

(19)



Евразийское  
патентное  
ведомство

(11) 001903

(13) B1

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации  
и выдачи патента: 2001.10.22 (51)<sup>7</sup> A 61K 9/72, 31/522  
C 07D 487/04  
A 61P 15/10

(21) Номер заявки: 199900487

(22) Дата подачи: 1999.06.21

---

**(54) ИНТРАНАЗАЛЬНЫЕ КОМПОЗИЦИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СЕКСУАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ**

---

Приоритетные данные:

(31) 9813452.1; 9820837.4; 9903177.5 (56) US-A-5059603  
(32) 1998.06.22; 1998.09.24; 1999.02.13 US-A-4521421  
(33) GB RU-C1-2130776  
(43) 1999.12.29 RU-C1-2047617  
(71)(73) Заявитель и патентовладелец: RU-C1-2114113

**ПФАЙЗЕР РИСЕРЧ ЭНД ДИВЕЛОПМЕНТ  
КОМПАНИ, Н.В./С.А. (BE)**

(72) Изобретатель:  
Бийотт Анн, Данн Питер Джеймс, Хенри  
Брайан Томас, Маршалл Питер Велленс,  
Вудс Джоанна Джейн (GB)

(74) Представитель:  
Медведев В.Н., Павловский А.Н. (RU)

---

(57) Интраназальные композиции мезилата силденафи-  
ла для лечения нарушения эректильной функции  
у мужчин или сексуальных расстройств у женщин.

B1

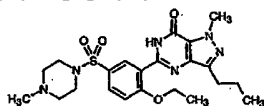
001903

001903

B1

Это изобретение относится к интраназальным композициям пятого типа ингибиторов фосфодиэстеразы циклического гуанозин 3',5'-монофосфата (ФДЭ5 цГМФ), включая, в частности, соединение силденафил, для лечения сексуальных расстройств, таких как импотенция. Изобретение также включает мезилат силденафила и его интраназальные композиции и его использование при лечении сексуальных расстройств.

В соответствии с описанием международной патентной заявки WO 94/28902 тех же авторов, обнаружено, что соединения, которые являются ингибиторами фермента ФДЭ5 цГМФ, являются активными и эффективными соединениями для лечения нарушения эректильной функции у мужчин (НЭФ, импотенция) и сексуальных расстройств у женщин. Это открытие привело к разработке соединения силденафил (1-[[3-(6,7-дигидро-1-метил-7-оксо-3-пропил-1H-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)-4-этоксифинил]-сульфонил]-4-метилпиперазин (C<sub>22</sub>H<sub>30</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S), имеющий структурную формулу



VIAGRA™), применение которого оказалось необычайно успешным в качестве первого эффективного орального способа лечения НЭФ. В WO98/53819, которая была опубликована 3 декабря 1998 г. (после даты приоритета настоящего изобретения), заявлены интраназальные композиции ингибиторов фосфодиэстеразы цГМФ, включая силденафил, для лечения нарушения эректильной функции.

Интраназальный путь использовался ранее в качестве способа введения определенных фармацевтических продуктов. Скорость абсорбции средства из полости носа зависит от ряда показателей; однако двумя ключевыми факторами являются площадь поверхности, доступная для абсорбции, и местный кровоток в полости носа. Площадь поверхности, доступная для абсорбции, определяется сопротивлением полости носа воздушному потоку, которое находится под контролем плотного капиллярного ложа эректильной кавернозной ткани в полости носа. Расширение сосудов этих тканей ведет к отеку слизистой носа или риниту, например, который увеличивает сопротивление воздушному потоку и уменьшает доступную площадь для абсорбции препарата. Однако расширение сосудов может также увеличить кровоток и усилить абсорбцию путем увеличения скорости удаления препарата из участка абсорбции.

Было показано, что расширение сосудов оказывает широкий диапазон воздействий на абсорбцию лекарственных препаратов в слизистой полости носа. Было показано, что возросший кровоток в слизистой полости носа, воспаление слизистой полости носа и ринит не влия-

ют на абсорбцию некоторых лекарственных средств в слизистой полости носа, однако было также показано, что эти состояния и увеличивают, и уменьшают абсорбцию других средств. Таким образом, неясно, приведет ли расширение сосудов к усиленной или сниженной абсорбции в полости носа после интраназального введения лекарственного препарата.

Ингибиторы фермента ФДЭ5 являются мощными вазодилататорами. Было показано, что ФДЭ5 находится в капиллярном ложе полости носа. Поэтому можно ожидать, что ингибиторы этого фермента приведут к местному расширению сосудов и гиперемии слизистой носа. Следует ожидать, что интраназальное введение ингибитора ФДЭ5 увеличит местное расширение сосудов и может вызывать застой и отек в слизистой носа. Местно возросший кровоток может усилить скорость абсорбции лекарственного препарата, но расширение сосудов может вызвать застой и отек в слизистой носа, который может уменьшить доступную для абсорбции площадь поверхности. Кроме того, лекарственный препарат может вызвать местное раздражение. Таким образом, эффективность и приемлемость этого способа введения для этих средств трудно прогнозировать.

Мы к удивлению обнаружили, что силденафил может успешно вводиться интраназальным способом и, более того, препарат неожиданно быстрее абсорбируется после интраназального введения, по сравнению с соответствующей оральной дозой, приводя к более быстрому началу действия и эффективности при более низких дозах. Хотя, как объяснялось выше, ингибиторы ФДЭ5 могут вызывать застой и отек в слизистой носа, это воздействие было недостаточным для ингибирования быстрой абсорбции препарата.

Еще одним фактором, влияющим на способность продукта абсорбироваться после интраназального введения, является растворимость в воде. Это позволяет соединению растворяться в ткани слизистой, выстилающей полость носа, при введении в виде порошка. Более того, поскольку можно наносить лишь небольшой объем интраназальной композиции (такой как водная аэрозоль), для введения в виде раствора важно иметь возможность достичь достаточно высокую концентрацию активного ингредиента для обеспечения того, чтобы достаточное количество препарата могло быть доставлено в каждую ноздрю.

В соответствии с настоящим изобретением, было обнаружено, что одна конкретная соль силденафила, мезилат силденафила, имеет неожиданно высокую растворимость в воде, и это делает ее особенно подходящей для использования в водных интраназальных композициях. Мезилат силденафила представляет собой новую солевую форму силденафила и составляет первичный аспект этого изобретения. Мы также

обнаружили, что мезилат силденафила образует кристаллический моно- и дигидрат, которые имеют преимущества с точки зрения их длительной устойчивости при хранении, и это составляет еще один признак этого аспекта изобретения.

Будучи особенно пригодным для интраназального введения, мезилат силденафила может также вводиться с помощью ряда других способов, при которых высокая растворимость в воде является преимуществом.

Интраназальные композиции хорошо известны из предшествующего уровня техники и могут быть или в виде порошковых композиций, или, более общепринято, в виде интраназальных аэрозолей. Такие аэрозоли обычно включают раствор активного препарата в физиологическом солевом растворе или других фармацевтически приемлемых жидких носителях. Из предшествующего уровня техники хорошо известны также различные компрессоры для интраназальных аэрозолей, и их можно калибровать для подачи заданной дозы активного препарата.

Интраназальные композиции должны доставлять дозу ингибитора ФДЭ5 цГМФ от 1 до 100 мг, более предпочтительно, от 5 до 20 мг на распыление, которое может осуществляться в виде одного или более распылений на 1 ноздрю.

Для композиций в форме растворов обычные используемые объемы составляют от 25 до 200 мкл, более предпочтительно, от 75 до 150 мкл на 1 дозу в каждую ноздрю. Интраназальные композиции в форме растворов могут вводиться в виде капель из капельного дозатора для носа, или в виде аэрозолей в результате сдвигания стенок флакона и распылением из аэрозольных упаковок, подающих одиночную стандартную дозу или отмеренную дозу. Во избежание раздражения слизистой оболочки носа композиции предпочтительно содержат буфер для доведения pH от 3 до 8, более предпочтительно, от 4 до 7, с использованием стандартных буферных систем, таких как нитратный, лактатный или фосфатный буферы, для регуляции pH. Кроме того, используя стандартные осмогены (например, хлорид натрия, маннит или глюкозу), необходимо довести осмолярность таким образом, чтобы композиция была изотонической.

Для повышения химической устойчивости композиций могут потребоваться дополнительные стабилизаторы, т.е. антиоксиданты, такие как метабисульфит натрия, бисульфит натрия или токоферол, или вещества, образующие хелаты металлов, такие как этилендиаминтетрауксусная кислота.

Аэрозоль с одиночной стандартной дозой может быть приготовлен в условиях асептики или окончательно стерилизован для получения стерильного конечного продукта. Альтернативно, многодозовые мерные устройства с клапан-

ным насосом можно сохранять, предотвращая микробное загрязнение, с помощью химических консервантов (например, бензалкония хлорида или бензилового спирта).

Для улучшения восприимчивости пациентом композиций в них можно также добавлять ароматизаторы, одоранты и увлажнители.

Одна конкретная и предпочтительная композиция включает раствор активного ингибитора ФДЭ5 цГМФ в 5 мас.%/об водном глицерине.

В другом конкретном и предпочтительном аспекте изобретения было обнаружено, что с помощью использования усилителя растворимости можно дополнительно улучшить водную растворимость мезилата силденафила. Примеры подходящих усилителей растворимости включают ксантины (например, кофеин), витамины (например, никотинамид) и фармацевтические наполнители (например, ванилин и бензиловый спирт). Возможна также комбинация любых из этих средств.

В качестве средств, усиливающих растворимость, предпочтительными являются кофеин (предпочтительно, в концентрации от 1,0 до 2,5 мас.%/об); никотинамид (предпочтительно, от 3,0 до 20,0 мас.%/об); ванилин (предпочтительно, от 0,5 до 2,5 мас.%/об); и бензиловый спирт (предпочтительно, от 0,5 до 2,5 мас.%/об). Предпочтительна также комбинация никотинамида и ванилина. С помощью использования таких средств усиления растворимости можно увеличить растворимость мезилата силденафила в воде от приблизительно 60 мг/мл до более 100 мг/мл. Это позволяет вводить более концентрированный раствор, способствуя быстрому началу действия и уменьшению раздражающего эффекта. Одна конкретная и предпочтительная композиция включает 100 мг/мл мезилата силденафила и 15 мг/мл кофеина в буферном водном растворе. С помощью добавления основания, например, гидроксида натрия, pH раствора предпочтительно доведен до 3-5, предпочтительно, до 4,2.

Для удобства композиции готовят путем растворения мезилата силденафила, усилителя растворимости и буфера в воде, при необходимости доводя pH, стерилизуют с помощью фильтрации или автоклава и в асептических условиях заливают в аэрозольные флаконы или другие раздаточные устройства. Альтернативно, свободное от силденафила основание может добавляться в водный раствор метансульфоновой кислоты и усилителя растворимости (например, кофеина), перемешиваться до растворения, затем добавляется буфер и pH доводится перед стерилизацией и заполнением, как указано выше.

Порошковые композиции позволяют преодолеть проблемы устойчивости, связанные с жидкими композициями, и не ограничены растворимостью, поэтому в полость носа могут доставляться более высокие дозы. Композиция

мезилата силденафила может состояться в виде порошковой композиции, вдуваемой в полость носа с использованием специализированных устройств для подачи лекарственных препаратов (поставляемых в продажу производителями, такими как Mait Spa, Italy; Valois SA, France; Pfeiffer, Germany или Orion, Finland). Порошок может помещаться в твердые желатиновые капсулы, блистеры из алюминиевой фольги или в виде составной части устройства для подачи одиночной стандартной дозы. Альтернативно, имеются также многодозовые устройства для сухого порошка.

Размер частиц порошка является важным фактором для успешной подачи в полость носа. Порошки с размером частиц <1 мкм имеют тенденцию проноситься через полость носа и вдыхаться в легкие, тогда как более крупные частицы могут иметь недостаточную скорость растворения для обеспечения абсорбции в течение короткого периода времени пребывания в полости носа. Предпочтительным распределением размера частиц для порошковых композиций в соответствии с настоящим изобретением является от 1 до 100 мкм, более предпочтительно, от 5 до 40 мкм.

Кроме того, для облегчения производства и воспроизводимости дозы после интраназального введения, с порошком лекарственного препарата часто смешиваются порошки-носители, такие как лактоза и декстроза.

Таким образом, изобретение также включает интраназальную фармацевтическую композицию для лечения нарушения эректильной функции у мужчин или сексуальных расстройств у женщин, которая включает мезилат силденафила совместно с фармацевтически приемлемым разбавителем или носителем в форме, приспособленной для интраназального введения.

Оценка эффективности интраназальных композиций настоящего изобретения проводилась на собаках. Каждой из четырех лишенных корма собак в условиях поверхностной анестезии в каждую ноздрю вводили 5 мг ингибитора ФДЭ5 цГМФ. Препарат вводился в виде порошка и в виде раствора. Измеряли уровень активного средства в плазме и сравнивали с уровнем в плазме, полученным при предварительном пероральном введении средства.

Результаты этих исследований показали, что интраназальное введение силденафила привело к быстрому и достоверно более высокому уровню в плазме крови, чем тот, который был получен после перорального введения. Особенно эффективным был мезилат силденафила.

Так, раствор мезилата силденафила в дозе 0,7 мг/кг, введенный интраназальным путем четырем собакам, после периода 5 мин обеспечил максимальную концентрацию в плазме крови 407 нг/мл. Это можно сравнить с оральной дозой цитрата силденафила 1,4 мг/кг, которая

через 136 мин обеспечила среднюю максимальную концентрацию в плазме крови 204 нг/мл.

Эти данные были подтверждены для людей, у которых исследования на добровольцах показали, что уровень силденафила в плазме крови, сравнимый с уровнем при пероральном введении, может быть получен после интраназального введения мезилата силденафила, с максимальным уровнем в плазме крови, достигаемым через 5-15 мин после введения.

Следующие примеры иллюстрируют получение композиций изобретения, а также получение мезилата силденафила и его кристаллических гидратов.

Пример 1. Интраназальные композиции в виде раствора

Получали интраназальные композиции в виде раствора следующего состава:

1. Мезилат силденафила	50 мг
Вода для инъекций	до 1 мл
2. Мезилат силденафила	50 мг
Глюкоза	50 мг
Вода для инъекций	до 1 мл
3. Мезилат силденафила	50 мг
Глюкоза	50 мг
Бензиловый спирт	10 мг
Вода для инъекций	до 1 мл
4. Мезилат силденафила	25 мг
5% водный глицерин мас./об.	до 1 мл
5. Мезилат силденафила	50 мг
5% водный глицерин мас./об.	до 1 мл

Растворы фильтровали в асептических условиях и заливали в пластиковые аэрозольные флаконы для интраназального введения.

Пример 2. Интраназальные композиции в виде раствора.

Готовили раствор, содержащий следующие компоненты:

Мезилат силденафила	10 г
Кофеин	1,5 г
Дигидрофосфат натрия	0,69 г
Дистиллированная вода	до 100 мл

Раствор перемешивали для растворения ингредиентов и доводили pH до 4,2 путем добавления 1M раствора гидроксида натрия. Раствор стерилизовали с помощью ультрафильтрации или с помощью автоклава при 120°C в течение 20 мин, и охлажденный раствор в асептических условиях заливали в однодозовые устройства для интраназальных аэрозолей для доставки стандартной дозы 100 мкл.

Аналогичным образом готовили композиции с использованием никотинамида (5,0 г); ванилина (1,5 г) или бензилового спирта (1,5 г) вместо кофеина.

Пример 3. Интраназальные композиции в виде порошка.

Готовили интраназальную композицию в виде порошка следующего состава:

Мезилат силденафила	5 мг (А)
Лактоза	35 мг

Композицию измельчали до среднего размера частиц 20 мкм и помещали в желатиновую капсулу для использования с имеющимся в продаже интраназальным устройством для инсуффляции.

Пример 4. Получение соли метансульфоната 1-[[3-(6,7-дигидро-1-метил-7-оксо-3-пропил-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)-4-этоксифинил]сульфонил]-4-метилпиперазина (мезилат силденафила)

1-[[3-(6,7-дигидро-1-метил-7-оксо-3-пропил-1Н-пиразоло [4,3-d]пиримидин-5-ил)-4-этоксифинил]сульфонил]-4-метилпиперазин)<sup>1</sup> (100 г, 0,21 моль) растворяли в кипящем ацетоне (3000 мл). В горячий раствор ацетона добавляли метансульфоновую кислоту (14,9 мл, 0,23 моль). В пределах 10 с образовывался осадок. Смеси давали охладиться и гранулировали в течение 48 ч. Указанный в заголовке продукт собирали с помощью фильтрации и сушили в вакууме для получения белого кристаллического твердого вещества (116,0 г, 96,8%), точка плавления 272-274°C.

Обнаружено: С, 48,33; Н, 5,99; N, 14,68, C<sub>23</sub>H<sub>34</sub>N<sub>6</sub>O<sub>7</sub>S<sub>2</sub> требует С 48,41; Н, 6,00; N, 14,73 % δ (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>)<sup>2</sup> 0,92 (3Н,τ), 1,33 (3Н,τ), 1,73 (2Н,гептет), 2,29 (3Н,с), 2,77 (2Н,τ), 2,79 (3Н,с), 3,16 (2Н,бр), 3,3-3,57 (4Н,бр), 3,8 (2Н,бр), 4,16 (3Н,с), 4,20 (2Н,к), 7,4 (1Н,д), 7,88 (1Н,дд), 7,90 (1Н,с), 9,44 (1Н,бр).

Пример 5. Получение метансульфонатдигидрата 1-[[3-(6,7-дигидро-1-метил-7-оксо-3-пропил-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)-4-этоксифинил]сульфонил]-4-метилпиперазина (мезилатдигидрат силденафила)

1-[[3-(6,7-дигидро-1-метил-7-оксо-3-пропил-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)-4-этоксифинил]сульфонил]-4-метилпиперазин)<sup>1</sup> (100 г, 0,21 моль) растворили в 2-бутаноне (1500 мл) при 55°C и нагревали до кипячения с обратным холодильником. В горячий раствор 2-бутанона добавляли раствор метансульфоновой кислоты (14,9 мл, 0,23 моль) в воде (75 мл). Через 20 мин образовывался осадок. Смеси давали охладиться и гранулировали при окружающей температуре в течение 6 ч. Указанный в заглавии продукт собирали с помощью фильтрации и сушили на воздухе для получения белого кристаллического твердого вещества (119,5 г, 93,5%). Этот материал дегидратируется после нагревания в приборе для определения точки плавления для получения безводной формы, которая плавится при 272-274°C. Небольшой образец тщательно высушивали для ЯМР и анализа Karl Fischer.

Обнаружено: δ (CD<sub>3</sub>SOCD<sub>3</sub>)<sup>2</sup> 0,93 (3Н,τ), 1,33 (3Н,τ), 1,73 (2Н,секстет), 2,29 (3Н,с), 2,62 (2Н,бр), 2,76 (2Н,τ), 2,79 (3Н,с), 3,15 (2Н,бр), 3,29 (HDO пик), 3,45 (2Н,бр), 3,78 (2Н,бр), 4,15

(3Н,с), 4,21 (2Н,к), 7,4 (1Н,д), 7,9 (1Н,с), 7,8(Н,дд), 9,43(1Н,бр), 12,21 (1Н,с).

Содержание воды (по Karl Fischer)<sup>3</sup> = 6,7% (теоретическое для дигидрата = 5,93%)

1. Получен в соответствии с описанием в патенте США № 5250534 и Европейском патенте № 0463756.

2. Данные ЯМР были получены на спектрометре Varian Unity, 300, который функционировал при 300 МГц.

3. Данные анализа Karl Fischer были получены по прибору Metrohm 701 KF Titrino.

Пример 6. Получение метансульфонатмоногидрата 1-[[3-(6,7-дигидро-1-метил-7-оксо-3-пропил-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)-4-этоксифинил]сульфонил]-4-метилпиперазина (мезилатмоногидрат силденафила)

Безводный метансульфонат 1-[[3-(6,7-дигидро-1-метил-7-оксо-3-пропил-1Н-пиразоло[4,3-d]пиримидин-5-ил)-4-этоксифинил]сульфонил]-4-метилпиперазин) (1,082г) суспендировали в растворе ацетона (19,4 мл) и воде (0,6 мл). Суспензии позволяли перемешиваться в течение 1 недели при комнатной температуре и добавляли еще 55 мкл воды с последующим добавлением через несколько дней 30 мкл воды и затем 15 мкл воды. Кристаллический моногидратный продукт собирали с помощью фильтрации и сушки на воздухе (выход 0,848 мг; 84%). Термогравиметрический анализ показал потерю 1,21% веса до 80°C с последующей дальнейшей потерей 1,76% до 125°C, согласующейся с моногидратным продуктом.

#### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Интраназальная фармацевтическая композиция для лечения нарушения эректильной функции у мужчин или сексуальных расстройств у женщин, которая включает мезилат силденафила совместно с фармацевтически приемлемым растворителем или носителем в форме, приспособленной для интраназального введения.

2. Интраназальная композиция по п.1 в форме водного раствора или в виде порошка.

3. Интраназальная композиция по п.1, включающая мезилат силденафила в 5 мас.%/об. водном глицерине.

4. Интраназальная композиция по п.1, включающая мезилат силденафила и кофеин в буферном водном растворе.

5. Интраназальная композиция по п.4, включающая 100 мг/мл мезилата силденафила и 15 мг/мл кофеина в содержащем буфер водном растворе с рН, доведенным до 4,2.

6. Интраназальная композиция по п.1, включающая мезилат силденафила в виде порошка, имеющего размер частиц от 5 до 40 мкм, необязательно с фармацевтически приемлемым носителем.

7. Интраназальная фармацевтическая композиция, включающая мезилат силденафила совместно с фармацевтически приемлемым растворителем или носителем по любому из пп.1-6 в системе или устройстве для интраназальной подачи.

8. Способ лечения нарушения эректильной функции у мужчин или сексуальных рас-

стройств у женщин, который включает интраназальное введение эффективного количества мезилата силденафила.

9. Мезилат силденафила.

10. Мезилат силденафила, кристаллический моно- или дигидрат.

