

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 692 663**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.12.2011 PCT/CN2011/084647**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.07.2013 WO13097074**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.12.2011 E 11878502 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 2797599**

54 Título: **Método y composición farmacéutica mejorada para mejorar la entrega transdérmica del inhibidor PDE-5**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
04.12.2018

73 Titular/es:

**TRITECH BIOPHARMACEUTICALS CO. LTD.
(100.0%)
No. 45 Minsheng Rd. Tamsui Dist.
New Taipei 251, TW**

72 Inventor/es:

**LIU, YEE-CHIEN y
WU, PEI-LING**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 692 663 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

Método y composición farmacéutica mejorada para mejorar la entrega transdérmica del inhibidor PDE-5

5 Antecedentes de la invención

1. Campo de la invención.

10 La presente descripción se refiere al campo de la administración de fármacos, y más particularmente a la utilización de un potenciador que mejorar la impregnación de un agente farmacológicamente activo a través de la piel humana o animal.

2. Descripción de la técnica.

15 La fosfodiesterasa (PDE) es una enzima que se encuentra en varios tejidos. El interés en PDEs como objetivo molecular para la acción de los medicamentos ha crecido con el desarrollo de inhibidores de la PDE selectivos para las isozimas que ofrecen una potente inhibición de isozimas sin los efectos secundarios atribuidos a los inhibidores no selectivos. Sildenafil, vardenafil y tadalafil son inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 específica de cGMP (PDE-5).

20 Los inhibidores de la PDE-5 se usan para tratar la hipertensión pulmonar primaria (HPP), que es una enfermedad en la que los vasos de sangre en los pulmones se vuelven anormalmente estrechos; y para la disfunción eréctil. Ahora hay tres formulaciones orales que contienen los inhibidores de la PDE-5 para el tratamiento de la disfunción eréctil (DE), que son Viagra (que contiene sildenafil) de Pfizer, Levitra (que contiene vardenafil) por Bayer Pharmaceutical y Glaxo-Smith-Kline-Beecham/Schering Plough, y Cialis (que contiene tadalafil) por Lilly-ICOS.

25 A pesar de que la administración oral es una forma conveniente y no invasiva de administración de un compuesto farmacológicamente activo también tiene sus propias desventajas. Por ejemplo, es de acción lenta, ya que el medicamento tendría que pasar por el aparato digestivo del sistema del receptor antes de que pueda alcanzar el sitio deseado, como el pene para el tratamiento de la DE. Además es probable que cause una serie de efectos secundarios, ya que el medicamento se distribuirá sistemáticamente en lugar de ejercer su función localmente.

30 La administración transdérmica es una solución factible a las desventajas identificadas anteriormente de la formulación oral de los inhibidores de la PDE-5. Se sabe que varias sustancias mejoran la capacidad de los fármacos y agentes para difundirse a través de la piel y otros tejidos. La aproximación más popular ha sido el empleo de agentes de superficie activa. Sin embargo, muchos agentes de superficie activa de mejorarla permeabilidad al dañar realmente el tejido barrera. Sólo se consigue la leve a moderada mejora de la penetración con los agentes de superficie activos de la técnica anterior. Otro enfoque es utilizar ciertos disolventes orgánicos, tales como dimetilsulfóxido (DMSO), dimetilformamida (DMF) o N, N-dimetilacetamida, para mejorar la penetración de sustancias activas a través del estrato córneo. Una desventaja de usar estos solventes es que son sistémicamente distribuidos en un corto período de tiempo y causan efectos secundarios indeseables.

35 Por lo tanto, sería deseable proporcionar una formulación transdérmica mejorada que supere deficiencia nombrada arriba. En consecuencia, esta invención identifica varios compuestos que pueden mejorar el suministro transdérmico de los inhibidores de PDE-5 inhibidores, y que por lo tanto, son útiles para el desarrollo de un medicamento mejorado para tratar afecciones o enfermedades mediadas por la PDE-5.

40 El documento WO 2007/023396 A2 describe un kit terapéutico para proporcionar una dosificación segura y eficaz de un agente vasoactivo incluyendo una composición de emulsión espumable para la administración transdérmica o a la mucosa que comprende un agente vasoactivo, tal como un inhibidor de PDE-5, al menos un portador orgánico, un agente tensoactivo, al menos un aditivo polimérico, agua y un propulsor de gas. El agente vasoactivo puede ser sildenafil o vardenafil y las betaínas pueden usarse como agentes tensoactivos.

55 Resumen

La presente descripción se basa en el hallazgo de que cierto(s) agente(s) es eficaz como un potenciador para promover el suministro transdérmico de un inhibidor de la PDE-5, por lo tanto, es útil como agente o adyuvante para desarrollar un medicamento tópico. para el tratamiento de afecciones o enfermedades mediadas por la PDE-5, como la disfunción eréctil o la hipertensión pulmonar primaria.

60 En consecuencia, por lo tanto, es un objeto de la presente descripción proporcionar una composición farmacéutica transdérmica mejorada con una tasa de absorción transdérmica mejorada de un inhibidor de PDE-5. Según realizaciones de lapresente divulgación, se define una composición farmacéutica transdérmica mejorada de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende vardenafilo como inhibidor de PDE-5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un potenciador como se reivindica, y un excipiente farmacéutico.

65

El potenciador se selecciona del grupo que consiste en cocamidopropil betaína, lauroanfoacetato de sodio, cuaternio-60, isoestearamidopropil morfolina lactato, dipropilenglicol y una combinación de los mismos. En un ejemplo, el potenciador es cocamidopropil betaína. En otro ejemplo, el potenciador es una mezcla de cocamidopropil betaína y lauroanfetato de sodio. En otro ejemplo más, el potenciador es una mezcla de cocamidopropil betaína, sodio lauroanfoacetato, y cuaternio-60. En un ejemplo mejor, el potenciador es una mezcla de cocamidopropil betaína, lauroanfoacetato de sodio, cuaternio-60, lactato isostearamidopropilmorfolina y dipropilenglicol. En un ejemplo preferido, el inhibidor de la PDE-5 es vardenafilo, que no está en estado cristalino.

De acuerdo con realizaciones de la presente divulgación, la composición farmacéutica mejorada puede ser formulada en forma de solución, una pasta, una loción, una crema, un gel o un parche. En una realización, la composición farmacéutica mejorada es un gel. En otra realización, la composición farmacéutica mejorada es un parche para la piel. En otro aspecto, la composición es para uso en el tratamiento de la disfunción eréctil o hipertensión pulmonar primaria.

La composición farmacéutica mejorada de la presente descripción puede alcanzar los mismos beneficios terapéuticos al receptor del mismo a un nivel reducido de inhibidor de PDE-5.

Breve descripción de los dibujos

Estas y otras características, aspectos y ventajas de la presente invención se entenderán mejor con referencia a la siguiente descripción, las reivindicaciones adjuntas y los dibujos adjuntos, donde:
La Figura 1 ilustra los efectos de las formulaciones del Ejemplo 2.1 sobre la administración transdérmica *in vitro* de vardenafil de acuerdo con con una realización de la presente divulgación; y
La Figura 2 ilustra los efectos de las formulaciones del Ejemplo 2.1 y el parche para la piel del Ejemplo 2.2 sobre la forma transdérmica *in vivo* de vardenafilo de acuerdo con una realización de la presente divulgación.

Descripción

Estas y otras características, aspectos y ventajas de la presente invención se entenderán mejor con referencia a la siguiente descripción y a las reivindicaciones adjuntas.

La descripción detallada proporcionada a continuación en conexión con los dibujos adjuntos pretende ser una descripción de los presentes ejemplos y no pretende representar las únicas formas en que se puede construir el presente ejemplo utilizado. La descripción establece las funciones del ejemplo y la secuencia de pasos para construir y operar el ejemplo. Sin embargo, las funciones y secuencias iguales o equivalentes se pueden lograr con diferentes ejemplos.

Definiciones

Por conveniencia, ciertos términos empleados en la especificación, ejemplos y reivindicaciones adjuntas se recogen aquí. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos utilizados aquí tienen el mismo significado que comúnmente entendido por un experto en la técnica a la que pertenece esta invención.

A menos que se diga lo contrario en este documento, las terminologías científicas y técnicas empleadas en la presente divulgación deberán tener los significados que son comúnmente entendidos y utilizados por un experto en la técnica. A menos que se requiera lo contrario por contexto, se entenderá que los términos singulares incluirán formas plurales de los mismos y los términos plurales incluirán el singular. Específicamente, como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones, las formas singulares "un" y "una" incluyen la referencia plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Además, como se usa en el presente documento y en las reivindicaciones, los términos "al menos uno" y "uno" o más "tienen el mismo significado e incluyen uno, dos, tres o más.

A pesar de que los intervalos y parámetros numéricos que exponen el amplio alcance de la invención son aproximaciones, los valores numéricos establecidos en los ejemplos específicos se presentan con la mayor precisión posible. Algún valor numérico, sin embargo, contiene inherentemente ciertos errores que resultan necesariamente de la desviación estándar encontrada en las respectivas mediciones de prueba. Además, como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" generalmente significa dentro del 10%, 5%, 1%, o 0.5% de un valor o rango dado. Alternativamente, el término "aproximadamente" significa dentro de un error estándar aceptable de la media cuando sea considerado por un experto en la técnica. Como mínimo, cada parámetro numérico debe ser al menos interpretado a la luz del número de dígitos significativos reportados y mediante la aplicación de técnicas de redondeo ordinarias.

Tal como se utiliza aquí, el término "potenciador" se define como una sustancia que, cuando se añade a la composición farmacéutica, mejora la cinética de absorción, de ahí la biodisponibilidad de un agente farmacológicamente activo (es decir, el inhibidor de PDE- 5), mientras que tiene pocos o ninguno de los efectos terapéuticos directos cuando se administra por sí solo.

El término "administración transdérmica" tal como se utiliza aquí se refiere a la aplicación de un compuesto o fármaco a través de la piel y en el torrente sanguíneo.

5 "Entrega mejorada", "permeabilidad mejorada", "mejorada permeación", o "absorción mejorada" se usan indistintamente en el presente documento para representar un aumento en la permeabilidad de la piel a un agente farmacológicamente activo, por ejemplo, como para aumentar la velocidad a la que el medicamento (por ejemplo, el inhibidor de la PDE-5) penetra a través de la piel y entra en el torrente sanguíneo. Se puede observar la permeación mejorada efectuada a través del uso de la composición mejorada de la presente invención midiendo la velocidad de difusión de un fármaco a través de la piel animal o humana utilizando un aparato de difusión celular como se describe en los ejemplos de este documento.

10 Como se usa aquí, un componente "farmacéuticamente aceptable" es uno que es adecuado para uso con humanos y/o animales sin efectos secundarios adversos indebidos (como toxicidad, irritación y respuesta alérgica) en proporción con un razonable beneficio/riesgo razonable.

15 El término "una cantidad eficaz" como se usa aquí se refiere a una cantidad eficaz, a dosificaciones y durante periodos de tiempo necesarios, para lograr los resultados terapéuticamente deseados con respecto al tratamiento de enfermedades o afecciones mediadas por la PDE-5, como disfunción eréctil o hipertensión pulmonar primaria. Será apreciado que la cantidad terapéuticamente efectiva del inhibidor de la PDE-5 variará de sujeto a sujeto no solo para el inhibidor de la PDE-5 seleccionado, la vía de administración y la capacidad del inhibidor de la PDE-5 (solo o en combinación con uno o más inhibidores de la PDE-5 u otros fármacos) para provocar una respuesta deseada en el sujeto, pero también factores como el estado o la gravedad de la afección a aliviar, la edad, el peso del sujeto, el estado de ser del sujeto y la severidad de la afección que se está tratando, la medicación concurrente o las dietas especiales que el sujeto sigue, y otros factores que los expertos en la técnica reconocerán, y la dosis apropiada será finalmente a discreción del asistente médico. Los regímenes de dosificación pueden ajustarse para proporcionar una respuesta terapéutica mejorada. Una cantidad efectiva es también una en la que cualquier efecto tóxico o perjudicial del compuesto o composición sea superado por los efectos terapéuticos beneficiosos. Preferiblemente, el inhibidor de PDE-5 se administra en una dosis y durante un tiempo tal que la gravedad de los síntomas disminuyen.

20 25 30 El término "sujeto" se refiere a cualquier animal (por ejemplo, un mamífero), incluyendo, pero no se limitan a los seres humanos, primates no humanos, que se someterán al tratamiento de esta invención. Típicamente, se usa "paciente" y "sujeto" indistintamente aquí en referencia a un sujeto humano.

35 El término "excipiente" tal como se utiliza en este documento significa cualquier sustancia inerte (tal como un polvo o líquido) que forma una Vehículo / portador para el inhibidor y / o potenciador de PDE-5. El excipiente es generalmente seguro, no tóxico, y en un sentido amplio, También puede incluir cualquier sustancia conocida en la industria farmacéutica útil para preparar composiciones farmacéuticas. tales como, rellenos, diluyentes, aglutinantes, aglutinantes, agentes lubricantes, deslizantes, estabilizantes, colorantes, agentes humectantes, desintegrantes, becas, etc.

40 45 Las prácticas de esta invención se describen a continuación en detalle con respecto a un método y una composición farmacéutica que mejora los efectos de administración transdérmica y, por lo tanto, aumenta la biodisponibilidad de un inhibidor de la PDE-5 en un tema.

50 De acuerdo con realizaciones de la presente divulgación, la composición farmacéutica mejorada transdérmica como se reivindica comprende vardenafilo como un inhibidor de PDE-5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un fármaco excipiente farmacéuticamente aceptable, en el que la mejora comprende, un potenciador seleccionado del grupo que consiste en cocamidopropil betaína, lauroanfoacetato de sodio, cuaternio-60, lactato de isoestramidopropil morfolina, dipropilo eno glicol y una combinación de los mismos; en el que el inhibidor de PDE-5 y el potenciador están presentes en una relación como se reivindica en la composición farmacéutica transdérmica mejorada.

55 60 65 El potenciador adecuado para su uso en esta invención se selecciona del grupo que consiste en cocamidopropil betaína, lauroanfoacetato de sodio, cuaternio-60, isoestearamidopropil morfolina lactato, dipropilenglicol y una combinación del mismo. Cocamidopropil betaína o {[3- (Dodecanoilamino) propil] (dimetil) amonio} acetato es un agente sintético. Factor derivado del aceite de coco y dimetilaminopropilamina. Lauroanfetato de sodio o 2- [1- (2-hidroxi- Etíl) -2-undecil-4,5-dihidroimidazol-1-ilo-1-il] acetato es un anfoacetato de uso general en cremas hidratantes. Quater- Nium-60 es un cuaternario activo comúnmente disuelto en propilenglicol. Al incluir el potenciador en la presente composición mejorada, se garantiza que el inhibidor de la PDE-5 se disuelva completamente, o sin cristalizarse la composición mejorada, y por lo tanto aumenta la disponibilidad del inhibidor de PDE-5 para el transporte a través del estrato córnea. En caso de que el potenciador sea cocamidopropil betaína, entonces vardenafilo y el potenciador están presentes en un ratio de peso de 5: 1 en la composición mejorada. En caso de que el potenciador sea una mezcla de cocamidopropil betaína y lauroanfetato de sodio; el vardenafilo y el potenciador están presentes en un ratio de peso en la composición mejorada. En caso de que el potenciador sea

una mezcla de cocamidopropil betaína, lauroanfoacetato de sodio y quaternium-60; la var- denafil y el potenciador están presentes en una relación en peso de 4: 1 en la composición mejorada. En caso de que el potenciador sea un mezcla de cocamidopropil betaína, lauroanfoacetato de sodio, cuaternio-60, isoestearamidopropil morfolina lactato, y dipropilenglicol; El vardenafilo y el potenciador están presentes en una relación en peso de 3: 1 en la composición mejorada.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden formular en una variedad de formas de dosificación para la administración tópica solicitada. Se puede emplear una amplia variedad de excipientes inertes dermatológicamente aceptables bien conocidos en la técnica. Las composiciones tópicas pueden incluir líquidos, pastas, cremas, lociones, pomadas, geles, aerosoles, aerosoles, parches para la piel y similares. Los excipientes inertes típicos pueden ser, por ejemplo, agua, alcohol etílico, polivinilpirrolidona, propilenglicol, aceite mineral, alcohol estearílico y sustancias productoras de gel. Todas las formas de dosificación anteriores y excipientes son bien conocidas por la técnica farmacéutica. La elección de la forma de dosificación no es esencial para la eficacia de la composición descrita en este documento.

Quando se formula para su presentación como una solución, la composición mejorada puede incluir vehículos volátiles tales como etanol y agua, así como vehículos no volátiles, como los triglicéridos de longitud de cadena media y los alifáticos de cadena lineal. Por lo tanto, una composición de solución típica de esta invención incluye al menos una concentración del inhibidor de PDE-5. en un intervalo de aproximadamente 1-20% en peso, una concentración del potenciador en un intervalo de aproximadamente 0,2-5% en peso, y una concentración de portadores volátiles y no volátiles en el rango de aproximadamente 0.5-98% en peso, respectivamente.

Quando se formula para su presentación como una loción, la composición mejorada puede incluir un sólido finamente dividido y un espesante. Por lo tanto, una composición de loción típica de esta invención incluye al menos una concentración del inhibidor de PDE-5. en un rango de aproximadamente 1-20% en peso, una concentración del potenciador en un rango de aproximadamente 0.2-5% en peso, una concentración del sólido finamente dividido en el rango de alrededor de 0.5-5% en peso, y una concentración del espesante en el rango de alrededor del 2-5% en peso.

Quando se formula para su presentación como una crema, la composición mejorada puede incluir emoliente y un emulsionante, así como un antioxidante y/o conservante. Por lo tanto, una composición de crema típica de esta invención incluye al menos una concentración del inhibidor de la PDE-5 en un rango de aproximadamente 1-20% en peso, una concentración del potenciador en un rango de aproximadamente 0,2-5% en peso, una concentración del emoliente en el rango de aproximadamente 0-50% en peso, y una concentración del emulsionante en el intervalo de aproximadamente 0-20% en peso.

Quando se formula para la presentación como un gel, la composición mejorada puede incluir un agente gelificante tal como un sólido y/o espesante finamente dividido en concentraciones que producen una red molecular que inhibe el movimiento libre de ingredientes líquidos. Por lo tanto, una composición de gel típica de esta invención incluye al menos una concentración de inhibidor de PDE-5 en un rango de aproximadamente de 1-20% en peso, una concentración del potenciador en un rango de aproximadamente de 0.2-5% en peso, una concentración del espesante en el rango de aproximadamente de 2-5% por peso, y una concentración del sólido finamente dividido en el rango de alrededor de 0-20% en peso.

Las composiciones mejoradas de esta invención también se pueden formular en una formulación en aerosol para suministro de fármacos a través de la piel. Por lo tanto, una composición de aerosol típica de esta invención incluye, al menos, una concentración del inhibidor de PDE-5 en un rango de aproximadamente 1-20% en peso, una concentración del potenciador en un rango de aproximadamente 0.2-5% en peso, una concentración de un propelente y/o co-solvente en un rango de 10-90% en peso. Propelentes y/o co-disolventes adecuados para solubilizar el inhibidor de PDE-5 y el potenciador de esta invención en formulaciones de aerosoles medicinales son bien conocidos en esta técnica. Los propelentes típicos son hidrofluoroalcanos tales como 1,1,1,2-tetrafluoroetano (HFA-134a), 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoropropano (HFA-227ea), pentafluoroetano (HFA-125), 1,1-difluoroetano (HFA-152a), difluorometano (HFA-32) y similares. Los co-disolventes típicos incluyen, pero no se limitan a, alcoholes, polioles, derivados alcoxi, ésteres alquílicos de ácidos grasos, polialquilenos glicoles, dimetilsulfóxido y similares.

En una realización preferida particularmente, la composición mejorada se administra al destinatario por medio de un parche en la piel. El parche para la piel se prepara incorporando en una matriz, como una gasa, la formulación mejorada de esta invención (por ejemplo, cualquiera de las formulaciones de gel 2 a 5 del Ejemplo 2.1). La administración transdérmica se logra exponiendo la piel del destinatario a un lado del parche durante un período prolongado de tiempo, de modo que el inhibidor de la PDE-5 se libera en y a través de la piel del receptor. Se conocen muchos parches de administración transdérmica adecuados, que van desde una simple almohadilla de gasa impregnada con la formulación de esta invención y asegurado a la piel con un vendaje adhesivo a una estructura multicapa. Típicamente, un parche de administración transdérmica también puede contener otras sustancias agregadas que mejoran la penetración del inhibidor de la PDE-5, es decir, sustancias distintas del

potenciador identificado por los inventores de esta aplicación. Muchos de los potenciadores conocidos se pueden usar junto con los potenciadores de esta invención, para mejorar la penetración en la piel de el inhibidor de la PDE-5.

La composición mejorada de esta invención se pueden preparar por procedimientos convencionales, tales como los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences, 17ª edición, ed. Alfonso R. Gennaro, Mack Publishing Company, Easton, Pa (1985). Los excipientes farmacéuticamente aceptables son aquellos que son compatibles con otros ingredientes en la formulación y biológicamente aceptables. Para minimizar la contaminación por el crecimiento de microorganismos, se utilizan preferentemente equipos esterilizados. Una vez mezclada, la composición se puede empaquetar y almacenar en cualquier contenedor adecuado inerte para los contenidos incluyendo aluminio, vidrio, acero inoxidable y plásticos resistentes a solventes, incluyendo poliamida, poliéster, polipropileno, y polímero ABS. El almacenamiento se realiza preferiblemente en un lugar fresco, alejado de la luz solar intensa. La esterilidad continua puede garantizarse mediante técnicas convencionales que incluyen el envasado aséptico y la esterilización posterior en el envase final mediante exposición al haz de electrones.

Por consiguiente, esta invención también proporciona la composición de la invención para uso en el tratamiento de disfunción eréctil o hipertensión pulmonar primaria. El tratamiento comprende el paso de administrar la composición farmacéutica mejorada de esta invención para los mamíferos que la necesitan. En consecuencia, dicha composición transdérmica se administra a un mamífero, preferiblemente humano, con una absorción mejorada del inhibidor de PDE-5 por el sujeto humano.

La presente invención se describirá ahora más específicamente con referencia a las siguientes realizaciones, que se proporcionan con fines de demostración en lugar de limitación.

Ejemplos

Ejemplo 1 Análisis de permeación *in vitro*

La prueba de permeación se realizó usando una celda *in vitro* Franz con un área de difusión de 0,785 cm². Se montó tejido de piel de rata (Sprague-Dawley) entre las dos medias celdas y se sujetó con una pinza. Alícuotas del 1% (% en peso) de vardenafilo con o sin la adición del potenciador de esta descripción, como el 0.3% (% en peso) de cocamidopropil betaina, 1% (% en peso) de lauroanfoacetato de sodio, 1% (% en peso) de lactato isoamidahidropropil-morfolina, 1% (% en peso) de cuaternio60 o dipropilglicol, se aplicaron al compartimiento del donante para comenzar el experimento. El compartimiento del receptor se llenó con PBS y la temperatura se mantuvo a 37°C. Las muestras fueron tomadas en ciertos intervalos de tiempo y analizadas por HPLC. Se calcularon las cantidades de vardenafilo acumuladas en el compartimiento del receptor y se resumieron los resultados en la figura 1, en la que:

	1	2	3	4	5	6
1% Vardenafilo	+	+	+	+	+	+
0.3% cocamidopropil betaina	-	+	-	-	-	-
1% lauroanfetato de sodio	-	-	+	-	-	-
1% lactato de isostearamidopropilmorfolino	-	-	-	+	-	-
1% quaternium 60	-	-	-	-	+	-
1% dipropilglicol	-	-	-	-	-	+

Tal como se representa en la figura 1, un aumento de la permeación de la piel se logró con la inclusión del potenciador en la formulación; el efecto de penetración del potenciador se observó con la cantidad de vardenafilo en el lado receptor de la cámara de difusión de Franz con un aumento de aproximadamente 0,5-2 pliegues en comparación con la del control (es decir, 1% de vardenafilo).

Ejemplo 2 Análisis de permeación *in vivo*

2.1 Preparación de geles que contienen vardenafilo (no de acuerdo con la invención)

Las formulaciones (n. ° 1 a 4) se prepararon agitando juntas pre-mezclas preparadas por separado los ingredientes de agua insoluble y los ingredientes solubles en agua como se indica en la tabla (todas las cantidades están en% en peso) hasta que se formaron los geles, luego ajustó el pH de las formulaciones de gel respectivas en un rango entre 2.5 y 3.5.

Formulación #	1	2	3	4
Agua-insoluble				
Metil parabeno	0.2	0.2	0.2	0.2
Propil parabeno	0.2	0.2	0.2	0.2
Propilenglicol	5	5	5	5
Etanol	5	5	5	5
Celulosa	0.5	0.5	0.5	0.5
Agua-soluble				
L-arginina	0.5	0.5	0.5	0.5
EDTA	0.5	0.5	0.5	0.5
NaCl	-	0.5	0.5	0.5
Vardenafilo HCl	3	5	7	6
Ácido tartárico	-	0.3	0.3	0.3
Cocamidopropil betaína	-	0.3	0.15	0.15
Lauroanfetato de sodio	-		1	0.5
Quaternium-60	-			1
H2O	85.1	82	79.15	79.65

2.2 Preparación del parche para la piel que contiene vardenafilo (no de acuerdo con la invención)

La formulación (n. ° 5) se preparó utilizando ingredientes tabulados a continuación (todos los ingredientes se enumeraron en% en peso) de acuerdo con un procedimiento similar al descrito anteriormente en el ejemplo 2.1. La formulación así obtenida (# 5) se aplica entonces sobre la superficie de una tela no tejida y se deja reposar durante 7 días hasta que se gelifique, formando así el parche de piel deseado.

Formulación #	5
Agua-insoluble	
Propilenglicol	10
Etanol	10
Poliacrilato de sodio	5
Poliacrilato ácido	2
Celulosa	1
Agua-soluble	
L-arginina	1
EDTA	0.3
NaCl	1
Vardenafilo HCl	8
Acido tartárico	0.2
Cocamidopropil betaína	0.2
Lauroanfetato de sodio	0.3
Quaternium-60	0.5
Isostearamidopropyl morpholine lactate	1
Dipropilenglicol	0.5
H2O	58.6

2.3 Análisis de permeación *in vivo*

Las pruebas *in vivo* de la permeación de la piel se llevaron a cabo usando las formulaciones de gel del ejemplo 2.1 y el parche para la piel de ejemplo 2.2. Brevemente, pequeñas alícuotas (alrededor de 0.5 ml) de formulaciones de gel # 1 a 4 o una pequeña parte del parche para la piel (3 cm x 5 cm x 0,15 cm) se aplicó a la oreja izquierda de un conejo, después de cierto período de tiempo, se extrajo 1 ml de sangre del arteria de la oreja derecha del conejo y analizó la cantidad de vardenafil. Específicamente, la sangre fue extraída después de 1 hora cuando se utilizó formulación de gel; y 6 horas cuando se aplicó parche en la piel. Los resultados se ilustran en la figura 2.

Es evidente a partir de los resultados representados en la figura 2, el potenciador(s) identificado en la presente invención, cuando se aplica simultáneamente con vardenafil, ya sea solo o en combinación, mejora significativamente la permeación de vardenafil a través de la piel, con la cantidad de vardenafil encontrada en el torrente sanguíneo, se incrementó en aproximadamente 4 a 5 veces, en comparación con esa cantidad del control.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

5 **1.** Una composición farmacéutica transdérmica que comprende, vardenafilo como inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE-5) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un potenciador seleccionado del grupo que consiste en cocamidopropil betaína, lauroamfoacetato de sodio, cuaternio 60, isostearamidopropyl morpholine lactate, dipropilenglicol y una combinación de los mismos; y un excipiente farmacéuticamente aceptable; donde:

10 en el caso de que el potenciador sea cocamidopropil betaína, entonces vardenafilo y el potenciador están presentes en la composición farmacéutica transdérmica en un ratio de peso de 5:1; en el caso de que el potenciador sea una mezcla uno a uno de cocamidopropil betaína y sodio lauroamphoac etate, vardenafil y el potenciador están presentes en la composición farmacéutica transdérmica en un ratio de peso de 6: 1; en el caso de que el potenciador sea una mezcla de cocamidopropyl betaine, lauroamphoacetate de sodio y quater- Nium-60, luego vardenafil y el potenciador están presentes en la composición farmacéutica transdérmica en un ratio de peso de 4: 1; y en el caso de que el potenciador sea una mezcla de cocamidopropil betaína, lauroanfoacetato de sodio, cuaternio 60, isostearamidopropyl morpholine lactate and dipropylene glycol, luego vardenafil y el potenciador están presentes en la composición farmacéutica transdérmica en un ratio de peso de 3: 1.

20 **2.** La composición farmacéutica transdérmica de la reivindicación 1, en la que vardenafil no está en un estado cristalino.

25 **3.** La composición farmacéutica transdérmica de la reivindicación 1 para uso en el tratamiento de la disfunción eréctil o hipertensión pulmonar primaria.

30

35

40

45

50

55

60

65

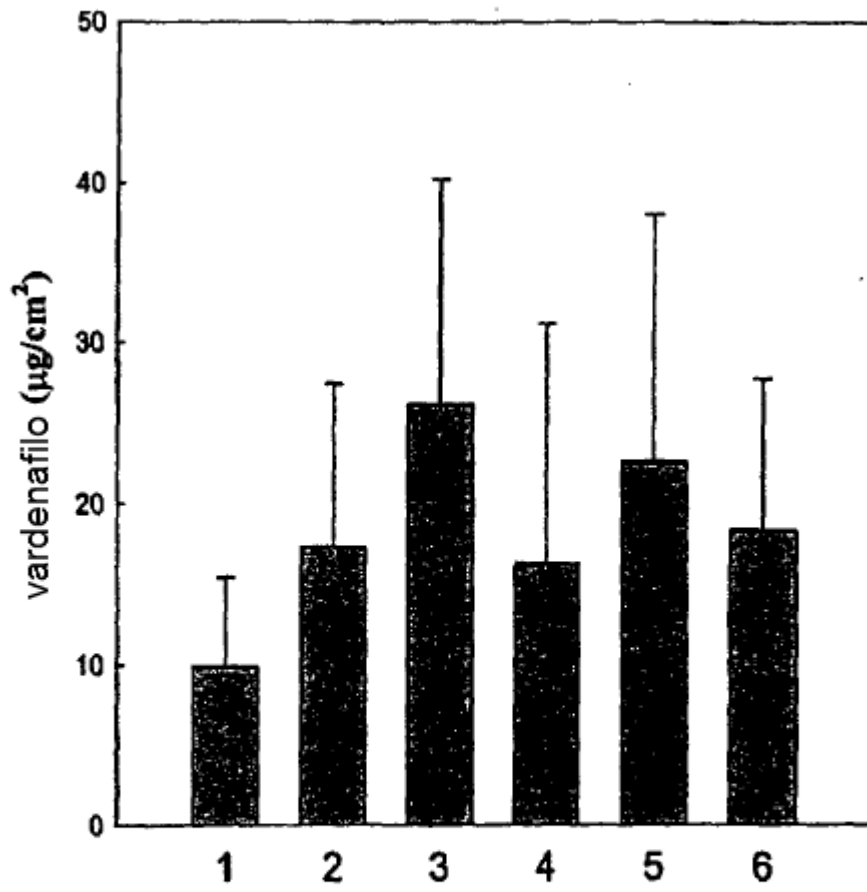


FIG 1

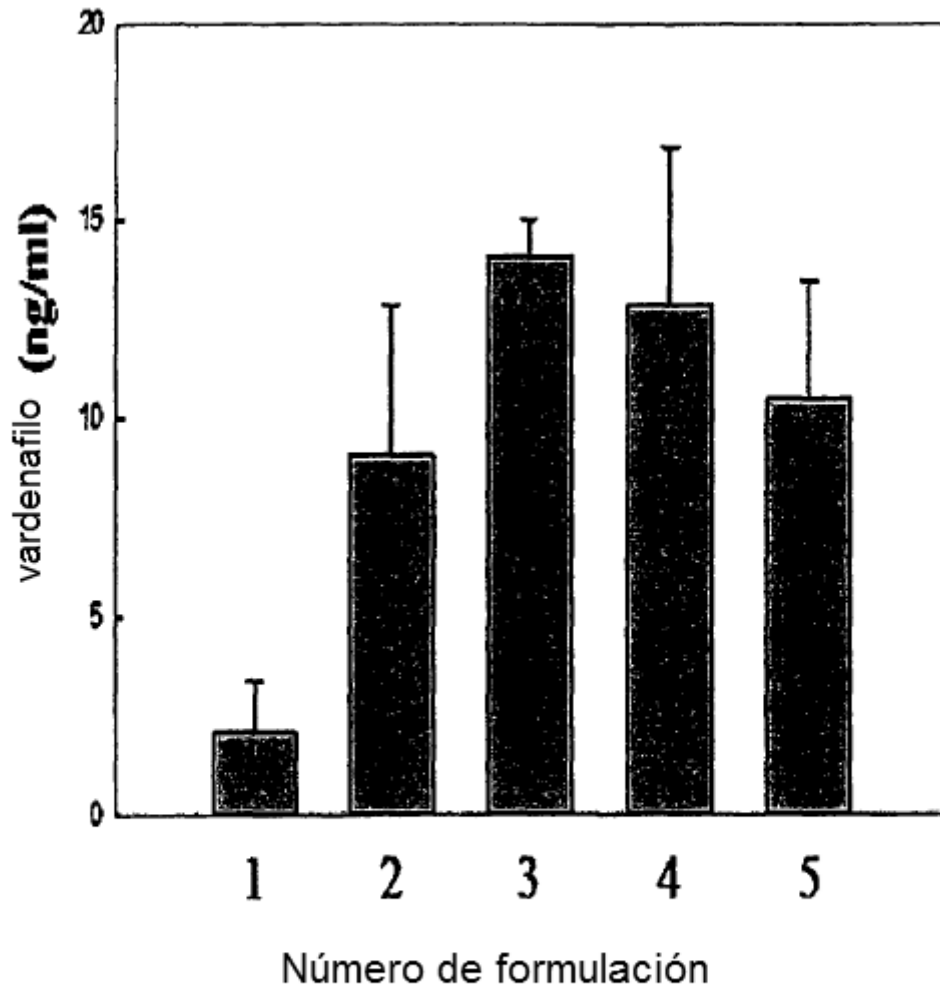


FIG 2