

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 684 491**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 47/10** (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.12.2012 PCT/GB2012/053184**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.06.2013 WO13093456**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.12.2012 E 12806098 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.06.2018 EP 2793857**

54 Título: **Tecnología para la administración de fármacos**

30 Prioridad:  
**21.12.2011 GB 201122041**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**03.10.2018**

73 Titular/es:  
**LONDONPHARMA LTD. (100.0%)  
The St Botolph Building, 138 Houndsditch  
London EC3A 7AR, GB**

72 Inventor/es:  
**SAMS, MARTIN JAMES;  
HIGH, JULIET VICTORIA;  
JAMIESON, PAUL ANDREW y  
BOOLES, CLIVE**

74 Agente/Representante:  
**POINDRON, Cyrille**

ES 2 684 491 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**

Tecnología para la administración de fármacos

## 5 Campo de la invención

La invención se refiere a métodos de administración del inhibidor de la PDE5, mesilato de sildenafil.

## Antecedentes

10 El desarrollo de rutas de administración de fármacos sigue siendo un elemento importante en el progreso de las ciencias farmacéuticas. Una vez que se ha identificado un compuesto activo, el diseño de los mecanismos de administración debe superar los desafíos de transportar el medicamento al sitio de acción requerido en el cuerpo mientras se abordan problemas que incluyen vida útil, biodisponibilidad, toxicidad y cumplimiento del paciente. 15 Todos estos desafíos deben superarse para lograr el efecto terapéutico deseado. Entre las opciones de administración de fármacos, la administración oral es, con mucho, la más común, con otras opciones como la inyección, la inhalación, la administración tópica o transmucosa.

20 La ruta de administración oral representa quizás la ruta más complicada para que un producto farmacéutico llegue al sitio final de acción: la composición es propensa a perderse en el camino desde la boca o el estómago (por ejemplo, por escupir o vomitar); la composición debe sobrevivir al ambiente ácido y enzimáticamente activo del estómago; si no se absorbe en el estómago, el medicamento debe sobrevivir a la acción de las sales biliares y la acción enzimática intestinal y bacteriana dentro del tracto intestinal, ser capaz de cruzar desde la luz del intestino a la pared intestinal para su absorción, y luego sobrevivir a los procesos de degradación del hígado después del transporte por 25 el sistema portal hepático, a menudo dando como resultado una mala disponibilidad debido al efecto del primer paso. Además, algunos pacientes no pueden tomar (o no les gusta tomar) comprimidos, una forma común de administración oral. A pesar de estos desafíos, la vía oral de administración de fármacos sigue siendo la más común.

30 Los inhibidores de la PDE5 son inhibidores de la cGMP-fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5). La PDE5 degrada el GMPc en tejidos específicos, como el músculo liso que recubre los vasos sanguíneos que irrigan el cuerpo cavernoso del pene y que recubren los vasos sanguíneos dentro de los pulmones. Por lo tanto, los inhibidores de la PDE5 se usan para tratar la disfunción eréctil y la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Hasta la fecha, los inhibidores de la PDE5 se han administrado exclusivamente por vía oral y han surgido varios problemas de efectos secundarios. En primer 35 lugar, la administración oral proporciona niveles de absorción bastante variables para una dosis de inhibidor de la PDE5 particular, tanto intra-sujeto (posiblemente dependiente de, por ejemplo, el contenido gástrico) (especialmente para sildenafil) como inter-sujeto. En segundo lugar, se han descrito varios efectos adversos, como dolor de cabeza, mareos, sofocos, trastornos gastrointestinales (como indigestión, diarrea y vómitos) y trastornos visuales (y en última instancia, pérdida de la visión). El uso de nitratos con inhibidores de la PDE5 puede causar hipotensión (los nitratos se usan para el tratamiento de la angina). En tercer lugar, las concentraciones clínicamente útiles del inhibidor de la PDE5 tardan un tiempo relativamente largo en absorberse en la sangre después de la administración oral (un problema particular cuando se trata disfunción eréctil).

40 Uno de los objetivos de la presente invención es obtener una solución a estos problemas.

## 45 Sumario de la invención

Los inventores han identificado sorprendentemente condiciones de formulación a través de las cuales las composiciones farmacéuticas que comprenden un inhibidor de la PDE5 pueden administrarse con éxito a los sujetos por vía submucosa transmucosa, evitando al menos los efectos adversos gastrointestinales no deseados que surgen con la administración oral (y posiblemente también otros efectos adversos, por ejemplo, alteraciones visuales). La administración transmucosa sublingual también parece proporcionar una absorción más consistente (intra e intersujeto) que la administración oral. Además, dicha administración transmucosa sublingual es beneficiosa respecto a la vía oral en la que el inhibidor de la PDE5 puede perderse en el camino desde la boca hasta el 50 estómago (por ejemplo, al escupir o vomitar) o en los que es difícil o imposible tomar comprimidos. Además, la administración transmucosa sublingual proporciona una mayor progresión rápida a concentraciones clínicamente útiles del inhibidor de la PDE5 en la sangre, proporcionando un producto de acción más rápida que debería tener beneficios particulares en el tratamiento de la disfunción eréctil. Los inventores han permitido así el uso de un inhibidor de la PDE5 para inhibir la actividad de la PDE5 *in vivo*, en el que dicho uso dicha composición se 60 administra por vía transmucosa sublingual.

Por consiguiente, la invención proporciona una composición farmacéutica para la administración transmucosa de un inhibidor de la PDE5, comprendiendo dicha composición un inhibidor de la PDE5 y un vehículo en el que dicho inhibidor de la PDE5 es soluble o forma una suspensión o emulsión. En particular, la invención proporciona una composición farmacéutica para usar en un método para prevenir o tratar una disfunción sexual, hipertensión pulmonar, una afección vascular o cardíaca o neurodegenerativa, una lesión física, esclerosis múltiple o retraso del 65

crecimiento intrauterino en un individuo, en el que la composición se administra por administración sublingual como un aerosol, y en el que dicha composición comprende:

- 5 un inhibidor de la PDE5; y  
un vehículo en el que dicho inhibidor de la PDE5 es soluble o forma una suspensión o emulsión.

En un aspecto de la invención, dicho inhibidor de la PDE5 es hidrófilo, preferiblemente mesilato de sildenafil, o una sal de vardenafil, dicho vehículo comprende una solución acuosa, y dicho inhibidor de la PDE5 está solubilizado en dicho vehículo.

- 10 En un aspecto alternativo de la invención, dicho inhibidor de la PDE5 es hidrófobo, preferiblemente sildenafil, citrato de sildenafil, vardenafil o tadalafil o una sal del mismo, dicho vehículo comprende una solución acuosa, y dicho inhibidor de la PDE5 se suspende o emulsiona en dicho vehículo.

- 15 En un aspecto adicional de la invención, dicho inhibidor de la PDE5 es lipófilo, preferiblemente sildenafil, vardenafil o tadalafil, o una sal del mismo, dicho vehículo comprende un aceite que comprende un glicérido, y dicho inhibidor de la PDE5 se suspende o emulsiona en dicho vehículo.

- 20 Cuando el vehículo comprende un aceite que comprende un glicérido, dicho aceite comprende preferiblemente un triglicérido. Preferiblemente, dicho aceite comprende un triglicérido de cadena media (Ph Eur), preferiblemente un Miglyol, preferiblemente Miglyol 810, Miglyol 812, Miglyol 818, Miglyol 829 o Miglyol 840.

- 25 En realizaciones preferidas de cualquier aspecto de la invención, la composición comprende además un conservante y/o un antioxidante.

- En realizaciones preferidas de cualquier aspecto de la invención, la composición comprende además un agente aromatizante y/o un edulcorante.

- 30 Cuando el vehículo de la composición comprende una solución acuosa, preferiblemente dicho agente aromatizante comprende (i) un agente aromatizante soluble en agua y/o (ii) un agente aromatizante lipófilo que se solubiliza por medio de un disolvente a base de aceite miscible con agua, y/o preferiblemente dicho edulcorante es soluble en agua. Preferiblemente, dicho agente aromatizante lipófilo comprende mentol, aceite de menta, aceite de limón o aceite de anís y/o dicho disolvente a base de aceite miscible con agua comprende ricinoleato de macroglicérol (Ph Eur). Preferiblemente, dicho edulcorante comprende sucralosa.

- 35 En otra alternativa, cuando el vehículo de la composición comprende un aceite que comprende un glicérido, la composición preferiblemente comprende un agente aromatizante lipófilo, preferiblemente mentol, vainillina o un aceite esencial (preferiblemente aceite de naranja, aceite de limón, aceite de clavo, aceite de menta, aceite de menta verde o aceite de anís).

- 40 También se proporciona una composición de acuerdo con la invención que está comprendida dentro de un recipiente que comprende un dispositivo de administración, preferiblemente en el que dicho dispositivo de administración dispensa la composición como un spray.

- 45 Se proporciona adicionalmente una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de la PDE5 para su uso en la inhibición de la actividad de la PDE5 *in vivo*, donde en dicho uso dicha composición se administra por vía transmucosa, y una composición de acuerdo con la invención para su uso en la inhibición de la actividad de la PDE5 *in vivo*, donde en dicho uso dicha composición se administra por vía transmucosa, preferiblemente cuando dicho uso es para usar en el tratamiento de una enfermedad o afección sensible a un inhibidor de la PDE5 (tal como disfunción eréctil o hipertensión arterial pulmonar).

Breve descripción del dibujo

- 55 La Figura 1 muestra un perfil de absorción después de la administración sublingual de sildenafil usando una composición de la invención a una dosis de 25 mg (círculos negros) y una dosis de 50 mg (cuadrados vacíos).

Descripción detallada de la invención

- 60 Todas las referencias a la dispensación/administración transmucosa en la presente memoria son preferiblemente a la administración sublingual mediante un aerosol.

- 65 La invención se refiere a una composición farmacéutica para la administración transmucosa del inhibidor de la PDE5 mesilato de sildenafil. Un inhibidor de la PDE5 es cualquier inhibidor (por ejemplo, competitivo) de la cGMP-fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5). Los inhibidores de la PDE5 particulares que se prevén son los inhibidores de la PDE5 bien conocidos sildenafil, vardenafil y tadalafil, y sus sales. Todos estos fármacos tienen estructuras químicas bien definidas que se publican ampliamente en fuentes de referencia de fármacos (por ejemplo, Martindale).

La composición comprende un vehículo en el que el inhibidor de la PDE5 es soluble o forma una suspensión o emulsión, preferiblemente en el que más del 50 % del inhibidor de la PDE5 está solubilizado o suspendido/emulsionado (respectivamente) en dicho vehículo, preferiblemente en el que al menos 75 % del inhibidor de la PDE5 está solubilizado o suspendido/emulsionado, más preferiblemente al menos 85 %, más preferiblemente al menos 90 %, lo más preferiblemente al menos 99 % (y preferiblemente a una temperatura entre 5°C y 40°C). Preferiblemente, el vehículo es líquido a entre 5 °C y 40 °C, y particularmente es preferible que el vehículo sea líquido a entre 15 °C y 40 °C.

Preferiblemente, el inhibidor de la PDE5 está presente en el vehículo a una concentración que proporciona una dosis requerida en un volumen de no más de 1000 microlitros de composición, más preferiblemente en un volumen de no más de 500 microlitros, más preferiblemente en un volumen de no más de 200 microlitros de composición, y lo más preferiblemente en un volumen de no más de 100 microlitros de composición. En realizaciones preferidas, el inhibidor de la PDE5 está presente en dicha composición a una concentración de al menos 5 mg/ml, preferiblemente al menos 10 mg/ml, más preferiblemente al menos 25 mg/ml, más preferiblemente al menos 50 mg/ml (y opcionalmente al menos 80 mg/ml o al menos 100 mg/ml).

Otra característica preferida es que el inhibidor de la PDE5 es estable en la composición, tanto con respecto a aspectos fisicoquímicos tales como permanecer en solución o suspensión/emulsión (según se requiera) y en términos de degradación química (incluida bioquímica) del inhibidor de la PDE5 con el tiempo. Es particularmente preferido, por lo tanto, que el inhibidor de la PDE5 sea estable dentro de la composición, a límites farmacéuticamente aceptables, durante un período de al menos un mes, preferiblemente al menos 2 meses, más preferiblemente al menos 3 meses, más preferiblemente al menos 6 meses, más preferiblemente al menos 12 meses, más preferiblemente al menos 18 meses, más preferiblemente al menos 2 años, más preferiblemente al menos 3 años, más preferiblemente al menos 4 años, y lo más preferiblemente al menos 5 años, mientras se mantienen a una temperatura entre 4 °C y 40 °C y en las condiciones de humedad relativa definidas en las directrices ICH pertinentes (preferiblemente hasta 25 °C o 30 °C).

En una realización, el período de tiempo desde la preparación de la composición hasta su administración es de al menos un mes, al menos 2 meses, al menos 6 meses, al menos 12 meses, al menos 18 meses, al menos 2 años o al menos 3 años.

Obsérvese que los términos "hidrófilo", "lipófilo", "hidrófobo" y "lipófobo" como se usan en la presente memoria se refieren a las propiedades químicas intrínsecas de la entidad descrita.

#### *Composiciones que solubilizan inhibidores de la PDE5 hidrófilos*

En un aspecto de la invención, el inhibidor de la PDE5 es hidrófilo, preferiblemente mesilato de sildenafil, o una sal de vardenafilo, y el inhibidor de la PDE5 está solubilizado en un vehículo que comprende (o consiste esencialmente en) una solución acuosa (que incluye la propia agua).

En realizaciones preferidas, el inhibidor de la PDE5 es el mesilato de sildenafil. El sildenafil generalmente se administra por vía oral a 25-100 mg. Por lo tanto, en este aspecto de la composición de la invención, el mesilato de sildenafil se proporciona preferiblemente a una concentración que proporciona una concentración de sildenafil de al menos 5 mg/ml, más preferiblemente al menos 50 mg/ml (permitiendo, por ejemplo, la administración de una dosis de 25 mg con una pulsación de 500 µl), más preferiblemente al menos 100 mg/ml (permitiendo, por ejemplo, la administración de una dosis de 25 mg con una pulsación de 250 µl). Se prefiere particularmente que una composición de este tipo que comprenda el mesilato de sildenafil comprenda además un agente aromatizante y/o un edulcorante (véase a continuación).

En realizaciones alternativas, el inhibidor de la PDE5 es una sal de vardenafilo (preferiblemente clorhidrato de vardenafilo trihidratado). El vardenafilo generalmente se administra por vía oral a 10-20 mg. Por lo tanto, en este aspecto de la composición de la invención, la sal de vardenafilo se proporciona preferiblemente a una concentración que proporciona una concentración de vardenafilo de al menos 5 mg/ml, más preferiblemente al menos 50 mg/ml (permitiendo, por ejemplo, administrar una dosis de 25 mg con una pulsación de 500 µl). Se prefiere particularmente que dicha composición que comprende una sal de vardenafilo comprenda además un agente aromatizante y/o un edulcorante (véase a continuación).

Es sorprendente encontrar que tales composiciones esencialmente acuosas se han usado para administrar con éxito inhibidores de la PDE5 por vía transmucosa dada la propensión que tienen tales composiciones hidrófilas para ser arrastradas al tracto gastrointestinal.

#### *Co-disolventes*

En las realizaciones de las composiciones anteriores de la invención, dicha composición comprende además un codisolvente, es decir, cualquier agente que aumente la solubilidad del inhibidor de la PDE5 en el vehículo. Cuando el inhibidor de la PDE5 es mesilato de sildenafil, el codisolvente preferiblemente no comprende dietilenglicol

monoetiléter, glicerol o propilenglicol. Se puede usar un codisolvente entre 1 % y 49 % p/p o v/v, más preferiblemente entre 1 % y 40 %, lo más preferiblemente entre 5 % y 35 %.

5 Obsérvese que el dietilenglicol monoetiléter se define en la Monografía 1198 de la Farmacopea Europea como: 2-(2-etoxietoxi)etanol, producido por condensación de óxido de etileno y alcohol, seguido de destilación.

#### *Suspensiones/Emulsiones*

10 En otros aspectos de la invención, la composición de la invención comprende un inhibidor de la PDE5 y un vehículo en el que dicho inhibidor de la PDE5 forma una suspensión o emulsión.

15 En realizaciones particulares, el inhibidor de la PDE5 es hidrófobo, preferiblemente sildenafilo, citrato de sildenafilo, vardenafilo o tadalafilo, o una sal del mismo, y el inhibidor de la PDE5 se suspende o emulsiona en un vehículo que comprende (o consiste esencialmente en) una solución acuosa (incluyendo la propia agua).

En realizaciones alternativas, el inhibidor de la PDE5 es lipófilo, preferiblemente sildenafilo, vardenafilo o tadalafilo, o una sal del mismo, y el inhibidor de la PDE5 está suspendido emulsionado en un vehículo que comprende (o consiste esencialmente en) un aceite que comprende (o consiste esencialmente en) un glicérido.

#### *Vehículos que comprenden un aceite que contiene un glicérido*

20 Tales vehículos pueden comprender (o consisten esencialmente en) un aceite que comprende un monoglicérido, un diglicérido y/o (y preferiblemente) un triglicérido. Los aceites preferidos incluyen monooleatos de glicerol (Ph Eur), aceite de palmiste fraccionado (Ph Eur), aceite de semilla de algodón hidrogenado (Ph Eur), triglicéridos de Omega-3 de origen marino (Ph Eur), aceite de pescado, rico en ácidos Omega-3 (Ph Eur); aceite de hígado de bacalao (Ph Eur).

25 Los aceites preferidos que comprenden (o consisten esencialmente en) un triglicérido incluyen aceite de maíz refinado (Ph Eur), aceite de ricino virgen (Ph Eur), aceite de oliva refinado (Ph Eur), aceite de colza refinado (Ph Eur), aceites grasos vegetales (Ph Eur) y, en particular, triglicéridos de cadena media (Ph Eur).

30 Los triglicéridos de longitud de cadena media se definen en la monografía de la Farmacopea Europea 0868, como: Una mezcla de triglicéridos de ácidos grasos saturados, principalmente de ácido caprílico (ácido octanoico,  $C_8H_{16}O_2$ ) y de ácido cáprico (ácido decanoico,  $C_{10}H_{20}O_2$ ). Los triglicéridos de cadena media se obtienen a partir del aceite extraído de la fracción dura y seca del endospermo de *Cocos nucifera* L. o del endospermo seco de *Elaeis guineensis* Jacq. Cuando los triglicéridos de cadena media se preparan a partir del endospermo de *Cocos nucifera* L., se puede usar la denominación de Aceite de coco fraccionado. Los triglicéridos de longitud de cadena media tienen un mínimo de 95,0 por ciento de ácidos grasos saturados con 8 y 10 átomos de carbono. Otras propiedades químicas y físicas se describen en la monografía de la Farmacopea Europea 0868 y documentos equivalentes.

35 En realizaciones preferidas, el aceite comprende un Miglyol, preferiblemente Miglyol 810, Miglyol 812, Miglyol 818, Miglyol 829 o Miglyol 840.

#### *Otros componentes opcionales*

45 En realizaciones preferidas de cualquiera de dichas composiciones, la composición comprende además un conservante (es decir, cualquier agente que destruye o inhibe el crecimiento de un microorganismo), tal como etanol o cloruro de benzalconio. El sorbato de potasio es adecuado cuando el inhibidor de la PDE5 es vardenafilo, pero el conservante preferiblemente no comprende sorbato de potasio o parahidroxibenzoato de metilo (o una sal de sodio del mismo) si el inhibidor de la PDE5 es mesilato de sildenafilo. En realizaciones preferidas, la composición comprende alternativa o adicionalmente un antioxidante. Preferiblemente, dicho conservante y/o dicho antioxidante está presente a una concentración efectiva, preferiblemente a una concentración de al menos 0,1 % p/p o v/v, preferiblemente al menos 0,5 %, y preferiblemente a una concentración dentro de los límites de seguridad publicados.

50 En realizaciones preferidas de cualquiera de dichas composiciones, la composición comprende además saborizante y/o edulcorante.

55 En un aspecto de la invención, en el que el vehículo de la composición comprende una solución acuosa, la composición comprende un agente aromatizante que comprende (o consiste esencialmente en) un agente aromatizante soluble en agua y/o un agente aromatizante lipófilo que se solubiliza por medio de un disolvente a base de aceite miscible con agua. Dicha composición podría comprender alternativamente o adicionalmente un edulcorante soluble en agua. En realizaciones preferidas, el agente aromatizante lipófilo comprende (o consiste esencialmente en) mentol, aceite de menta, aceite de limón o aceite de anís - se ha descubierto sorprendentemente que estos aromatizantes particulares pueden ser solubilizados en una solución acuosa cuando se usa un disolvente a base de aceite miscible con agua. El agente aromatizante está presente preferiblemente a una concentración de al

menos 0,1 % p/p, preferiblemente al menos 0,5 % y opcionalmente hasta 2 %. El disolvente a base de aceite miscible con agua está presente preferiblemente a una concentración de al menos 1 % p/p, preferiblemente al menos 5 % y opcionalmente hasta 10 % o hasta 25 %. Un disolvente a base de aceite miscible con agua particularmente eficaz comprende (o consiste esencialmente en) ricinoleato de macroglicerol (Ph Eur).  
5 Preferiblemente, dicho disolvente no se usa por encima de 17 % p/p. el ricinoleato de macroglicerol se define en la Monografía 1082 de la Farmacopea Europea, como:

Contiene principalmente ricinoleil glicerol etoxilado con 30 a 50 moléculas de óxido de etileno (valor nominal), con pequeñas cantidades de ricinoleato de macrogol y de los correspondientes glicoles libres. Es el resultado de la reacción del aceite de ricino con óxido de etileno.

10 El edulcorante soluble en agua preferiblemente comprende (o consiste esencialmente en) sucralosa, y está presente preferiblemente a una concentración de al menos 0,05 % p/p, preferiblemente al menos 0,1 %. Cuando el inhibidor de la PDE5 es el mesilato de sildenafil, el edulcorante soluble en agua preferiblemente no comprende glicerol, sacarina o sacarina sódica.

15 Se consiguió una mejora del sabor particularmente buena usando una combinación de un agente aromatizante (preferiblemente un aroma de fruta o menta y/o un agente lipófilo [solubilizado mediante un disolvente a base de aceite miscible con agua]) y un edulcorante (preferiblemente soluble en agua, preferiblemente sucralosa).

20 En un aspecto alternativo de la invención, en el que el vehículo de la composición comprende un aceite que comprende un glicérido, la composición comprende un agente aromatizante lipófilo, tal como mentol, vainillina o un aceite esencial (por ejemplo, aceite de naranja, aceite de limón, aceite de clavo, aceite de menta, aceite de menta verde o aceite de anís), preferiblemente a una concentración de al menos 0,1 % v/v, preferiblemente al menos 0,5 %.

25 En una realización, la composición también puede comprender un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), tal como dapoxetina. Tales composiciones se usan preferiblemente para prevenir la eyaculación precoz. La composición puede comprender otro agente (que no es un ISRS) que previene o trata la eyaculación precoz.

### 30 *Componentes potencialmente excluidos*

Puede haber razones para excluir opcionalmente el etanol, por ejemplo, cuando la composición se va a utilizar en contextos culturales o religiosos en los que no se permite la ingesta de etanol. En algunas formas de realización preferidas, la composición está sustancialmente exenta de etanol, p.ej., comprende <1 % p/p o v/v de etanol, más  
35 preferiblemente menos de 0,5 % de etanol, y lo más preferiblemente menos de 0,1 % de etanol.

Además, es posible excluir los propelentes, ya que pueden ser irritantes para la mucosa. En realizaciones opcionales, por lo tanto, la composición de la invención está sustancialmente exenta de propelente, p.ej., comprende <1 % p/p o v/v de propelente, más preferiblemente menos de 0,5 % de propelente, y lo más preferiblemente menos  
40 de 0,1 % de propelente.

### *Dispositivos de administración*

45 Preferiblemente, las composiciones de la presente invención están comprendidas dentro de un contenedor que comprende un dispositivo de administración; el dispositivo puede dispensar la composición como una descarga múltiple o, preferiblemente, como una única descarga (con el fin de minimizar el riesgo de un efecto secundario grave, es decir, existe un riesgo de sobredosis si se inhalan demasiadas descargas de una unidad de dosis múltiple). Preferiblemente, el dispositivo no está presurizado.

50 Las composiciones de la presente invención pueden administrarse como un bolo líquido o, preferiblemente, como un aerosol. Preferiblemente, dicho aerosol comprende gotitas de líquido que tienen un diámetro medio de al menos aproximadamente 10 micrómetros, preferiblemente al menos 20 micrómetros, más preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 200 micrómetros, lo más preferiblemente de aproximadamente 20 a aproximadamente 100 micrómetros. Preferiblemente, las composiciones se administran en forma de gotitas de  
55 líquido que tienen una distribución de tamaños de aproximadamente 5 micrómetros a aproximadamente 500 micrómetros, preferiblemente de aproximadamente 10 micrómetros a aproximadamente 200 micrómetros, más preferiblemente de aproximadamente 20 micrómetros a aproximadamente 100 micrómetros. La elección de estos tamaños de gotitas (más grandes) significa que las gotitas tienen un mayor peso y esto es preferible en la invención porque un peso mayor aumenta las posibilidades de que la gota, y por lo tanto el inhibidor de la PDE5, penetre  
60 rápidamente sobre la mucosa, reduciendo así la posibilidad de que las gotitas quedan atrapadas en la respiración y sean expulsadas de la boca o llevadas a los pulmones.

Es particularmente preferido que cada dosis individual o sucesiva tenga un volumen de menos de 1000 microlitros. El uso de pequeños volúmenes de dosis reduce la probabilidad de que el paciente trague o escupa la composición.  
65 La probabilidad se reduce aún más mediante el uso de volúmenes más pequeños (especialmente en el contexto pediátrico) y así en otras realizaciones preferidas, cada dosis tiene un volumen de menos de 600 microlitros; menos

de 500 microlitros; menos de 400 microlitros; menos de 300 microlitros; menos de 200 microlitros; o incluso menos de 100 microlitros. Los volúmenes más pequeños son especialmente preferidos para su uso pediátrico.

5 Preferiblemente, el dispositivo de administración de acuerdo con estos aspectos comprende un dispositivo de aerosol, preferiblemente un dispositivo de aerosol no presurizado, y especialmente un dispositivo de aerosol de bomba. El uso de un dispositivo de aerosol de bomba aumenta el área de la mucosa a la que se aplica la composición, aumentando de ese modo la absorción y minimizando la probabilidad de que el medicamento sea ingerido.

10 *Resultados*

15 La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un inhibidor de la PDE5 (tal como cualquiera de las composiciones de la presente invención) para su uso en la inhibición de la actividad de la PDE5 *in vivo*, donde en dicho uso dicha composición se administra por vía transmucosa (tal como vía nasal, bucal o sublingual, preferiblemente por vía sublingual). Al inhibir la actividad de la PDE5, los inhibidores de la PDE5 intervienen en el tratamiento de una enfermedad o afección sensible a un inhibidor de la PDE5, tal como la disfunción eréctil, la hipertensión arterial pulmonar o cualquier afección mencionada en la presente memoria; y la invención proporciona así dicha composición para cualquiera de estos efectos específicos.

20 La invención también proporciona un método para tratar un sujeto humano o animal (preferiblemente mamífero) que necesita un inhibidor de la PDE5, que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende un inhibidor de la PDE5 (tal como una composición de la presente invención), por lo que la administración se realiza por vía transmucosa (por ejemplo, por vía nasal, bucal o sublingual, preferiblemente por vía sublingual). La invención también proporciona dicho método para el tratamiento  
25 de una enfermedad o afección sensible a un inhibidor de la PDE5, tales como la disfunción eréctil, la hipertensión arterial pulmonar o cualquier afección mencionada en la presente memoria.

*Farmacocinética ventajosa*

30 La farmacocinética ventajosa descubierta por los inventores significa que la administración de acuerdo con la invención es particularmente adecuada para ciertos grupos de pacientes. Por tanto, en realizaciones preferidas, la invención se refiere al tratamiento de pacientes para los que es importante evitar la variabilidad en la dosificación y/o que son susceptibles a ciertas afecciones o efectos secundarios.

35 La invención se refiere a la prevención o al tratamiento de la disfunción sexual masculina o femenina, la hipertensión pulmonar, una afección vascular o cardíaca o neurodegenerativa, una lesión física, esclerosis múltiple o retraso del crecimiento intrauterino. En particular, la invención se refiere a la prevención o tratamiento de la disfunción eréctil, eyaculación precoz, lesión por isquemia/reperfusión, infarto de miocardio, disfunción endotelial vascular, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía, síndrome de Raynaud, enfermedad cerebrovascular, Alzheimer,  
40 disfunción sexual inducida por fármacos (preferiblemente disfunción sexual inducida por antidepresivos), lesión del testículo después de torsión/detorsión o disfunción sexual femenina.

45 Las personas preferidas para ser tratadas incluyen aquellas que no pueden, o no están dispuestas a, tragar comprimidos. El individuo puede tener una afección gastrointestinal, por ejemplo, disfagia (dificultad para tragar) o puede sufrir náuseas y/o acidez cuando se le administran comprimidos. El paciente puede tener una obstrucción gastrointestinal, como en la parte superior del tracto gastrointestinal. El paciente puede ser un niño (10 años o menos, como 5 años de edad o menos, o 3 años de edad o menos), y así ser menos capaz de tomar un comprimido. El paciente puede preferir un aerosol sublingual o puede tener una consciencia reducida o estar inconsciente.

50 En otra realización, el individuo no está en el hospital y/o no está bajo el cuidado de un médico. El individuo puede así autoadministrarse la composición. La farmacocinética ventajosa significa que la invención es particularmente adecuada para tratar disfunciones sexuales, tales como la disfunción eréctil, donde la administración puede realizarse poco antes de la actividad sexual. En una realización, la administración es inferior a 2 horas, preferiblemente inferior a 1 hora antes de la actividad sexual.

55 Para realizaciones relacionadas con el tratamiento de la disfunción eréctil, el tratamiento es preferiblemente de un individuo incapaz de lograr o mantener una erección peneana suficiente para un rendimiento sexual satisfactorio. En tales realizaciones, el individuo tiene preferiblemente al menos 50 años, tal como al menos 60 o al menos 70 años.

60 En una realización, el individuo está bajo tratamiento con un inhibidor de la PDE5 a largo plazo, por ejemplo, ha recibido al menos una administración de un inhibidor de la PDE5 cada 15 o 30 días durante más de 200, 300 o 500 días.

65 En una realización, el individuo recibe 2, 3, 4, 5 o 6 a 10 administraciones de acuerdo con la invención, y todas estas administraciones tienen una dosificación efectiva que difiere de la primera administración en menos del 15 % de la dosificación efectiva de la primera administración.

En una realización preferida, el  $T_{max}$  (tiempo hasta la concentración máxima en plasma) es inferior a 2 horas desde la administración, preferiblemente inferior a 1 hora o inferior a 0,5 horas. En una realización, el tiempo hasta una concentración efectiva en la sangre es menos de 2 horas desde la administración, preferiblemente menos de 1 hora o menos de 0,5 horas.

5

### Ejemplos

Ejemplo 1: Resumen de la formulación de sildenafilo

10 Ni el sildenafilo (base) ni el citrato de sildenafilo resultaron ser solubles en Miglyol 810 (triglicéridos de cadena media Ph Eur) o agua en una concentración útil y la adición de etanol no mejoró la solubilidad. Sin embargo, se observó que una sal de mesilato de sildenafilo es soluble en formulaciones acuosas, hasta 100 mg/ml.

Se preparó un lote GMP (11-089) con mesilato de sildenafilo proporcionado a 75 mg/ml (base de 62,5 mg/ml):

15

Sildenafilo 6,25 mg (base) por pulsación de 0,1 ml (tamaño del lote 2000 ml)

Material	Peso (g)
Mesilato de sildenafilo	150,0
Etanol, anhidro Ph Eur	400,0
Agua purificada Ph Eur	Hasta vol.

20 La solubilidad y la estabilidad fueron aceptables después de al menos 2 meses (5 °C y 25 °C). En una continuación de estos experimentos, se encontró que la solubilidad y la estabilidad eran aceptables después de al menos 6 meses a 5 °C, 25 °, 30 °C y 40 °C en condiciones de humedad relativa de la ICH. Este lote se probó en la clínica (ver la sección posterior).

25 Se determinó que el mesilato de sildenafilo era soluble hasta 100 mg/ml en agua y que esto no se alteraba con el uso de etanol al 20 % p/p (aunque el etanol también puede actuar como conservante). El uso de codisolventes alternativos (20 % p/p) redujo la solubilidad, a 80 mg/ml (propilenglicol) o 60 mg/ml (Transcutol HP [dietilenglicol monoetiléter Ph Eur] o glicerol). La inclusión de cafeína y dihidrógenofosfato de sodio no pareció mejorar significativamente la solubilidad del mesilato de sildenafilo. En ausencia de etanol, se podría utilizar un conservante alternativo, aunque los metilparabenos y el sorbato de potasio precipitaron de la solución.

30

Las soluciones de mesilato de sildenafilo tienen un sabor medianamente desagradable; este fue suficientemente enmascarado con sabor a fresa al 0,1 % y sucralosa al 0,05 %, aunque se observó que tanto la sacarina como la sacarina sódica son probablemente inadecuadas como edulcorantes.

35 Ejemplo 2: Resumen de la formulación de vardenafilo

Se observó que el vardenafilo (clorhidrato trihidratado) era insoluble en Miglyol 810 (con o sin etanol) pero era fácilmente soluble en agua, hasta al menos 50 mg/ml. Se determinó que el sorbato de potasio (0,2 %) era adecuado como conservante. Los edulcorantes adecuados fueron sucralosa (0,05 %) y los aromatizantes adecuados fueron sabor de fresa 501094 (0,5 %) y sabor de zumo de naranja 506304 (0,5 %).

40

Ejemplo 3 - Trabajo adicional de formulación para mejorar el sabor

45 Se obtuvieron mejoras particularmente buenas en el sabor usando sabores lipófilos, una vez que se identificaron las condiciones en las que los ejemplos seleccionados se podrían disolver dentro del vehículo acuoso. Se identificó Cremophor EL (ricinoleato de macrogol glicerol Ph Eur) como un componente que podía mantener en solución el mentol, el aceite de menta, el anís y el aceite de limón. Estos sabores se mezclaron primero al 10 % p/p con Cremophor EL, y la combinación resultante se mezcló luego con agua (10 % p/p en agua purificada). Por el contrario, la vainillina, el aceite de naranja y el aceite de clavo de olor (después de la combinación con Cremophor EL) no permanecieron miscibles cuando se mezclaron con agua. Hay que tener en cuenta que la vainillina también se degrada en Cremophor EL, lo que lo hace inutilizable. Hay que tener en cuenta que Cremophor EL no se mezclaba bien con agua por encima de ~17 % y, por lo tanto, no debe usarse por encima de esta concentración. La acción de Cremophor EL aquí es la de un disolvente a base de aceite miscible con agua. Sildenafilo y vardenafilo permanecieron en solución a una concentración de al menos 60 mg/ml y 30 mg/ml, respectivamente, en presencia de Cremophor EL al 10 %.

55

Ejemplo 4: Resumen de la formulación de tadalafilo

Se determinó que tadalafilo (base) era insoluble en agua, Miglyol 810 y otros diversos posibles disolventes, p.ej., PEG (incluso usando etanol como codisolvente).

60



Ejemplo 5 - Estudios farmacocinéticos

Se llevó a cabo un ensayo transversal, aleatorizado, abierto, de un solo centro, de fase 1, confidencial, para evaluar la tasa y el grado de absorción de una formulación sublingual de mesilato de sildenafil en sujetos varones sanos.

*Objetivos*

Los objetivos principales de este estudio fueron:

- evaluar la absorción sublingual de la medicación del estudio
- establecer la proporcionalidad de la dosis entre las diferentes dosis administradas

Los objetivos secundarios de este estudio fueron:

- establecer la seguridad, tolerabilidad, tolerancia local y aceptación del gusto de la medicación del estudio

*Metodología/diseño del estudio*

Se solicitó a los sujetos que ofreciesen su consentimiento informado por escrito antes de realizarse los procedimientos relacionados con el estudio. Los sujetos fueron evaluados para su elegibilidad dentro de los 28 días de la admisión al primer estudio en el día -1. Se requirió que los sujetos elegibles participaran en dos períodos de tratamiento del estudio, cada uno en un nivel de dosis diferente con un período de lavado de al menos 24 horas entre los períodos de estudio. Para cada período de tratamiento, los sujetos ingresaron en la unidad de investigación clínica (CRU) la noche antes de la administración. Los sujetos recibieron sus tratamientos de forma aleatoria. Los sujetos se controlaron estrechamente en la clínica durante al menos 8 horas después de la administración. Después del último período de tratamiento, los sujetos regresaron para una visita de seguimiento posterior al estudio.

*Número de sujetos*

Un total de 8 sujetos varones sanos se inscribieron en el estudio.

*Número de sujetos analizados*

Los 8 sujetos ingresaron y completaron el estudio y se incluyeron en las poblaciones de seguridad y farmacocinética.

*Diagnóstico y principales criterios para la inclusión*

Los sujetos varones sanos de entre 18 y 55 años de cualquier origen étnico, con un índice de masa corporal (IMC) dentro del rango de 18 a 25, y un peso mínimo de al menos 55 kg fueron elegibles para el ensayo. Los sujetos tenían que estar en buen estado de salud según lo determinado por un historial médico, examen médico, electrocardiograma, pruebas de laboratorio y serología. Los sujetos tenían que estar dispuestos a completar todas las evaluaciones requeridas. Antes de cualquier procedimiento del estudio, los sujetos debían comprender y firmar el formulario de consentimiento informado (ICF).

*Producto de prueba, dosis y modo de administración, Número(s) de lote*

Mesilato de sildenafil aerosol sublingual 6,25 mg (base) por cada pulsación de 100 µl, dosificado a 25 mg o 50 mg; número de lote 11-089.

*Duración del tratamiento*

La duración del estudio fue de aproximadamente 6 semanas para cada sujeto, incluida la selección y el período de seguimiento. Los sujetos tuvieron 2 períodos de tratamiento hospitalario con un período de lavado de al menos 24 horas entre tratamientos.

*Criterios para la evaluación*

*Variabes farmacocinéticas*

Se tomaron muestras de sangre para el análisis farmacocinético (FC) en los siguientes momentos: predosis (en los 60 minutos), y 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6 y 8 horas después de la administración.

Los siguientes parámetros farmacocinéticos se calcularon mediante métodos estándar no compartimentados para el análisis tradicional en dos etapas usando WinNonlin Ver 5.0.1: AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-∞</sub>, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>, λ<sub>z</sub>, t<sub>1/2</sub>, CL/F y V/F. Para el análisis estadístico se usó el programa SPSS Ver 17.0.

Variables de seguridad

La seguridad se evaluó mediante el control de los acontecimientos adversos (AE), la evaluación de cualquier cambio médicamente significativo, basado en los hallazgos del examen físico, las constantes vitales y las evaluaciones de electrocardiogramas (ECG), las pruebas de laboratorio clínico, la tolerancia local y la aceptación del gusto.

Métodos estadísticos

Todos los análisis estadísticos fueron apropiados para la naturaleza y distribución de los datos recopilados. Estos se detallan en el plan de análisis farmacocinético (PAP).

Farmacocinética

Las muestras farmacocinéticas de todos los períodos de tratamiento se analizaron solo para las concentraciones de los principios activos. El análisis estadístico se basó en los datos de todos los períodos de tratamiento para todas las materias estudiadas. Se generaron perfiles de sujetos individuales y perfiles medios de la concentración plasmática para cada principio activo por tratamiento.

Los parámetros FC  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$ ,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $\lambda_z$ ,  $t_{1/2}$ , CL/F y V/F se enumeraron por tratamiento para cada sujeto y, cuando era apropiado, se realizaron comparaciones estadísticas adecuadas. Se presentaron resúmenes descriptivos que incluyen n, media aritmética, DE, CV (%), media geométrica, IC del 95 % para la media aritmética, mediana, mínimo y máximo para cada nivel de dosis.  $T_{max}$  se resumió utilizando valores n, mediana, mínimo y máximo.

Análisis de seguridad

Los datos de seguridad se resumieron por métodos descriptivos; variables continuas por estadísticos resumen y datos categóricos por frecuencias absolutas y relativas.

Resumen de resultados farmacocinéticos y conclusiones

La Figura 1 muestra el perfil de absorción resultante (un gráfico de la concentración plasmática media frente al tiempo, con desviación estándar) después de la administración sublingual de sildenafil a dosis de 25 mg (círculos negros) y dosis de 50 mg (cuadrados vacíos), excluyendo la muestra periférica.

Resumen de los parámetros farmacocinéticos para sildenafil sublingual aerosol por nivel de dosis

Parámetro farmacocinético	Estadístico resumen	Sildenafil		
		Nivel de dosis 1 (25 mg) (muestra atípica excluida)	Nivel de dosis 1 (25 mg) (todas las muestras)	Nivel de dosis 2 (50 mg)
$AUC_{0-8}$ (ng.h/ml)	Media	319,47	349,51	714,14
	CV%	29	39	30
$AUC_{0-\infty}$ (ng.h/ml)	Media	343,69	373,73	761,89
	CV%	29	37	30
$C_{max}$ (ng/ml)	Media	109,09	176,25	250,30
	CV%	31	120	40
$t_{1/2}$ (horas)	Media	1,85	1,85	1,69
	CV%	24	24	19
$t_{max}$ (horas)	Mediana	0,94	1,00	1,31
	Rango	0,50 - 1,50	27	0,5 - 3,0
Vz/F (l)	Media	226,51	217,93	184,20
	CV%	70	75	53
CL/F (l/hora)	Media	82,06	78,80	79,30
	CV%	47	52	68

## Resumen del análisis estadístico de la biodisponibilidad y proporcionalidad de la dosis

Parámetro farmacocinético	Estadístico resumen	Sildenafil (todas las muestras)	Sildenafil (muestra atípica excluida)
Log <sub>10</sub> AUC <sub>0-8</sub>	Relación de medias	2,065	2,203
	IC 90 %	1,660-2,560	1,895 - 2,562
Log <sub>10</sub> C <sub>max</sub>	Relación de medias	1,841	2,218
	IC 90 %	1,237-2,740	1,873 - 2,626
T <sub>max</sub> <sup>a</sup>	Z	-0,11	-0,41
	Valor P	0,91	0,68
T <sub>1/2</sub>	T	0,94	N/A
	Valor p	0,38	

Discusión

5 El sildenafil se absorbe rápida y ampliamente después de la administración sublingual. No hubo diferencias significativas entre T<sub>max</sub> para ninguno de los tratamientos, siendo 0,94 h y 1,31 h después de 25 mg y 50 mg de sildenafil por vía sublingual, respectivamente. Para las formulaciones de 25 mg y 50 mg, respectivamente, el 85 % y el 78 % de la concentración máxima se alcanzó dentro de los primeros 30 minutos después de la administración; esto significa que se obtuvieron concentraciones clínicamente útiles de sildenafil en la sangre 30 minutos después de la administración, lo que se compara muy favorablemente con el retraso de ~ 1 h observado con la administración oral. Para el tratamiento de 25 mg, un sujeto tenía una concentración plasmática anómala en el punto temporal de 1 h que era más de 6 veces la C<sub>max</sub>. Excluyendo el punto de tiempo atípico, la relación de las medias para el AUC fue de 2,203 (IC del 90 %: 1,895-2,562), lo que indica que la dosis de 50 mg fue ligeramente mayor que la dosis proporcional. Del mismo modo, la relación de las medias para C<sub>max</sub> fue 2,218 (IC del 90 %: 1,873-2,626), también indicativo de que la dosis de 50 mg es ligeramente mayor que la proporcional a la dosis. En cuanto a los valores descritos de t<sub>1/2</sub>, que fueron similares para ambos tratamientos, de la figura anterior se desprende que la fase de eliminación terminal no se había caracterizado adecuadamente. Para la mayoría de los parámetros FC, la variabilidad interindividual expresada por CV % fue razonablemente baja, siendo ≤ 30 % en la mayoría de los casos (con la muestra periférica excluida).

En general, se observó que ambas dosis de sildenafil sublingual aerosol son seguras y bien toleradas. Un sujeto refirió acontecimientos adversos relacionados con la tolerabilidad local, pero estos fueron leves y se resolvieron espontáneamente sin ninguna intervención al final del estudio. Otro sujeto refirió irritación de garganta que pudo haber estado relacionada con la medicación del estudio. Ningún otro sujeto experimentó acontecimientos locales (aparte del gusto). Hubo muy pocas notificaciones de AA en general (8 relacionados y 1 no relacionado) y todos fueron de intensidad leve y se resolvieron espontáneamente sin ninguna intervención. No hubo cambios clínicamente significativos en las constantes vitales, los parámetros de ECG, los exámenes físicos o las pruebas de laboratorio. La aceptación del sabor fue generalmente buena, aunque se refirió un sabor muy desagradable después de recibir una sola administración de 25 mg y 50 mg en aerosol sublingual de sildenafil en los primeros momentos temporales, pero en los momentos posteriores, ninguno de los sujetos se refirió al sabor. Se puede concluir que tanto el aerosol sublingual de sildenafil de 25 mg como el aerosol sublingual de 50 mg fueron seguros y bien tolerados en sujetos varones sanos.

35 *Prueba de estabilidad*

Las muestras de aerosol se almacenaron durante los tiempos requeridos en las condiciones ICH que se muestran en la tabla a continuación. El sildenafil y cualquier producto de degradación se analizaron usando un método de HPLC indicador de la estabilidad. Los resultados muestran una muy buena estabilidad en las condiciones ensayadas (5 a 40 °C) después de 6 meses de almacenamiento. Esto indicaría que la formulación tendría una vida útil larga adecuada una vez confirmada por estudios de estabilidad realizados durante un período de tiempo más largo.

## Datos de estabilidad del lote piloto de sildenafil

		Contenido (mg/ml)	Degradación (%)
Inicial		74,5	Sin picos > 0,1
5 °C	2 semanas	74,2	Sin picos > 0,1
	4 semanas	75,9	Sin picos > 0,1

ES 2 684 491 T3

		Contenido (mg/ml)	Degradación (%)
	6 semanas	75,2	Sin picos > 0,1
	12 semanas	75,1	Sin picos > 0,1
	24 semanas	77,6	Sin picos > 0,1
25 °C/60 % HR	2 semanas	75,4	Sin picos > 0,1
	6 semanas	75,1	Sin picos > 0,1
	12 semanas	75,7	Sin picos > 0,1
	24 semanas	77,0	Sin picos > 0,1
30 °C/65 % HR	12 semanas	76,4	Sin picos > 0,1
	24 semanas	74,9	Sin picos > 0,1
40 °C/75 % HR	12 semanas	75,9	Sin picos > 0,1
	24 semanas	75,3	Sin picos > 0,1

Datos de estabilidad del lote de sildenafil GMP (11-089)

		Contenido (mg/ml)	Degradación (%)
Inicial		78,6	Sin picos > 0,1
5 °C	2 semanas	74,7	Sin picos > 0,1
	4 semanas	76,9	Sin picos > 0,1
	12 semanas	77,0	Sin picos > 0,1
	24 semanas	76,5	Sin picos > 0,1
25 °C/60 % HR	2 semanas	74,9	Sin picos > 0,1
	4 semanas	77,0	Sin picos > 0,1
	12 semanas	76,6	Sin picos > 0,1
	24 semanas	77,2	Sin picos > 0,1
30 °C/65 % HR	12 semanas	76,5	Sin picos > 0,1
	24 semanas	76,3	Sin picos > 0,1
40 °C/75 % HR	12 semanas	76,9	Sin picos > 0,1
	24 semanas	77,9	Sin picos > 0,1

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Una composición farmacéutica para su uso en un método para prevenir o tratar una disfunción sexual, hipertensión pulmonar, una afección vascular o cardíaca o neurodegenerativa, una lesión física, esclerosis múltiple o retraso del crecimiento intrauterino en un individuo, en la que la composición se administra por vía sublingual como un aerosol, y en la que dicha composición comprende mesilato de sildenafilo y un vehículo que comprende una solución acuosa, en la que dicho mesilato de sildenafilo está solubilizado en dicho vehículo.
- 10 2. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un conservante y/o un antioxidante.
3. Una composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en la que la composición no comprende propilenglicol.
- 15 4. Una composición para su uso de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, que comprende además un agente aromatizante y/o un edulcorante.
5. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 4 en la que:
- 20 (a) dicho agente aromatizante comprende:
- (i) un agente aromatizante soluble en agua; y/o
- (ii) un agente aromatizante lipófilo que se solubiliza por medio de un disolvente a base de aceite miscible con agua; y/o
- 25 (b) dicho edulcorante es soluble en agua.
6. Una composición para su uso de acuerdo con la reivindicación 5 en la que:
- 30 (a) dicho agente aromatizante lipófilo comprende mentol, aceite de menta, aceite de limón o aceite de anís;
- (b) dicho disolvente a base de aceite miscible con agua comprende ricinoleato de macroglicol (Ph Eur); y/o
- (c) dicho edulcorante comprende sucralosa.
- 35 7. Una composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la que el individuo:
- no puede, o no está dispuesto a, ingerir comprimidos, o
- 40 - tiene una afección gastrointestinal o una obstrucción gastrointestinal, o
- está en un estado de consciencia reducido, o
- tiene 10 años o menos, como 5 años o menos, o 3 años o menos.
8. Una composición para su uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que:
- 45 - se dan administraciones múltiples y existe un bajo nivel de variabilidad en la absorción de la composición por parte del individuo para las diferentes administraciones, o
- el  $T_{max}$  es menos de 2 horas, preferiblemente menos de 1 hora o menos de 0,5 horas, o
- el período de tiempo entre la preparación de la composición y la administración al individuo es de al menos 6 meses, o
- 50 - la composición se administra para la prevención o el tratamiento de la disfunción eréctil, eyaculación precoz, lesión por isquemia/reperfusión, infarto de miocardio, disfunción endotelial vascular, hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca, miocardiopatía, síndrome de Raynaud, enfermedad cerebrovascular, Alzheimer, disfunción sexual inducida por fármacos (preferiblemente disfunción sexual inducida por antidepresivos), lesión testicular después de torsión/detorsión o disfunción sexual femenina.
- 55

Figura 1

