



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 273 509**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/557 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

A61P 15/10 (2006.01)

A61K 31/557 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/415 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Número de solicitud europea: **99946977 .8**

(86) Fecha de presentación : **17.09.1999**

(87) Número de publicación de la solicitud: **1112075**

(87) Fecha de publicación de la solicitud: **04.07.2001**

(54) Título: **Composiciones para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina.**

(30) Prioridad: **17.09.1998 US 154677**

(73) Titular/es: **ZONAGEN, Inc.**
2408 Timberloch Place, B-4
The Woodlands, Texas 77380, US

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2007

(72) Inventor/es: **Podolski, Joseph, S.**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2007

(74) Agente: **Zea Checa, Bernabé**

ES 2 273 509 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

Composiciones para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina.

5 **Antecedentes de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones mejoradas de medicamentos útiles para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina. Más concretamente, la presente invención describe formulaciones específicas que comprenden una o más de los siguientes agentes farmacéuticamente activos: un antagonista α -adrenérgico y una prostaglandina y opcionalmente un inhibidor de la fosfodiesterasa en un nuevo tampón y el uso de dichas formulaciones para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina en mamíferos (incluyendo humanos).

10 La disfunción eréctil es una afección médica común que afecta a cerca de 20 millones de hombres solamente en los E.E.U.U. La disfunción eréctil masculina se ha definido como la incapacidad para alcanzar o de mantener una erección suficiente para el coito (Impotence, National Institutes of Health Consensus Development Panel of Impotence Conference, JAMA 1993, 270, 83-90). La etiología dominante para esta afección es una insuficiencia arterial asociada a una enfermedad cardiovascular. La disfunción eréctil masculina afecta negativamente a la calidad de vida, estando asociada con frecuencia a la depresión, ansiedad, y a baja autoestima. Si bien la disfunción eréctil masculina representa un serio problema clínico, el tratamiento para esta afección sigue siendo problemático e insatisfactorio.

15 Una de las terapias menos invasivas disponibles implica el uso de un dispositivo de constrictión de vacío en el pene para producir una erección. La fisiología del pene es tal que la sangre fluye hacia adentro a través de las arterias profundamente dentro del tejido mientras que la sangre fluye hacia afuera a través de las venas cerca de la superficie de la piel. Colocando un cilindro de plástico en el eje del pene y utilizando una bomba de vacío para limitar flujo de sangre venosa del pene, el tejido del cuerpo cavernoso del pene se llena de sangre retenida y se produce una erección. Las críticas comunes de los pacientes son que este dispositivo es interruptivo al acto sexual, tienen una eficacia de corta duración, y pueden causar daños al tejido del pene, tal como necrosis, con un uso prolongado.

20 La implantación de prótesis de pene es un tratamiento alternativo de la disfunción eréctil. Esta terapia implica la implantación quirúrgica de un dispositivo mecánico dentro del pene (véase por ejemplo la patente americana nº 5.065.744 de Zumanowshky). Este dispositivo puede ser un rodillo semirrígido maleable o un tubo inflado con un fluido que el paciente puede accionar para conseguir una erección. Aunque este método no afecta a la capacidad de orinar, eyacular, o de tener un orgasmo, la cirugía requerida para implantar la prótesis puede producir dolor, infección, y cicatriz.

25 Recientes percepciones en el mecanismo fisiológico de la erección del pene han conducido al desarrollo de otras terapias para el tratamiento de la disfunción eréctil. Estudios preliminares han demostrado que durante la excitación sexual, se liberan moléculas de óxido nítrico al tejido circundante de las terminaciones nerviosas y células endoteliales en los genitales. Estas moléculas de óxido nítrico producen entonces que la enzima guanilato ciclase produzca monofosfato de guanosina cíclico (cGMP) que reduce el nivel de calcio intracelular en el medio circundante y permite la relajación de las células del músculo liso. En el pene, la relajación de la relajación de las células del músculo liso del cuerpo cavernoso permite aumentar el flujo de sangre a los espacios cavernosos lo cual da lugar a una mayor presión intracavernosa produciendo de este modo la rigidez del pene.

30 Se deduce que un agente farmacológico que inhibía la interrupción del cGMP tendría el potencial de prolongar o aumentar la respuesta eréctil durante el estímulo sexual. El fármaco Sildenafil (Viagra®, Pfizer, Inc.) es uno de dichos agente farmacológicos que, cuando se administra por vía oral, ha demostrado un cierto éxito de esta manera (Terrett, N.K. y otros. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996, 6, 1819-1824).

35 Otros tipos de terapias orales que se encuentran disponibles para tratar la disfunción eréctil por diversos medios incluyen fármacos de acción central tales como el atipamezol (Farmos Orion) que es un antagonista α -adrenérgico, la apomorfina (Pentech Pharmaceuticals) que es un agonista dopamínérgico, el Sildenafil (Pfizer, Inc.) que es un inhibidor de la fosfodiesterasa, y formulaciones de fentolamina (Vasomax®, Zonagen) que son también antagonistas α -adrenérgicos/vasodilatadores. Esta familia de fármacos parece actuar dilatando las arterias y relajando el tejido del pene (células de músculo liso) que, en combinación, atrapan sangre en el pene de tal modo que se produce una erección. Sin embargo, algunas terapias orales pueden presentar inconvenientes respecto a eficacia y efectos secundarios. 40 Por lo tanto, en esos casos sería beneficioso tratar la disfunción eréctil o aumentar la capacidad eréctil directamente administrando medicamentos directamente en el mismo pene o hacia éste. Estos modos de administración también pueden minimizar la dosificación de medicamento requerida.

45 Una vía alternativa para administrar agentes vasoactivos como los indicados anteriormente mediante administración es por vía transdérmica al pene. El compuesto alprostadil (prostaglandina E1) se formula como una crema (Macrochem) que se absorbe en el tejido del pene. Se ha demostrado que el Alprostadil se une a receptores específicos del tejido del pene lo cual va acompañado de un aumento de los niveles celulares de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP). El mecanismo fisiológico, tal como se ha descrito con cGMP anteriormente, da lugar a una disminución de

- calcio intracelular en el citoplasma y a la relajación de las células del músculo liso. Estos efectos vasodilatadores dan lugar a una rápida entrada de flujo arterial y a la expansión de los espacios sinusoidales dentro del pene. Esta acción restringe entonces el flujo de salida del pene de manera que se produce la rigidez del pene. Otro agente vasoactivo, el hidrocloruro de papaverina, se formula en un apósito (PharmaPatch, Pharmedia) que se aplica a la piel del pene y actúa como inhibidor no específico de la fosfodiesterasa para mantener los niveles de cGMP en un tipo de mecanismo similar al que se ha descrito anteriormente el cual produce una erección. Estos tratamientos externos de la superficie de la piel del pene tienen el inconveniente de que la pareja entra en contacto con el fármaco durante el acto y puede verse afectada de manera adversa.
- 10 Los agentes farmacológicos y vías de administración citados anteriormente representan terapias para el tratamiento de la disfunción eréctil los cuales pueden ser exitosos para aproximadamente un 75-80% de 20 millones de hombres que tienen una disfunción eréctil. Sin embargo, para el 20-25% restante, es necesario un tratamiento distinto que incluye a menudo terapia de inyección intrauretral e intracavernosa.
- 15 Actualmente, existen dos terapias de inyección disponibles aprobadas por la FDA (Caverject®, Pharmacia-Upjohn; y Edex®, Schwartz Pharma), las cuales utilizan alprostadil como componente activo. Caverject® se comercializa como polvo liofilizado que contiene el ingrediente activo alprostadil en una base de la lactosa, citrato sódico, y bencil alcohol. Cuando se reconstituye con agua, el Caverject® se inyecta en el espacio intracavernoso del pene. De manera similar, el EDEXT® es un polvo liofilizado que contiene alprostadil, α -ciclodextrina, y lactosa anhidra. También 20 se reconstituye con agua antes de la inyección en el espacio intracavernoso del pene. Recientemente también se ha introducido en el mercado un supositorio uretral de alprostadil (MUSE®, Vivus, Inc.); sin embargo, ha mostrado los clínicos decepcionantes (Biotech. Newswatch, 15 de Junio de 1998, 4-5). No todos los hombres que sufren de disfunción eréctil responden a la terapia de alprostadil solamente.
- 25 Para tratar a estos individuos que no son receptivos al alprostadil, Zorgniotti y otros (J. Urol. 133:39 - 41 (1985), incorporado aquí por referencia) se demostró que la inyección intracavernosa de una combinación de hidrocloruro de papaverina y mesilato de fentolamina producía rápidamente un tumor del pene transitorio que podría ir seguido de una erección como respuesta al estímulo sexual.
- 30 De manera similar, Althof y otros (J. Sex Marital Ther. 17(2): 101-112 (1991), incorporado aquí por referencia) indicaban que la inyección intracavernosa de hidrocloruro de papaverina y mesilato de fentolamina daba lugar a una mejor capacidad eréctil en aproximadamente un 84% de los pacientes inyectados. Sin embargo, en este estudio existía un elevado índice de abandono (un 57%) ya que el 25% de pacientes desarrollaron nódulos fibróticos, el 30% tenía 35 funciones hepáticas anormales, y el 19% experimentaron equimosis del tejido del pene. En otro estudio utilizando la misma combinación de mesilato de fentolamina y e hidrocloruro de papaverina, la inyección intracavernosa de esta combinación dio lugar a una marcada fibrosis del pene en los pacientes inyectados (véase Larsen, E.K. y otros. J. Urol. 137, 292-293 (1987) incorporado aquí por referencia).

Por lo tanto, existe la necesidad de un tratamiento alternativo seguro y eficaz para la disfunción eréctil que minimice 40 los inconvenientes de las terapias descritas anteriormente a las disponibles en la actualidad.

Descripción resumida de la invención

Se disponen composiciones para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina. Cuando se inyectan en el cuerpo cavernoso, las composiciones de la presente invención ayudan a producir, aumentar, o mantener una erección del pene. Las composiciones comprenden uno o más de un antagonista α -adrenérgico y una prostaglandina y opcionalmente un inhibidor de la fosfodiesterasa. Antagonistas α -adrenérgicos preferidos incluyen mesilato de fentolamina e hidrocloruro de fentolamina así como otras sales farmacéuticamente aceptables de fentolamina. Inhibidores preferidos de la fosfodiesterasa incluyen hidrocloruro de papaverina. Los inhibidores de fosfodiesterasa tipo V tales como 45 Sildenafil (Pfizer), por ejemplo, son más preferidos. Una prostaglandina preferida es el alprostadil. Cualquier sal, hidrato, semihidrato, éster farmacéuticamente aceptables u otras formas farmacéuticamente aceptables de los agentes activos anteriores también quedan incluidos en el ámbito de la invención. Las composiciones de la invención pueden comprender además un tampón en el que el tampón comprende un substrato para la óxido nítrico sintetasa, que es L-arginina.

55 Una realización de la invención comprende mesilato de fentolamina, alprostadil e hidrocloruro de papaverina (triple mezcla) y un tampón en el que el tampón comprende uno o más substratos para óxido nítrico sintetasa, incluyendo L-arginina. Tampones preferidos comprenden glicina, arginina y sus mezclas. Incluso más preferiblemente, el tampón comprende una mezcla de glicina, L-arginina, manitol, y bencil alcohol en agua que, si se combina con los ingredientes activos, da lugar a una mezcla inyectable con un pH de aproximadamente 6-8. Otra realización comprende mesilato de fentolamina y alprostadil, y el tampón.

Cualquiera de los tampones anteriores también puede comprender otros excipientes farmacéuticos, portadores, y similares. Una ventaja de utilizar los tampones de la invención en combinación con los agentes activos descritos anteriormente son unos perfiles de solubilidad mejorados que resultan de los agentes farmacéuticos activos. Además, los tampones proporcionan substratos para la enzima óxido nítrico sintetasa, que se ha demostrado que desempeña un papel en la respuesta eréctil, y pueden dar lugar a un menor requerimiento de dosificación para ser eficaces.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se dirige a composiciones mejoradas que, a modo de ejemplo no limitativo, comprenden uno o más de los agentes vasoactivos mesilato de fentolamina, hidrocloruro de papaverina, y alprostadil (o cualquier 5 sal farmacéuticamente aceptable de estos agentes vasoactivos). Otro aspecto de la invención se dirige a composiciones que comprenden uno o más agentes vasoactivos tales como papaverina, fentolamina, y alprostadil en un tampón que comprende L-arginina o una mezcla de glicina y L-arginina. En virtud de los perfiles de solubilidad mejorados de los agentes vasoactivos en los tampones de la presente invención, el uso de las composiciones inventivas reduce la 10 incidencia de nódulos fibróticos en el pene y priapismo provocado por precipitación y formación de acumulaciones de agentes vasoactivos en el sitio de inyección. Sin limitarse a la teoría, también se cree que la presencia de L-arginina u otros substratos para la óxido nítrico sintetasa en las composiciones de la invención puede reducir la dosificación de los agentes activos requeridos para tratar con eficacia la disfunción erétil.

La invención se ilustra con referencia a la fentolamina como antagonista α -adrenérgico y, en particular, con referencia al mesilato de fentolamina o a hidrocloruro de fentolamina. La fentolamina puede existir en forma solvatada así como no solvatada, incluyendo formas hidratadas, por ejemplo, semihidrato. En general, las formas solvatadas, con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares son equivalentes a las formas no solvatadas para los fines de la invención. La fentolamina también puede formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos orgánicos e inorgánicos. Ejemplos de ácidos apropiados para la formación de sales son ácidos tales como el ácido 20 clorhídrico y bromhídrico; así como otros ácidos tales como sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, mállico, fumárico, succínico, ascórbico, malélico, metanosulfónico, toluensulfónico, y otros ácidos minerales y carboxílicos conocidos para los expertos en la materia. Las sales se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una suficiente cantidad del ácido deseado para producir una sal de la manera convencional. Las formas de bases libres pueden regenerarse tratando la sal con una solución de base acuosa apropiada diluida tal como hidróxido 25 sódico, carbonato potásico, amoníaco y bicarbonato sódico acuosos diluidos. Las formas de base libre se diferencian en cierta medida de sus respectivas formas de sal en determinadas características físicas, tales como solubilidad en solventes polares, pero por lo demás las sales son equivalentes a sus respectivas formas de base libre para los fines de la presente invención.

Si las composiciones de acuerdo con la presente invención comprenden solamente un antagonista α -adrenérgico o 30 un inhibidor de la fosfodiesterasa o una prostaglandina como agente farmacéutico activo, la composición comprenderá además un tampón en el que el tampón comprende un substrato para la óxido nítrico sintetasa tal como arginina. Si las composiciones de la invención comprenden dos o más de los agentes farmacéuticamente activos descritos anteriormente, las composiciones comprenden opcionalmente tampones que comprenden un substrato para la óxido nítrico 35 sintetasa, que es L-arginina.

Una realización de ejemplo es una composición que comprende un antagonista α -adrenérgico (por ejemplo, mesilato de fentolamina), un inhibidor de la fosfodiesterasa (por ejemplo, hidrocloruro de papaverina o Sildenafil), y una prostaglandina (por ejemplo, alprostadil) en un tampón. Los ingredientes activos mesilato de fentolamina, hidrocloruro de papaverina, y alprostadil están presentes en la composición en una relación de aproximadamente 0,1:1,0:0,01 en peso a 40 aproximadamente 5:30:0,02. Preferiblemente, la relación en peso mesilato de fentolamina: hidrocloruro de papaverina: alprostadil es de aproximadamente 1:30:0,01. Preferiblemente, la relación en peso mesilato de fentolamina: hidrocloruro de papaverina: alprostadil es de aproximadamente 5:7,5:0,005.

Las dosificaciones de los componentes vasoactivos de la invención se encuentran en el intervalo de 0-40 μ g/ml 45 aproximadamente de alprostadil, 0-50 mg/ml de papaverina aproximadamente, y 0-10 mg/ml de fentolamina aproximadamente en un volumen total de aproximadamente 0,5 ml. Las dosificaciones preferidas de las composiciones inventivas son aproximadamente 1-5 mg/ml de fentolamina, aproximadamente 0-30 mg/ml de papaverina, y aproximadamente 5-20 μ g/ml de alprostadil en un volumen total de aproximadamente 0,5 ml. Más preferiblemente, la 50 dosis es de 5 mg/ml de fentolamina, aproximadamente 7,5 mg/ml de papaverina, y aproximadamente 0,005 mg/ml de alprostadil en un volumen total de aproximadamente 0,5 ml. Otra realización de ejemplo es una composición que comprende un antagonista α -adrenérgico (por ejemplo, mesilato de fentolamina), y una prostaglandina (por ejemplo, alprostadil) en un tampón, que comprende L-arginina. Los ingredientes activos, mesilato de fentolamina y alprostadil están presentes en la composición en una relación en peso de aproximadamente 0,1:0,001 en peso a 55 aproximadamente 5:0,02. Preferiblemente, la relación en peso mesilato de fentolamina: alprostadil es de aproximadamente 5:0,005.

Las dosificaciones de los componentes vasoactivos de la invención en esta realización se encuentran en el intervalo de 60 aproximadamente 0-40 μ g/ml de alprostadil y aproximadamente 0-10 mg/ml de fentolamina en un volumen total de aproximadamente 0,5 ml. Las dosificaciones preferidas se encuentran en el intervalo de aproximadamente 1-5 mg/ml de fentolamina y 5-20 μ g/ml de alprostadil en un volumen total de aproximadamente 0,5 ml. Más preferiblemente, la dosis es de aproximadamente 5 mg de fentolamina y aproximadamente 0,005 mg/ml de alprostadil en un volumen total de aproximadamente 0,5 ml.

En el caso de una composición de la invención que contenga solamente fentolamina como agente vasoactivo en combinación con un tampón que contenga arginina, la dosificación preferida es de aproximadamente 1,25 mg/ml en un volumen total de 0,5 ml. Para una composición que contenga solamente papaverina como agente vasoactivo en combinación con un tampón que contenga arginina, la dosificación preferida es de aproximadamente 7,5 mg/ml

en un volumen total de 0,5 ml. En una composición que contenga solamente alprostadil como agente vasoactivo en combinación con un tampón que contenga arginina, la dosificación preferida es de aproximadamente 5 μ g/ml en un volumen total de 0,5 ml. La invención también contempla composiciones que comprenden solamente dos de los agentes vasoactivos en un tampón de acuerdo con la presente invención.

5 Los ingredientes activos se administran en un tampón que puede aumentar su solubilidad y/o proporcionar un substrato para la óxido nítrico sintetasa. El tampón contiene preferiblemente glicina, manitol, y bencil alcohol en agua. En este tampón, el contenido de glicina es preferiblemente de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 2% en peso. Más preferiblemente, el tampón contiene L-arginina, glicina, y otros excipientes farmacéuticamente aceptables tales como manitol, y bencil alcohol en agua. La relación en peso entre la L-arginina y la glicina en este tampón preferido es de aproximadamente 1:20. El pH de la composición en tampón es de aproximadamente 3 a aproximadamente 9. Una gama preferida de pH para la composición en tampón es de aproximadamente 6 a aproximadamente 8. Un pH neutro es el más preferible.

10 15 También se incluye en la presente invención el uso de una composición tal como se describe en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina. Preferiblemente, la composición comprende mesilato de fentolamina, hidrocloruro de papaverina, y alprostadil en el tampón. La vía de administración es un elemento del grupo que consiste en oral, transdérmica, subcutánea, intraperitoneal, intramuscular e intrapenil (incluyendo intracavernosa). Una vía de administración preferida es por inyección intracavernosa.

20 25 Una composición utilizada comprende preferiblemente mesilato de fentolamina, hidrocloruro de papaverina, y alprostadil en una relación que oscila entre aproximadamente 0,1:0,0:0,001 en peso y aproximadamente 5:30:0,02. Preferiblemente, el mesilato de fentolamina, el hidrocloruro de papaverina, y el alprostadil están presentes en la composición en una relación en peso de aproximadamente 1:30:0,01. Más preferiblemente, el mesilato de fentolamina, el hidrocloruro de papaverina, y el alprostadil están presentes en la composición en una relación en peso de aproximadamente 0,5:7,5:0,005.

30 35 Las dosificaciones de los agentes vasoactivos útiles en este método de tratamiento se encuentran en el intervalo de aproximadamente 0-40 μ g/ml de alprostadil, aproximadamente 0-50 mg/ml de papaverina, y aproximadamente 0-10 mg/ml de fentolamina en un volumen total de aproximadamente 0,5 ml. Las dosificaciones preferidas de agentes vasoactivos son aproximadamente 1-5 mg/ml de fentolamina, aproximadamente 0-30 mg/ml de papaverina, y aproximadamente 5-20 μ g/ml de alprostadil en un volumen total de aproximadamente 0,5 ml. Preferiblemente, la dosis utilizada en este método es de aproximadamente 5 mg/ml de fentolamina, aproximadamente 7,5 mg/ml de papaverina, y aproximadamente 0,005 mg/ml de alprostadil en un volumen total de aproximadamente 0,5 ml.

40 45 En los usos de una composición que contiene solamente fentolamina como agente vasoactivo, la tasa de dosificación preferida es de aproximadamente 1,25 mg/ml en un volumen total de 0,5 ml. En métodos que utilizan una composición que contiene solamente papaverina como agente vasoactivo, la tasa de dosificación preferida es de aproximadamente 7,5 mg/ml en un volumen total de 0,5 ml. En métodos que utilizan una composición que contiene solamente alprostadil como agente vasoactivo, la tasa de dosificación preferida es de aproximadamente 5 μ g/ml en un volumen total de 0,5 ml.

50 55 Otra composición para el uso en la preparación de un medicamento para el tratamiento de disfunción eréctil comprende un antagonista α -adrenérgico (por ejemplo, mesilato de fentolamina), y una prostaglandina (por ejemplo, alprostadil). Los ingredientes activos, mesilato de fentolamina y alprostadil están presentes en la composición en una relación en peso de aproximadamente 0,1:0,001 a aproximadamente 5:0,02. Preferiblemente la relación en peso de mesilato de fentolamina: alprostadil es de aproximadamente 5:0,005.

60 65 Las dosificaciones de los componentes vasoactivos de la invención se encuentran en el intervalo de aproximadamente 0-40 μ g/ml de alprostadil y 0-10 mg/ml de fentolamina en un volumen total de aproximadamente 0,5 ml. Las dosificaciones preferidas se encuentran en el intervalo de aproximadamente 1-5 mg/ml de fentolamina y aproximadamente 5-20 μ g/ml de alprostadil en un volumen total de cerca de 0,5 ml. Más preferiblemente, la dosis es de aproximadamente 5 mg de fentolamina y aproximadamente 0,005 mg/ml de alprostadil en un volumen total de aproximadamente 0,5 ml.

70 75 El tampón utilizado para solubilizar los ingredientes activos en los métodos anteriores puede comprender mezclas de glicina, manitol, y bencil alcohol en agua. El contenido de glicina de este tampón es preferiblemente de aproximadamente un 1% a aproximadamente un 2% en peso. Preferiblemente, el tampón comprende una mezcla de glicina, L-arginina, manitol, y bencil alcohol en agua. La relación en peso entre glicina y L-arginina en el tampón preferido es de aproximadamente 1:20. El pH de la composición de la invención en el tampón es de aproximadamente 3 a aproximadamente 9. Una gama preferida de pH para la composición en tampón es de aproximadamente 6 a aproximadamente 8. Un pH neutro es más preferible.

80 85 La invención también va dirigida a una forma de dosificación unitaria de cualquiera de las composiciones que se describen aquí.

90 La presente invención se ilustra además a través de los siguientes ejemplos. El ejemplo 1 describe un experimento diseñado para determinar la mayor solubilidad de los ingredientes activos, fentolamina, papaverina, y alprostadil, en

un tampón que comprende glicina y arginina. El ejemplo 2 muestra la capacidad de las composiciones mejoradas para inducir la erección del pene en conejos tras la inyección intracavernosa de la composición que contiene mesilato de fentolamina, hidrocloruro de papaverina, y alprostadil en tampón en varios pH. El ejemplo 3 describe cómo se pueden utilizar las composiciones mejoradas de la presente invención para el tratamiento de la disfunción eréctil en seres 5 humanos. El ejemplo 4 muestra la seguridad y la eficacia de las composiciones mejoradas cuando se utilizan para tratar la disfunción eréctil en seres humanos.

La memoria anterior y los ejemplos pretenden ilustrar la presente invención.

10

Ejemplo 1

Solubilidad de fentolamina-papaverina en tampón de glicina-arginina

15 La papaverina es poco soluble (<1 mg/ml) en presencia de fentolamina en un pH fisiológico. Bajo estas condiciones la papaverina puede precipitar produciendo un depósito de un fármaco sólido en el sitio de inyección. Este depósito de papaverina sólida podría actuar como depósito de fármaco que continúa ejerciendo sus efectos sobre la capacidad eréctil en el tiempo aumentando el riesgo de priapismo y la aparición de nódulos/fibrosis en el pene.

20 Para tratar este problema, se prepararon tampones que comprendían glicina, arginina, o una mezcla de glicina y L-arginina en un intento por favorecer la solubilidad de los ingredientes activos papaverina y fentolamina y proporcionar un substrato para la óxido nítrico sintetasa. Se prepararon una serie de soluciones saturadas que contenían los 25 ingredientes farmacéuticamente activos en tampón a varios pH, se filtraron, y después se analizaron por cromatografía líquida del alto rendimiento (HPLC) con un detector de longitud de onda ultravioleta para determinar la concentración de los ingredientes activos fentolamina y papaverina disueltos.

30 Se añadieron soluciones saturadas de hidrocloruro de papaverina y mesilato de fentolamina sólido en una relación constante de aproximadamente 6 a aproximadamente 1 en las cantidades indicadas en la tabla 1 al tampón que contenía glicina 0,1 M aproximadamente y L-arginina 2 mM aproximadamente, pH inicial 8,2. Se utilizaron soluciones de 35 NaOH 0,1 N para ajustar el pH a los valores indicados. Estas soluciones se agitaron durante aproximadamente 10 minutos y se mantuvieron a temperatura ambiente durante la noche para permitir la máxima disolución de fármacos en el tampón. Las muestras se filtraron después a través de un filtro de PTFE de 0,45 μ para eliminar el fármaco sin disolver y se analizaron mediante HPLC para determinar cuánto de cada fármaco entró en la solución en los distintos 40 valores de pH. La HPLC se realizó usando una columna C18 que tenía una fase móvil de tampón (NaH₂PO₄ 5 mM y ácido octano sulfónico 5 mM, pH 3) en acetonitrilo al 30% con un caudal de 1,5 ml/minuto. La longitud de onda de detección era de 210 nm. Se prepararon curvas estándar tanto de fentolamina y como de papaverina y la concentración de las mezclas fentolamina-papaverina en las muestras se determinó por medición del área máxima. Los resultados se muestran en la tabla 1 a continuación.

40

TABLA 1

Solubilidad de agentes activos en tampón

45

	Papaverina (mg/ml)		Fentolamina (mg/ml)		
	pH	Añadido al tampón	En solución	Añadido al tampón	En solución
50	3,91	66	36,81	11	12,12
	4,35	60	7,75	10	9,88
	5,04	60	0,7	10	6,5
	7,48	60	0,17	10	4,97
	7,65	60	0,2	10	6,99

60 Los datos muestran que para la papaverina la solubilidad era de aproximadamente 36,81 g/ml en el tampón glicina-arginina a un pH 3,91. En cambio, en un tampón glicina-arginina de pH 7,48, la solubilidad era de solamente 0,2 mg/ml aproximadamente. Por lo tanto, el uso de un tampón que contiene glicina y L-arginina en un pH de aproximadamente 3-5 aumenta la solubilidad de la papaverina a diferencia de un tampón que tenga un pH mayor de 7,0. De manera similar, la solubilidad de la fentolamina en la mezcla era mayor, en general, en un pH menor. Sin embargo, en un pH 65 de 7,65 se apreció un aumento de la solubilidad de la fentolamina. La mayor solubilidad de los fármacos vasoactivos en los tampones de la presente invención reduce la posibilidad de que los fármacos formen depósitos en el sitio de inyección.

Ejemplo 2

Inyección intracavernosa de formulaciones de mezclas triples

- 5 En este estudio se utilizaron cuatro conejos blancos de Nueva Zelanda para determinar los efectos de la inyección intracavernosa de dos formulaciones de las composiciones de la presente invención. Las composiciones comprendían una triple mezcla de alprostadil, mesilato de fentolamina e hidrocloruro de papaverina. Las composiciones detalladas se indican en la tabla 2 a continuación. El contenido de las formulaciones A y B es similar excepto en que la formulación B no contiene L-arginina.

10

TABLA 2

Composición de formulaciones de mezclas triples inyectables

15

		Formulación A (por ml)	Formulación B (por ml)
20	Alprostadil	20 µg	20 µg
	Mesilato de fentolamina	5 mg	5 mg
	HCl de papaverina	30 mg	30 mg
	L-arginina	0,35 mg	ninguna
25	Glicina	7,5 mg	7,5 mg
	Manitol	24 mg	24 mg
	Bencil alcohol	8,4 mg	8,4 mg
30		pH final: 3,98	pH final: 4,01
		Filtrado estéril	Filtrado estéril

30

Dos de los conejos experimentaron inyecciones intracavernosas de la solución A y los otros dos conejos experimentaron inyecciones intracavernosas de la solución B. En la preparación de estas inyecciones, los conejos fueron anestesiados por inyección intramuscular de ketamina (35 mg/kg) y xilazina (5 mg/kg). La anestesia se mantuvo con inyecciones intravenosas de bolus de 0,2 ml de pentobarbital (25 mg/ml) según fuese necesario. En la arteria carótida se colocó un angiogatéter de calibre 20 para medir en línea la presión arterial sistémica. Se colocó un minicatéter de calibre 23 de forma intracavernosa para medir la presión intracavernosa durante la erección. Se registró la presión arterial de línea base y la presión intracavernosa. Una vez establecida la línea base, se inyectó 0,2 ml de la solución A o de la solución B por vía intracavernosa. Se registraron continuamente los efectos de la administración intracavernosa del fármaco sobre la presión intracavernosa y la presión arterial sistémica. Se realizaron otras inyecciones intracavernosas si no se producía una erección del pene completa.

40 Los resultados indican que el primer conejo al que se le dio una inyección intracavernosa de 0,2 ml de la solución A experimentó una erección completa del pene que duró más de 30 minutos. La presión intracavernosa, una medida del volumen, aumentó de aproximadamente 30 mm Hg a aproximadamente 63 mm Hg (91% de presión arterial sistémica media después de la inyección). El único efecto secundario que se observó fue un evento de leve hipotensión que duró aproximadamente 10 segundos. No hubo ningún efecto sobre el ritmo cardíaco.

45 El segundo conejo al que se le dio una inyección intracavernosa de 0,2 ml de la solución A también experimentó una erección del pene completa que duró aproximadamente 4 minutos. La presión intracavernosa después de la inyección aumentó aproximadamente 35 mm Hg a aproximadamente 69 mm Hg (83% de presión arterial sistémica media). Este conejo fue inyectado por vía intracavernosa una segunda vez con 0,2 ml de la solución A lo que produjo otra erección del pene completa que duró más de 30 minutos. Después de la segunda inyección intracavernosa, la presión intracavernosa aumentó de aproximadamente 45 mm Hg a aproximadamente 81 mm Hg (96% de presión arterial sistémica media). El único efecto secundario que se observó fue una leve hipotensión transitoria que duró aproximadamente 8 segundos. No hubo ningún efecto sobre el ritmo cardíaco.

50 El tercer conejo recibió una inyección intracavernosa de 0,2 ml de la solución B que produjo una erección parcial que duró 3 minutos. La primera inyección aumentó la presión intracavernosa de aproximadamente 36 mm Hg a aproximadamente 50 mm Hg (60% de presión arterial sistémica media). La segunda inyección produjo una erección del pene completa que duró más de 30 minutos. Después de la segunda inyección intracavernosa, la presión intracavernosa aumentó de aproximadamente 28 mm Hg a aproximadamente 65 mm Hg (96% de presión arterial sistémica media). El único efecto secundario conocido fue una leve hipotensión transitoria que duró aproximadamente 6 segundos. No hubo ningún efecto sobre el ritmo cardíaco.

65

55 El cuarto conejo recibió dos inyecciones, cada una de 0,2 ml de la solución B, que no pudieron producir erección y solamente provocaron un leve aumento de la presión intracavernosa de aproximadamente 15 mm Hg a aproximadamente 33 mm Hg. Una tercera inyección de 0,2 ml de la solución B produjo una erección parcial que elevó la

ES 2 273 509 T3

presión intracavernosa de aproximadamente 30 mm Hg a aproximadamente 45 mm Hg (64% de presión arterial sistémica media). Una cuarta inyección de 0,2 ml de la solución B provocó una erección del pene completa que duró aproximadamente 15 minutos. Después de la cuarta inyección, la presión intracavernosa aumentó de 42 mm Hg a aproximadamente 65 mm Hg (88% de presión arterial sistémica). Después de cada inyección se observó una leve hipotensión transitoria que duró 5-8 segundos. No hubo ningún efecto sobre el ritmo cardíaco.

Estos experimentos demuestran que la administración intracavernosa de la solución A o la solución B producía la erección del pene en el conejo. La respuesta erétil a la solución A ocurrió después de una inyección en el primer conejo y después de dos inyecciones en el segundo animal. La respuesta erétil a la solución B se produjo después de dos inyecciones en el primer animal y después de cuatro inyecciones en el segundo animal. Por lo tanto, parece ser que las soluciones A y B que contienen los ingredientes activos mesilato de fentolamina, hidrocloruro de papaverina, y alprostadil en tampones de glicina o glicina-arginina proporcionan un tratamiento eficaz de la disfunción erétil masculina; sin embargo, se requirieron pocas inyecciones para producir una erección en conejos utilizando la solución A. Por lo tanto, la solución A que contiene L-arginina, así como glicina, parece ser más eficaz como terapia de la disfunción erétil que la solución B.

Ejemplo 3

Tratamiento de la disfunción erétil en humanos

Aunque los ejemplos anteriores describen el efecto de una triple mezcla de alprostadil, mesilato de fentolamina, e hidrocloruro de papaverina en tampones con o sin arginina en la función erétil en conejos, estas composiciones son también útiles para el tratamiento de la disfunción erétil en humanos. El experto en la materia puede determinar fácilmente la dosis apropiada de agentes activos para la administración a humanos. Por ejemplo, las dosificaciones apropiadas de línea base se pueden determinar por referencia a Zorgniotti, y otros. (J. Urol. 133:39-41, 1985) que demostró que una inyección intracavernosa de 30 mg de papaverina en combinación con 0,5 a 1 mg de fentolamina (volumen total de 1 ml) producía la erección del pene en respuesta a un estímulo sexual.

Dosificaciones de agentes activos útiles en las composiciones y métodos de la presente invención oscilan entre aproximadamente 0 y aproximadamente 40 μ g/ml de alprostadil, aproximadamente 0 y aproximadamente 50 mg/ml de papaverina, y aproximadamente 0 a aproximadamente 10 mg/ml de fentolamina en un volumen total de aproximadamente 0,5 ml. Las dosificaciones preferidas de las composiciones inventivas se encuentran en el intervalo de aproximadamente 1-5 mg/ml de fentolamina, aproximadamente 7,5-30 mg/ml de papaverina, y aproximadamente 5-20 μ g/ml de alprostadil en un volumen total de aproximadamente 0,5 ml. Más preferiblemente, la dosis de las composiciones inventivas es de aproximadamente 5 mg/ml de fentolamina, aproximadamente 7,5 mg/ml de papaverina, y aproximadamente 0,005 mg/ml de alprostadil en un volumen total de aproximadamente 0,5 ml. La respuesta erétil puede medirse por cualquiera de diversos criterios bien conocidos en la técnica.

De acuerdo con la invención, el uso de arginina y opcionalmente otros substratos adicionalmente para la síntesis de óxido nítrico en combinación con sustancias vasoactivas que incluyen fentolamina y/o alprostadil y/o papaverina puede aumentar o restablecer la respuesta o la receptividad sexual en hombres que padecen una disfunción erétil si se compara con la composición sin arginina u otros substratos de ácido nítrico sintetasa. La presencia de arginina también puede permitir el uso de dosis más pequeñas de agentes vasoactivos, lo que da lugar a una terapia más rentable, con menos efectos secundarios.

Ejemplo 4

Estudio de inyección intracavernosa en humanos

Se diseñó un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo para comparar la farmacodinamia y la seguridad de las siguientes formulaciones de triple mezcla.

	Triple mezcla 1	Triple mezcla 1
55	Prostaglandina E1	0,01 mg
	Mesilato de fentolamina	1,0 mg
	HCl de papaverina	30,0 mg
	L-Arginina	0,35 mg
60	Glicina	7,5 mg
	Manitol	24 mg
	Bencil alcohol	8,4 mg
	pH final	4,01

65 pacientes masculinos en los que fracasó el tratamiento oral recibieron cada uno las siguientes combinaciones de tratamiento en las 4 semanas de duración del estudio.

ES 2 273 509 T3

Tratamiento	Dosis de PAPAVERINA (mg)	Dosis de FENTOLAMINA (mg)	Dosis de ALPROSTADIL (mg)
5 1 (placebo)	0	0	0
2 (Caverject)	0	0	0,02
3 (Triple mezcla 1)	30	1	0,01
4 (Triple mezcla 2)	7,5	5	0,005

10

15 El orden de la secuencia de tratamiento en la que se administró la dosis a cada paciente fue aleatorizado y doble ciego recibiendo cada paciente una dosis de combinación de tratamiento ciego cada semana. La medicación de estudio fue administrada por inyección de 0,5 ml en el cuerpo cavernoso a través del aspecto dorsal del pene utilizando una aguja de tipo insulina de calibre 26 o 27. Cada paciente completó una autoevaluación de la respuesta eréctil a 0, 5, 10, 20, 30, 45, 60, 75, 90 y 120 minutos después de la inyección. Los resultados fueron como sigue:

Combinación de tratamiento	Pacientes que consiguen erecciones completas (n= 65)	Eficacia (%)
20 1	0	0
2 2	17	26%
25 3	22	34%
4	27	42%

30

35 A medida que aumentaba la concentración de fentolamina, también aumentaba la eficacia de la composición. La eficacia se define como el % de pacientes capaces de alcanzar una erección completa tras la inyección. Estos datos son sorprendentes ya que la fentolamina inyectada por sí misma solamente produce tumescencia y no una erección completa.

40

45 En resumen, estos datos demuestran que los pacientes en los que fracasa una terapia oral inicial u otra terapia de inyección pueden beneficiarse de las formulaciones mejoradas que aquí se describen. Sin embargo, la formulación y los métodos de la invención también pueden utilizarse como primer curso de tratamiento para la disfunción eréctil. La memoria anterior pretende ilustrar la presente invención.

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Composición que comprende, en un tampón:

5 (i) uno o más agentes farmacéuticos seleccionados del grupo que consiste en un antagonista α -adrenérgico y una prostaglandina;

y opcionalmente

10 (II) un inhibidor de la fosfodiesterasa;

caracterizada por el hecho de que dicho tampón comprende un substrato para óxido nítrico sintetasa, siendo el substrato para óxido nítrico sintetasa L-arginina.

15 2. Composición según la reivindicación 1, **caracterizada** por el hecho de que el antagonista α -adrenérgico es mesilato de fentolamina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 3. Composición según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, **caracterizada** por el hecho de que el inhibidor de la fosfodiesterasa se selecciona del grupo que consiste en hidrocloruro de papaverina, Sildenafil, inhibidores de fosfodiesterasa tipo V, y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** por el hecho de que la prostaglandina es alprostadil.

25 5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada** por el hecho de que el tampón comprende, además, un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

30 6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, **caracterizada** por el hecho de que el tampón comprende, además, glicina que tiene una gama de pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 5.

7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada** por el hecho de que el tampón comprende una mezcla de arginina y glicina que tiene una gama de pH de aproximadamente 3 a aproximadamente 5

35 8. Composición según la reivindicación 7, **caracterizada** por el hecho de que el tampón comprende glicina y L-arginina en una relación en peso de 1:20 aproximadamente.

9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, **caracterizada** por el hecho de que comprende una combinación de mesilato de fentolamina y alprostadil.

40 10. Composición según la reivindicación 9, **caracterizada** por el hecho de que comprende, además, hidrocloruro de papaverina.

45 11. Composición según la reivindicación 10, **caracterizada** por el hecho de que la relación en peso mesilato de fentolamina: hidrocloruro de papaverina: alprostadil es de aproximadamente 0,5:7,5:0,005 a aproximadamente 5:30:0,02.

12. Composición según la reivindicación 11, **caracterizada** por el hecho de que la relación en peso mesilato de fentolamina: hidrocloruro de papaverina: alprostadil es aproximadamente 5:7,5:0,005.

50 13. Composición según la reivindicación 10, **caracterizada** por el hecho de que la dosis de mesilato de fentolamina, hidrocloruro de papaverina y alprostadil es de aproximadamente 0-10 mg/ml de fentolamina, aproximadamente 0-50 mg/ml de papaverina, y aproximadamente 0-40 μ g/ml de alprostadil.

55 14. Composición según la reivindicación 13, **caracterizada** por el hecho de que la dosis de mesilato de fentolamina, hidrocloruro de papaverina y alprostadil es de aproximadamente 1-15 mg/ml de fentolamina, aproximadamente 7,5-30 mg/ml de papaverina, y aproximadamente 5-20 μ g/ml de alprostadil.

60 15. Composición según la reivindicación 14, **caracterizada** por el hecho de que la dosis de mesilato de fentolamina, hidrocloruro de papaverina y alprostadil es de aproximadamente 5 mg/ml de fentolamina, aproximadamente 7,5 mg/ml de papaverina, y aproximadamente 0,005 mg/ml de alprostadil.

16. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 13 a 15, **caracterizada** por el hecho de que el mesilato de fentolamina, el hidrocloruro de papaverina y el alprostadil están presentes en un volumen total de 0,5 ml.

65 17. Composición según las reivindicaciones 9 a 10, **caracterizada** por el hecho de que la dosificación de alprostadil es de aproximadamente 5 μ g/ml en un volumen de 0,5 ml.

ES 2 273 509 T3

18. Composición según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, **caracterizada** por el hecho de que la dosificación de fentolamina es de aproximadamente 1,25 mg/ml en un volumen de 0,5 ml.
19. Composición según la reivindicación 9 o la reivindicación 10, **caracterizada** por el hecho de que la gama de pH de la composición en tampón es de aproximadamente 3 a aproximadamente 9.
20. Composición según la reivindicación 19, **caracterizada** por el hecho de que el pH de la composición en tampón es de aproximadamente 7.
- 10 21. Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una disfunción eréctil.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65