa, se añadió el etanol y después se añadió el resto de los disolventes opcionalmente con o antes del ajuste del pH. Si bien se puede usar una base orgánica, tal como trietanolamina, con el fin de ajustar el pH, se prefiere utilizar una base inorgánica tal como hidróxido de potasio, hidróxido de sodio o amoníaco líquido, para evitar la posibilidad de formación de nitrosamina. Tales bases, preferentemente hidróxido de potasio, son especialmente beneficiosas en sistemas ricos en disolventes tales como los de acuerdo con la presente invención, ya que el potasio, por ejemplo, tiene el potencial de formar una sal con el agente gelificante, siendo la sal posiblemente insoluble en las concentraciones utilizadas, lo que lleva a la separación de fases después de la fabricación. Los interpolímeros fáciles de dispersar del tipo descrito parecen ser menos susceptibles a la separación de fases, debido posiblemente a la mayor afinidad por el disolvente de los segmentos de la cadena principal del copolímero en bloques. Aun así, se considera preferible controlar el pH dentro de un intervalo de 5,25 a 5,75 de manera que se logre la precisión de la aplicación. La separación de las fases de sal de Carbopol® (por ejemplo, utilizando Carbopol® Ultrez 10, 20, 21 o 30) no ocurre y la viscosidad del gel no compromete la tasa de pérdida de disolventes volátiles.

La composición (como se ha descrito anteriormente en el presente documento) se puede usar en un método para tratar o mejorar la disfunción eréctil, comprendiendo el método la aplicación tópica de una cantidad biológicamente eficaz de la composición (como se ha descrito anteriormente en el presente documento) al pene, preferentemente al glande del mismo, de un sujeto varón. Opcionalmente, el método puede comprender además la estimulación manual del pene.

El sujeto puede tener una afección médica existente, en donde la existencia de la afección impide la toma de un principio activo para tratar la disfunción eréctil. El sujeto puede tener una afección médica existente, en donde el tratamiento de la afección impide la toma de un principio activo para tratar la disfunción eréctil.

La afección médica existente puede ser cualquier afección que impida la toma de un principio activo para tratar la disfunción eréctil. Por ejemplo, la afección médica existente puede ser angina, presión arterial baja, presión arterial alta, hiperplasia prostática benigna o retinitis pigmentosa.

El tratamiento de la afección médica existente que impide la toma de un principio activo para tratar la disfunción eréctil puede implicar la administración de un principio activo seleccionado entre inhibidores de PDE-5, nitratos y alfa-bloqueantes. Por ejemplo, el principio activo para tratar la afección médica existente puede seleccionarse entre GTN, mononitrato de isosorbida, dinitrato de isosorbida, alfuzosina, doxazosina, indoramina, prazosina, tamsulosina y terazosina.

El método puede comprender además administrar al menos un agente activo para tratar o mejorar la disfunción eréctil al sujeto, en donde el método excluye la aplicación tópica de GTN, sildenafil o un inhibidor de la acetilcolinesterasa en el pene del sujeto. El al menos un agente activo para tratar o mejorar la disfunción eréctil puede seleccionarse entre inhibidores de la PDE-5, alprostadilo y mesilato de fentolamina. En una realización, el al menos un agente activo para tratar o mejorar la disfunción eréctil se administra por vía oral.

El sujeto varón puede tener disfunción eréctil severa.

Breve descripción de los dibujos

La invención se describirá ahora en detalle a modo de ejemplo solo con referencia a las figuras en las que:

La Figura 1 es un gráfico que muestra la temperatura promedio (°C) del gel de muestra a lo largo del tiempo (min) a cada temperatura ambiente (27 °C, 32 °C, 37 °C).

La Figura 2 es un gráfico que muestra el % de cambio de peso del gel de muestra a lo largo del tiempo (min) a cada temperatura ambiente (27 °C, 32 °C, 37 °C).

La Figura 3 es un gráfico que muestra el % de cambio de peso promedio del gel de muestra sobre la temperatura (°C) a cada temperatura ambiente (27 °C, 32 °C, 37 °C).

Descripción detallada de la invención**Eficacia de la composición**

Los resultados de un ensayo clínico de las composiciones según la invención muestran que tienen un rendimiento equivalente a las composiciones que contienen GTN como principio activo, como se ha expuesto anteriormente. La composición de la invención contenía: etanol: 33 %; agua: 35 %; glicerol: 24 %; propilenglicol: 6 %; Carbopol® Ultrez 10: 1 %. El pH se ajustó a 5,25 con solución de hidróxido potásico. El etanol usado en la fabricación de la composición fue etanol absoluto (es decir, 100 % de etanol libre de agua) de modo que la composición final contenía 33 % de etanol puro. Si se utilizó un grado inferior de etanol que contenía cantidades impuras de agua (por ejemplo, 96 % de etanol), entonces la cantidad utilizada tendría que ajustarse para garantizar que la composición final contuviera la cantidad correcta de los componentes, es decir, 33 % de etanol puro y 35 % de agua.

La disponibilidad de una composición eficaz para el tratamiento de la disfunción eréctil, sin la inclusión de GTN o cualquier otro principio activo, significa que la composición tiene contraindicaciones reducidas en comparación con otros tratamientos, permitiendo así, por ejemplo, que la composición sea utilizada por varones que toman medicación con nitratos. Asimismo, el alto perfil de seguridad permite que las composiciones se utilicen junto con otros tratamientos tales como sildenafil. En resumen, las composiciones de acuerdo con la invención, al proporcionar un tiempo de inicio rápido y una calidad de erección sostenida, junto con un alto perfil de seguridad, representan una mejora significativa con respecto a los tratamientos conocidos y ofrecen más oportunidades de tratamiento a pacientes que hasta ahora no han podido o tienen contraindicaciones para utilizar los tratamientos disponibles actualmente.

Las tablas adjuntas muestran resultados de ensayos clínicos para composiciones según la invención, en comparación con composiciones equivalentes que contienen GTN y con Cialis y Vitaros disponibles comercialmente. En los resultados, las cifras del IIEF se basan en las respuestas al cuestionario relacionado con la evaluación de la función sexual masculina y SWEP2 y SEP3 se relacionan respectivamente con la capacidad de introducir el pene en la vagina y la capacidad de la erección para mantenerse el tiempo suficiente para completar el coito.

Criterios de valoración principales a las 12 semanas frente al valor basal

Criterios de valoración principales	Invención	Valores de P	0,6 mg (0,2 %) de GTN	Valores de P	1,2 mg (0,4 %) de GTN	Valores de P	1,8 mg (0,6 %) de GTN	Valores de P
Dominio IIEF-EF	3,60	<0,001	3,39 %	<0,001	3,42 %	<0,001	3,66 %	<0,001
SEP2	13,8 %	<0,001	9 %	<0,001	13,27 %	<0,001	10,67 %	<0,001
SEP3	23,16 %	<0,001	20,76 %	<0,001	22,63 %	<0,001	23,27 %	<0,001

Diferencias clínicamente importantes a las 12 semanas (Rosen y Araujo): porcentaje de pacientes que notaron una diferencia significativa

Invención	Total de respondedores que utilizan Rosen/Araujo (%)	Respondedores en pacientes con DE leve/moderada/grave que utilizan Rosen/Araujo (%)
IIEF	63	61/59/80
SEP2	75	83/57/77
SEP3	68	71/61/71

Criterios de valoración principales frente a valores basales para la composición de la invención, Cialis y Vitaros

Parámetro principal de eficacia	Invención	Cialis 5 mg	Vitaros 100, 200 y 300 ug
IIEF	3,6	4,6	1,6/2,5/2,4
SEP2	13,8 %	16,5 %	2,9 %/5,1 %/7,2 %
SEP3	23,2 %	21,5 %	7,0 %/13,8 %/9,1 %

Perfil de efectos secundarios: invención frente a Cialis

Eventos adversos - Invención	Invención (N=250)	Eventos adversos - Cialis	Cialis 5 mg (N = 151)
Cefalea	3 %	Cefalea	11 %
Enrojecimiento	0 %	Enrojecimiento	2 %
Congestión nasal	0 %	Congestión nasal	2 %
Dolor de espalda	0 %	Dolor de espalda	3 %
Mareo	0 %	Mialgia	2 %
Ardor de pene	1 %	Dolor en la extremidad	1 %

Efecto de enfriamiento de la composición

Como se ha indicado anteriormente, se cree que las composiciones de la invención mejoran la producción de NO endógeno en virtud del calor latente de enfriamiento a medida que se evapora el componente disolvente volátil, estimulando los nervios localmente y dando como resultado la generación de NO endógeno. En el glándulo del pene, hay sensores que reaccionan a una variedad de sensaciones físicas, tales como e incluyendo el tacto, la presión y la temperatura, y la aplicación tópica de las composiciones de la invención estimulan dichos sensores. Se cree que el rápido enfriamiento provocado por la composición seguido de la recuperación de la temperatura actúa como un estimulante para que los sensores reaccionen sinérgicamente y produzcan tumescencia y erección sin la inclusión de un principio activo.

El efecto de enfriamiento de la composición utilizada en el ensayo clínico anterior (etanol: 33 %; agua: 35 %; glicerol: 24 %; propilenglicol: 6 %; Carbopol® Ultrez 10: 1 %. Se probó el pH ajustado a 5,25 con solución de hidróxido de potasio) y se desarrolló un protocolo para permitir la comparación del efecto refrescante de diferentes composiciones.

1. Principio

El efecto de enfriamiento y la tasa de recuperación de la composición del gel se miden aplicando el gel a una sonda de temperatura calibrada que se pesa en una balanza analítica. Esto permite controlar el cambio de temperatura simultáneamente con la pérdida de peso a lo largo del tiempo. Se pueden generar diferentes "perfiles" de enfriamiento/recuperación al incubar la configuración a diferentes temperaturas ambiente (es decir, 27 °C, 32 °C y 37 °C).

2. Sumario

Se desarrolló un método adecuado para evaluar los perfiles de enfriamiento de la composición de la invención a tres temperaturas ambiente diferentes: 27 °C, 32 °C y 37 °C. El método fue publicado para describir el proceso utilizado para obtener los perfiles de enfriamiento.

Los resultados de los estudios de validación confirman que el método es adecuado para su propósito en cuanto a repetibilidad (precisión), reproducibilidad (precisión intermedia) y exactitud.

3. Instrumentos y aparatos

- Sonda de temperatura (por ejemplo, termómetro Fisherbrand Traceable Flip-Stick, P/N: 14-648-45). Superficie total de la sonda: 11,64 cm²
- Tubos de centrifuga de plástico de 15 ml o equivalente
- Taladro eléctrico capaz de perforar un orificio de 5 mm de diámetro o equivalente
- Balanza analítica (por ejemplo, balanza analítica de 4 decimales de Sartorius o equivalente)
- Cronómetro
- Horno de sobremesa capaz de mantener 27 °C, 32 °C y 37 °C ± 1 °C
- Centrifuga de mesa
- Videograbadora/Cámara

4. Muestra

Para la validación se utilizó la siguiente muestra:

Gel que comprende etanol: 33 %; agua: 35 %; glicerol: 24 %; propilenglicol: 6 %; Carbopol® Ultrez 10: 1 %. El pH se ajustó a 5,25 con solución de hidróxido potásico.

5. Desarrollo del método

El desarrollo del método utilizó tres temperaturas ambiente diferentes: 27 °C, 32 °C y 37 °C, para evaluar el perfil de enfriamiento del gel de muestra. Se puede encontrar una descripción del método en la sección 6 (solo se describe 32 °C). La temperatura y el peso del gel se registraron durante un tiempo de ejecución de 25 minutos. Se realizaron seis preparaciones repetidas y se calculó el promedio de los datos a cada temperatura ambiente. Se generaron los siguientes perfiles de enfriamiento: Temperatura frente al Tiempo (Figura 1), % de cambio de peso frente al tiempo (Figura 2) y % de cambio de peso frente a la temperatura (Figura 3). Se pretende que estos perfiles de enfriamiento puedan usarse para caracterizar de manera única las propiedades de enfriamiento del gel de muestra.

Durante el desarrollo, se observó que la primera réplica de cada día a cada temperatura ambiente estaba más alejada del resultado medio en comparación con las otras cinco réplicas de datos. Esto podría deberse a fluctuaciones en la temperatura del horno al abrir la puerta del horno por primera vez después de una incubación nocturna. Por esta razón, se decidió que en los estudios de validación se ignorara la primera réplica de cada día para permitir que el horno se estabilizara antes de realizar más réplicas.

Los resultados obtenidos para el trabajo de desarrollo muestran que se logra un perfil de enfriamiento diferente cuando se analiza a diferentes temperaturas ambiente. Esta diferencia en el perfil de enfriamiento es más evidente cuando se representa la temperatura (°C) frente al tiempo (minutos) (Figura 1). A las tres temperaturas ambiente, la temperatura del gel alcanzó el punto más bajo después de -1-1,5 minutos y luego comenzó a recuperarse hasta la temperatura ambiente. El descenso de temperatura pareció aumentar a medida que aumentaba la temperatura ambiente con una temperatura ambiente de 37 °C que muestra un descenso de temperatura de ~13 °C en comparación con ~8 °C a una temperatura ambiente de 27 °C. Después de 25 minutos, el gel de muestra se había recuperado dentro de ~3 °C de la temperatura de partida inicial (ambiente). La meseta de recuperación de la temperatura se produjo a ~15 minutos para una temperatura ambiente de 37 °C y a 32 °C y 27 °C, ambos se estabilizaron en ~25 minutos.

La Figura 2 muestra los perfiles de enfriamiento a cada temperatura ambiente al representar el % de cambio de peso frente al tiempo (minutos). En general, el % de cambio de peso es más rápido al comienzo de la curva para las tres temperaturas ambiente, donde después de -5 minutos el % de cambio de peso comienza a estabilizarse. Se observó un segundo descenso del % de cambio de peso a ~15 minutos para 32 °C y a ~20 minutos para una temperatura ambiente de 37 °C. En conjunto, se puede ver una clara diferencia entre los perfiles de 27 °C y 32 °C/37 °C; el perfil de 32 °C solo muestra diferencias sutiles en comparación con el perfil de 37 °C.

Los perfiles de enfriamiento obtenidos al representar gráficamente la temperatura (°C) frente al % de cambio de peso se muestran en la Figura 3. De nuevo, se obtuvo una forma de perfil similar a cada una de las temperaturas ambiente. En conjunto, la forma de estos perfiles representa una forma de "U". A medida que aumenta la temperatura ambiente, la cantidad de descenso/recuperación de temperatura también aumenta como se ve en la Figura 1. Con un cambio de peso del -24 %, se logra el máximo descenso de temperatura para las tres temperaturas ambiente. La recuperación completa de la temperatura requiere un cambio de peso del -70 % para 32 °C y 37 °C, mientras que solo se necesita un cambio de peso del 60 % para volver a una temperatura ambiente de 27 °C.

6. Orientación analítica

Se llevaron a cabo las siguientes etapas para probar el gel de muestra.

Nota: la primera ejecución de cada día de análisis no se debe tener en cuenta y se debe tratar como una ejecución simulada para permitir que la configuración del horno se estabilice después de la primera ejecución.

1. Taladrar un agujero de -5 mm de diámetro en la tapa de un tubo de centrífuga de 15 ml. Pesar el tubo de centrífuga vacío en una balanza analítica. Registrar el peso y tarar la balanza.

2. Colocar ~14 ml de gel de muestra en el tubo de centrífuga de 15 ml con una jeringa. Sellar con una tapa normal y centrifugar a 1500 rpm durante 30 segundos para recoger el gel.

3. Colocar el tubo que contiene el gel de muestra, una sonda de temperatura calibrada y una balanza analítica en un horno de mesa ajustado a 32 °C ± 1 °C.

4. Pesar el tubo que contiene el gel de muestra. Registrar el peso del gel (Comprobación de peso 1).

5. Colocar otra sonda de temperatura calibrada dentro de la cámara de equilibrio (solo para monitorizar la temperatura ambiente). Dejar que se incuben todos los aparatos, incluido el tubo que contiene el gel de muestra, durante la noche.

6. Después de la incubación, pesar el tubo que contiene el gel de muestra. (Comprobación de peso 2). Calcular el cambio de peso y verificar que no haya una pérdida de peso significativa (NMT 2 %).

7. Colocar la tapa con el orificio de 5 mm cortado en el tubo de centrífuga que contiene el gel de muestra. Tapar el orificio para evitar la evaporación hasta que esté listo para tomar muestras. Volver a colocarlo en el horno de mesa.

8. Tarar la balanza con la sonda de temperatura. Garantizar de que la temperatura de la sonda esté dentro de los 32 °C ± 1 °C.

9. Comenzar a grabar el vídeo asegurándose de que la temperatura y el peso sean visibles. (Obsérvese: no es necesario grabar el vídeo más de 5 minutos. Las lecturas después de este tiempo pueden registrarse manualmente).

10. Retirar la sonda de temperatura de la balanza e insertarla en el tubo de centrífuga que contiene el gel de muestra hasta que la base de la sonda haga contacto con la tapa del tubo. Se aplican aproximadamente 70 mg (± 20 mg). (Obsérvese: etapa sensible al tiempo).

11. En un movimiento suave, retirar la sonda del gel teniendo cuidado de no hacer contacto con los lados de la tapa de la centrífuga. Colocar la sonda nuevamente en la balanza, cerrar la puerta del horno y poner en marcha el

cronómetro. Tapar la tapa del tubo de centrifuga y centrifugue el tubo durante 15 segundos a 1500 rpm para recoger el gel. Sellar el tubo con una tapa normal y volver colocarlo en el horno. (Obsérvese: etapa sensible al tiempo).

12. Registrar el peso y la temperatura de la sonda durante 25 minutos. Consultar la Tabla 2 para conocer los intervalos de lectura.

13. Si se observa una variación de la temperatura ambiente, el horno se puede mantener a $32\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ ajustando el dial de control del horno o ventilando con un pequeño espacio en la puerta del horno en el lado opuesto de la balanza.

14. Después de 25 minutos, retirar la sonda de temperatura de la balanza y limpiarla con un paño seco y sin pelusa. Volver colocar la sonda de temperatura en la balanza mantenida a $32\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$. Repetir las etapas 7 a 14 para la siguiente réplica.

15. Repetir todas las etapas para las temperaturas ambiente restantes de $27\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Intervalos de lectura

Tiempo (min)	Intervalo de lectura
0-1,5	Cada 5 segundos
1,5-4	Cada 30 segundos
4-15	Cada minuto
15-25	Cada 5 minutos

7. Resultados

Calcular el % de cambio de peso en cada intervalo de lectura usando la siguiente ecuación:

$$\% \text{ de cambio de peso} = -100 + ((\text{Peso del intervalo de lectura (g)}/\text{Peso inicial (g)}) * 100$$

Calcular lo siguiente:

$$\begin{aligned} \text{Reducción Máxima de Temperatura} &= \text{Temperatura Ambiente (}^{\circ}\text{C)} - \text{Temperatura Mínima (}^{\circ}\text{C)} \\ \text{Recuperación de Temperatura (T = 25 min)} &= \text{Temperatura Final (}^{\circ}\text{C)} - \text{Temperatura Mínima (}^{\circ}\text{C)} \end{aligned}$$

En un estudio de validación realizado a una temperatura ambiente de $32\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 1\text{ }^{\circ}\text{C}$ de acuerdo con el protocolo indicado en la sección 6, la muestra de prueba dio los siguientes resultados:

Parámetro ($^{\circ}\text{C}$)	Media	DE	% RSD	Precisión objetivo (% RSD)
Descenso de temperatura después de 1 min	11,5	0,1	0,7	$\leq 7,5\text{ \% RSD}$
Descenso máxima de temperatura	11,5	0,1	1,0	
Recuperación de temperatura después de 25 min	8,9	0,4	5,0	

REIVINDICACIONES

1. Una composición para aplicación tópica en el pene para el tratamiento de la disfunción eréctil, comprendiendo la composición disolventes volátiles y no volátiles, comprendiendo los disolventes volátiles un alcohol inferior y agua y comprendiendo los disolventes no volátiles un alcohol polihídrico y un glicol,
- 5 en donde la composición comprende la siguiente cantidad de ingredientes, expresándose los intervalos en porcentajes en peso de la composición total:
- 10 - alcohol inferior: 30-45 %
 - agua: 20-40 %
 - alcohol polihídrico: 22-26 %
 - glicol: 4-12 %
- 15 en donde la composición comprende además un agente espesante o gelificante que comprende interpolímeros de alto peso molecular de un polímero de ácido carboxílico insaturado reticulado, que puede ser un homopolímero o un copolímero, y un estabilizador estérico copolimérico que tiene restos hidrófilos e hidrófobos, y en donde la composición no contiene ningún principio farmacéuticamente activo para el tratamiento de la disfunción eréctil, incluyendo trinitrato de glicerilo (GTN), un inhibidor de la acetilcolinesterasa, un inhibidor de la fosfodiesterasa de tipo 5, tal como tadalafilo o sildenafil, y un vasodilatador, tal como alprostadilo o mesilato de fentolamina.
- 20 2. Una composición de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el monómero del polímero de ácido carboxílico insaturado comprende ácido acrílico o un derivado de éster alquílico del mismo.
- 25 3. Una composición de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el estabilizador estérico comprende un copolímero de bloque y/o un copolímero aleatorio, comprendiendo el copolímero de bloques un poliéster como resto hidrófobo y polietilenglicol como resto hidrófilo, en donde el ácido carboxílico insaturado comprende ácido acrílico reticulado con alil sacarosa.
- 30 4. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición tiene un pH superior a 5,0 e inferior a 7,0.
- 35 5. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición tiene la forma de un gel.
6. Una composición de acuerdo con la reivindicación 5, en donde la composición tiene la forma de un gel que tiene una viscosidad en el intervalo de 125.000 a 600.000 mPas.
- 40 7. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el alcohol inferior es etanol o isopropanol.
8. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el alcohol polihídrico se selecciona entre glicerol, sorbitol, eritritol, arabitol y xilitol.
- 45 9. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el glicol es un diol primario o secundario, preferentemente seleccionado entre propilenglicol, butilenglicol, pentilenglicol y hexilenglicol.
- 50 10. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:
- 1) la relación en peso de alcohol polihídrico a glicol es de 1,5:1 a 6,0:1 y, preferentemente, de 3:1 a 5:1;
 2) el agua está en el intervalo del 30-40 % en peso;
 3) el alcohol inferior está en el intervalo del 30-35 % en peso; y/o
 4) la cantidad combinada de alcohol polihídrico y glicol no supera el 35 % en peso.
- 55 11. Una composición de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la composición está en forma de gel y comprende los siguientes ingredientes, expresándose los intervalos en porcentajes en peso de la composición total:
- 60 - alcohol inferior: 30-35 %
 - agua: 33-37 %
 - alcohol polihídrico: 22-26 %
 - glicol: 4-8 %
 - un agente espesante o gelificante: 0,5-1,5 %,
 65 en donde la composición tiene un pH tal como se fabrica en el intervalo de 5,25 a 5,75.

12. La composición de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, consistente en los siguientes ingredientes expresados en porcentajes en peso de la composición total:

- 5 - etanol: 33 %
- agua: 35 %
- glicerol: 24 %
- propilenglicol: 6 %
- un agente espesante o gelificante: 1 %
- 10 - opcionalmente, un agente de control de pH, un agente para mejorar la sensación en la piel y/o un conservante antimicrobiano,

en donde la composición tiene un pH tal como se fabrica en el intervalo de 5,25 a 5,75.

Figura 1

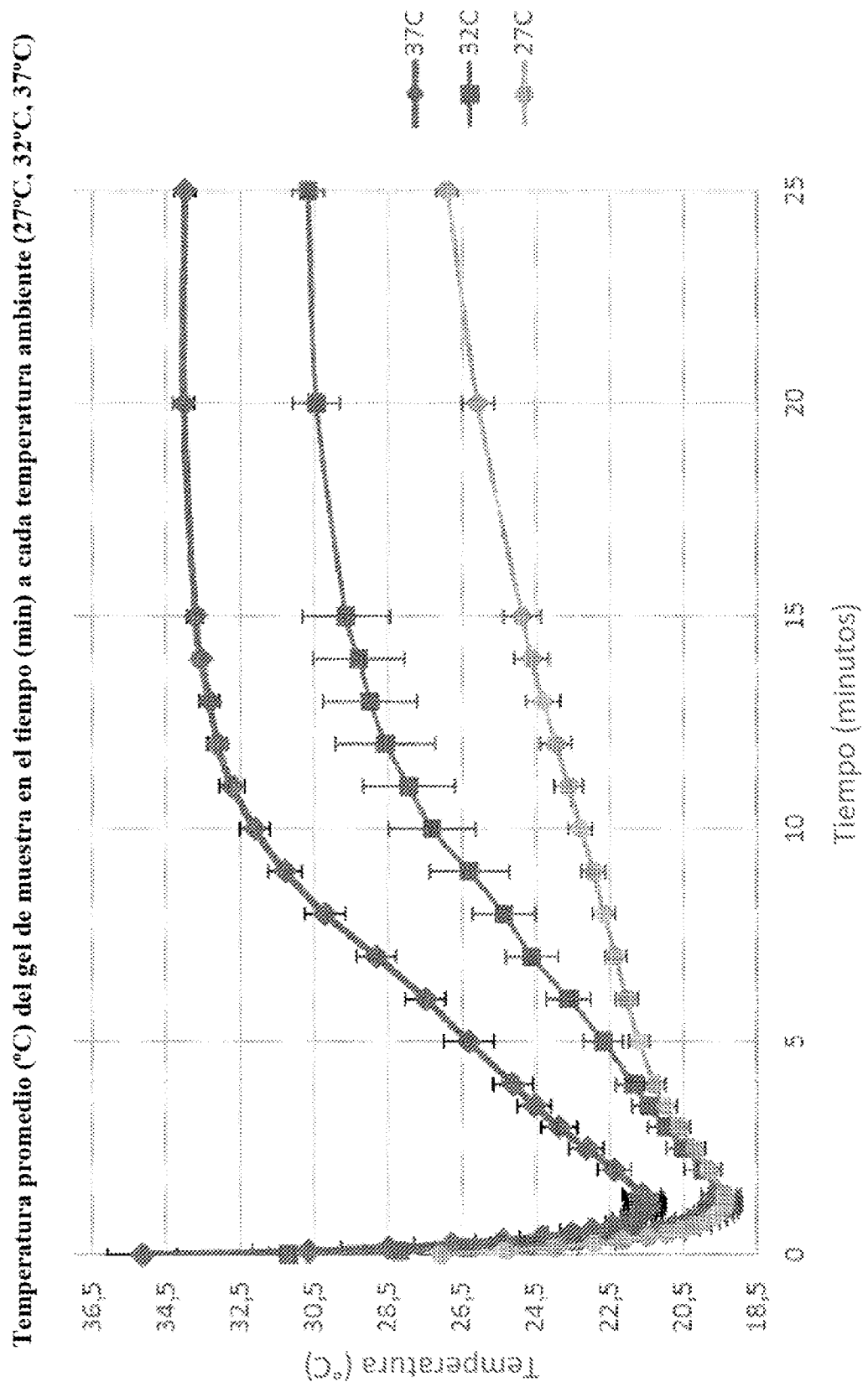


Figura 2

Cambio de peso promedio en % del gel de muestra en el tiempo (min) a cada temperatura ambiente (27°C, 32°C, 37°C)

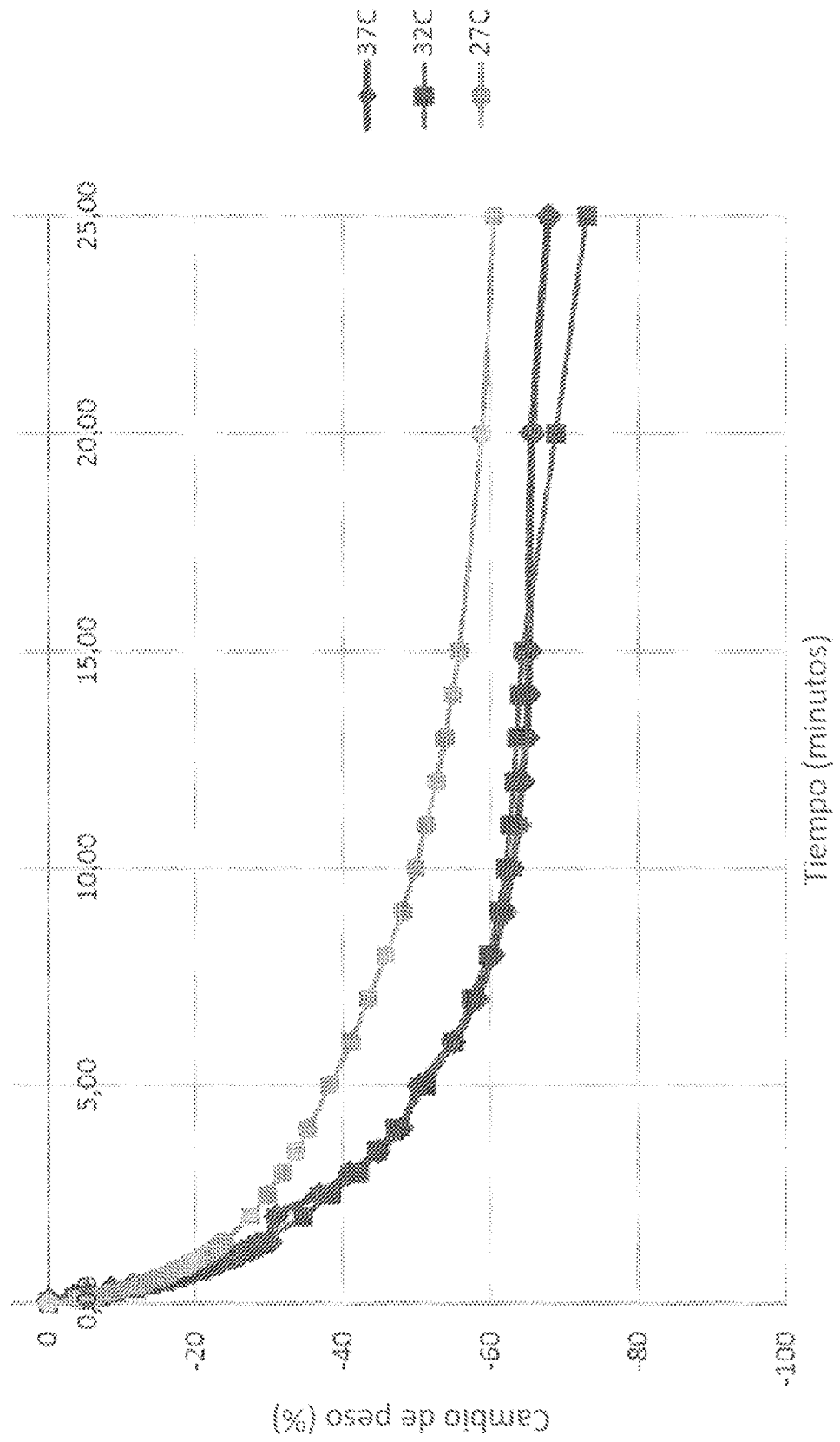


Figura 3

Cambio de peso promedio en % del gel de muestra a la temperatura (°C) a cada temperatura ambiente (27°C, 32°C, 37°C)

