



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 59385

(13) C2

(51) 7 A61K31/519, C07D487/04, A61P15/00

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ІНТРАНАЗАЛЬНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ СЕКСУАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ

1

2

(21) 99063463

(22) 21 06 1999

(24) 15 09 2003

(31) 9813452 1

(32) 22 06 1998

(33) GB

(31) 9820837 4

(32) 24 09 1998

(33) GB

(31) 9903177 5

(32) 13 02 1999

(33) GB

(46) 15 09 2003, Бюл. № 9, 2003 р.

(72) Біллот Анн, FR, Данн Пітер Джеймс, GB, Генрі
Браян Томас, GB, Маршалл Пітер Велленс, GB,
Вудс Джоанна Джейн, GB(73) ПФАЙЗЕР РІСЬОЧ ЕНД ДІВЕЛЕПМЕНТ КОМ-
ПАНІ, Н В /С А, BE

(56) WO 94/28902 22 12 94

WO 95/05172 23 02 95

WO 98/53819 03 12 98

(57) 1 Інтраназальна фармацевтична композиція для лікування чоловічої еректильної дисфункції або жіночих статевих розладів, яка відрізняється тим, що містить мезилат силденафілу, разом з фармацевтично прийнятним розчинником або носієм, у формі, пристосованій для інтраназального застосування

2 Інтраназальна композиція за пунктом 1, яка відрізняється тим, що має форму водного розчину або порошку

3 Інтраназальна композиція за пунктом 1, яка відрізняється тим, що містить мезилат силденафілу у 5% маса/об'єм водного гліцерину

4 Інтраназальна композиція за пунктом 1, яка відрізняється тим, що містить мезилат силденафілу та кофеїн у водному розчині буферної речовини

5 Інтраназальна композиція за пунктом 4, яка відрізняється тим, що містить мезилат силденафілу 100 мг/мл та кофеїн 15 мг/мл, у водному розчині, доведеному з допомогою буферної речовини до рН 4,2

6 Інтраназальна порошкова композиція за пунктом 1, яка відрізняється тим, що містить мезилат силденафілу, що має розмір частинок від 5 до 40 мікрометрів, з фармацевтично прийнятним носієм, при потребі

7 Інтраназальна фармацевтична композиція, яка відрізняється тим, що містить мезилат силденафілу разом з фармацевтично прийнятним розчинником або носієм, як заявлено у будь-якому одному з пунктів від 1 до 6, у інтраназальній системі або пристрої для доставки ліків

8 Спосіб лікування чоловічої еректильної дисфункції або жіночих статевих розладів, що передбачає внутрішньоносове застосування ефективної кількості мезилату силденафілу

9 Мезилат силденафілу

10 Мезилат силденафілу, кристалічний, моно- або дигідрат

Цей винахід пов'язаний з інтраназальними композиціями інгібіторів циклічного гуанозину 3',5'-монофосфату фосфодіестерази різновиду п'ять (сGMP PDE5 (цГМФФДЕ5)), у тому числі, зокрема, складного силденафілу, для лікування статевих розладів типу імпотенції. Винахід також включає в себе мезилат силденафілу та його інтраназальні композиції та використання їх у лікуванні статевих розладів

Згідно зі специфікацією нашого міжнародної патентної заявки WO94/28902 ми з'ясували, що

сполуки, котрі є інгібіторами цГМФФДЕ5-ферменту, є потужними та ефективними сполуками для лікування чоловічої еректильної дисфункції (MED(ЧЕД)), імпотенції та жіночих статевих розладів. Це відкриття привело до розробки складного силденафілу (5-[2-етокси-5-(4-метилпіперазин-1-ілсульфоніл)феніл]-1,6-дигідро-1-метил-3-пропілпіразоло[4,3-й]піримідин-7-один) (VIAGRA™), котрий, як з'ясувалося, було з великим успіхом застосовано як перший ефективний пероральний засіб лікування ЧЕД

(13) C2

(11) 59385

(19) UA

Патент WO98/53819, котрий був опублікований 3 грудня 1998 (після дати пріоритету цього винаходу), заявляє право на інтраназальні композиції інгібіторів цГМФ-фосфодіестерази, у тому числі силденафілу, для лікування еректильної дисфункції.

Внутрішньоносовий маршрут раніше застосовували як спосіб застосування певних фармацевтичних продуктів, інтенсивність всмоктування агента в носовій порожнині залежить від декількох змінних, однак ключовими є два фактори: поверхня зони, доступної для всмоктування, та локальний кровотік носової порожнини. Поверхня зони, доступної для всмоктування, залежить від опору носової порожнини потоку повітря, що керується щільним капілярним руслом печеристої кавернозної тканини носової порожнини. Судинорозширення цих тканин спричиняє, наприклад, носову гіперемію або запалення слизової оболонки носа, що збільшує опір потоку повітря та зменшує доступну поверхню зони всмоктування ліків. Однак, судинорозширення може також збільшити кровотік та підвищити всмоктування, що збільшує інтенсивність переміщення ліків з місця всмоктування.

З'ясувалося, що судинорозширення має широкий набір впливів на носове всмоктування ліків. Збільшений носовий кровотік, носове запалення та запалення слизової оболонки носа, як з'ясувалося, не впливають на внутрішньоносове всмоктування деяких речовин, однак також з'ясувалося, що ці реакції спричиняють як збільшення, так і зменшення всмоктування інших речовин. Отже, не ясно, чи судинорозширення спричинить підвищення чи зменшення носового всмоктування після інтраназального застосування дози ліків.

Інгібітори ферменту ФДЕ5 є потужними судинорозширювальними засобами ФДЕ5, як з'ясувалося, розміщується у капілярному руслі носової порожнини. Тому можна очікувати, що інгібітори цього ферменту можуть спричинити локальне судинорозширення та носову гіперемію. Внутрішньоносове застосування ФДЕ5-інгібітору повинне враховувати можливість збільшення локального судинорозширення та викликання носової гіперемії. Локальне збільшення кровотоку може підвищити інтенсивність всмоктування ліків, але судинорозширювання може викликати носову гіперемію, що може зменшити доступну поверхню зони всмоктування. Більше того, ліки можуть викликати локальне подразнення. Таким чином ефективність та сприйнятність цього маршруту застосування для цих речовин тяжко завбачити.

Ми зі здивуванням з'ясували, що силденафіл можна успішно вводити внутрішньоносовим маршрутом, більше того - введені через ніс ліки всмоктовуються на диво швидше у порівнянні з відповідною пероральною дозою, завдяки чому швидше забезпечується початок дії та збільшується ефективність при менших дозах. Хоч, як було показано вище, ФДЕ5-інгібітори потенційно можуть викликати носову гіперемію, цей ефект не є достатнім, щоб перешкодити швидкому всмоктуванню ліків.

Ще один фактор, що впливає на спроможність продукту поглинутися при введенні через ніс - розчинність у воді. Завдяки ній сполука, коли вона вводиться у вигляді порошку, розчиняється у сли-

зовій тканині, що покриває носову порожнину. До того ж, оскільки у вигляді інтраназальної композиції можна ввести лише малий об'єм ліків (наприклад, у вигляді рідини для вприскування), при призначенні ліків у вигляді розчину, важливо мати можливість досягнути достатньо високої концентрації активного інгредієнту, з метою забезпечити доставку достатньої кількості ліків до кожної ніздрі.

Згідно з цим винаходом ми з'ясували, що одна з солей силденафілу, месилат силденафілу, має несподівано високу розчинність у воді, що робить її особливо підходящою для використання у водних внутрішньоносових композиціях. Месилат силденафілу є новою формою солі силденафілу, що складає первинний аспект цього винаходу. Ми також з'ясували, що месилат силденафілу утворює кристалічний моно- та дигідрат, котрий має перевагу щодо тривалої стабільності при зберіганні, що становить ще одну властивість цього аспекту винаходу.

Хоч месилат силденафілу особливо підходить для інтраназального застосування, його можна вводити декількома іншими маршрутами, де висока розчинність у воді є перевагою.

Інтраназальні композиції добре відомі фахівцям, та можуть призначатися або як порошкова композиція, або, більш звичайно, у вигляді рідин для вприскування у ніс. Такі рідини для вприскування у ніс типово містять розчин активної лікарської речовини у фізіологічному солевому розчині або у іншій фармацевтично підходящій рідині-носії. Різноманітні насоси для вприскування рідин у ніс також добре відомі фахівцям і можуть калібруватися для доставки попередньо визначеної дози активної лікарської речовини.

Носові композиції мають доставити дозу цГМФ-ФДЕ5 інгібітору, розміром від 1 до 100мг, краще - від 5 до 20мг за вприскування, котра може бути введена за одне або більше вприскувань до ніздрі.

Для композиції у вигляді розчину типово використовують об'єм від 25 до 200мкл, краще - від 75 до 150мкл за дозу у кожную ніздрю. Розчинні інтраназальні композиції можуть вводитися у вигляді крапель зі спеціальної пляшечки для крапання у ніс, або у вигляді аерозолі - з пляшок під тиском, разовою або каліброваною дозою з насоса для вприскування у ніс. Щоб уникнути носового подразнення, водневий показник композицій краще доводити до значень рН від 3 до 8, краще - від 4 до 7, використовуючи стандартні буферні системи, наприклад, буфери на основі цитрату, лактату або фосфату, призначені для регулювання рН. До того ж осмолігічні показники повинні, з допомогою стандартних ароматизаторів (наприклад, хлориду натрію, манітолу або глюкози) бути налагоджені так, щоб композиція була ізотонічною.

Щоб покращити хімічну стабільність композиції, можуть знадобитися додаткові стабілізатори, тобто протіокиснювачі, наприклад, метабісульфіт натрію, бісульфіт натрію, токоферол, або металеві хелатори, наприклад, етилендіамінтетраоцтова кислота.

Щоб виробити стерильний кінцевий продукт, можна підготувати разову дозу рідини для вприскування у ніс, стерилізуючи її асептично або в те-

рминалі. Як варіант, багатодозові калібровані клапанно-насосні системи, не забруднені мікробами, можна побудувати, використовуючи хімічні речовини, що вживаються для збереження продуктів (наприклад, хлорид бензалконіуму або бензиловий спирт).

Щоб покращити сприйнятність композиції пацієнтами, можна також додати коригенти, ароматизатори та зволожувачі.

Одна з окремих та доцільних композицій містить розчин активного ЦГМФДЕ5 інгібітору у 5% вага/об'єм водному гліцерині.

У іншому окремому та доцільному аспекті винаходу ми з'ясували, що використовуючи покращувач розчинності, можна далі покращити розчинність у воді месилату силденафілу. Прикладами підхожих покращувачів розчинності є ксантини (наприклад, кофеїн), вітаміни (наприклад, нікотинамід) та фармацевтичні наповнювачі (наприклад, ванілін та бензиловий спирт). Також можливі будь-які комбінації цих речовин.

Як покращувач розчинності доцільно застосовувати такі речовини як кофеїн (краще при концентрації від 1.0 до 2.5% маса/об'єм), нікотинамід (краще від 3.0 до 20.0% маса/об'єм), ванілін (краще від 0.5 до 2.5% маса/об'єм) та бензиловий спирт (краще від 0.5 до 2.5% маса/об'єм). Також доцільно застосовувати комбінації нікотинамиду та ваніліну. Використовуючи таку речовину, що підвищує розчинність, можна збільшити розчинність месилату силденафілу у воді з приблизно 60 мг/мл до понад 100 мг/мл. Це дозволяє призначати ліки в більшій концентрації, забезпечуючи швидкий початок дії та зменшуючи подразнюваність. Окрема та доцільна композиція містить месилат силденафілу 100 мг/мл та кофеїн 15 мг/мл у водному розчині буферної речовини. Водневий показник pH розчину бажано установити від 3 до 5, краще pH 4.2, шляхом домішування бази, наприклад, гідроксиду натрію.

Композицію звичайно готують, розчиняючи месилат силденафілу, покращувач розчинності та буфер у воді, при необхідності регулюють pH, стерилізують шляхом фільтрування, або у автоклаві або асептично, наповнюють нею пляшки для вприскування рідини у ніс або інші дозувальні пристрої. Як варіант база, що не містить силденафілу, додають до водного розчину метаносульфонові кислоти та покращувача розчинності (наприклад кофеїну), перемішують до розчинення, додають буфер, регулюють pH, та заповнюють заздалегідь стерилізований посуд, як описано вище.

Порошкові композиції дозволяють подолати проблеми стабільності, пов'язані з рідинними композиціями, та не обмежені через розчинність, тому в носову порожнину можуть бути доставлені більші дози. Месилат силденафілу може бути призначений у вигляді порошкової композиції, що вприскується в ніс з допомогою спеціальних пристроїв для доставки ліків (що постачаються комерційними виробниками, наприклад, фірмами Mait Spa, Italia, Valois SA, Франція, Pfeiffer, Німеччина або Orion, Фінляндія). Порошок може бути розміщений у важкій желатиновій капсулі, плівковому пухирі або у вигляді інтегрованої частини пристрою для доставки разових доз. Як варіант, також доступні

багатодозові сухі порошкові системи.

Розмір частинок порошку є важливим фактором для успішної доставки до носової порожнини. Порошки з розміром частинки <1 мкм мають тенденцію до перенесення через ніс та вдихання в легені, в то ж час більш великі частинки можуть не мати інтенсивності розчинення, достатньої для всмоктування за час короткого перебування у носовій порожнині. Відповідно до цього винаходу доцільним є розмір часток порошку композиції від 1 до 100 мкм, краще - від 5 до 40 мкм.

До того ж, щоб допомогти при виробництві та у відтворюваності дози при внутрішньоносовому застосуванні, порошок лікарського засобу часто змішують з порошками-носіями, наприклад, лактозою та декстрозою.

Таким чином, цей винахід також включає в себе інтраназальні фармацевтичні композиції для лікування чоловічої еректильної дисфункції або жіночих статевих розладів, що містять месилат силденафілу разом з фармацевтично прийнятним розчинником або носієм у формі, пристосованій для інтраназального застосування.

Ефективність інтраназальних композицій цього винаходу була перевірена на собаках. Чотири згодовані собаки були злегка анестезіовані, кожний з них отримав 5 мг ЦГМФДЕ5-інгібітору у обидва ніздрі. Ліки застосовували і у вигляді порошку, і у вигляді розчину. Вимірювали рівні плазми для цих активних речовин та порівнювали з рівнями плазми, отриманими, коли собаки раніше отримували пероральні дози цих речовин.

Результати цих досліджень показали, що внутрішньоносове застосування силденафілу спричинило швидкий ріст та значно вищі рівні плазми крові, ніж отримані після перорального застосування. Особливо ефективним виявився месилат силденафілу.

Так доза 0.7 мг/кг розчину месилату силденафілу, застосована по внутрішньоносовому маршруту до чотирьох собак, дала середнє значення максимуму рівня плазми крові 407 нг/мл через 5 хвилин. Цей результат можна порівняти з результатом застосування пероральної дози 1.4 мг/кг цитрату силденафілу, котрий давав середнє значення максимуму рівня плазми крові 204 нг/мл через 136 хвилин.

Ці результати були підтверджені на людях, коли дослідження на добровольцях показали, що рівні плазми крові при застосуванні силденафілу, у порівнянні з пероральним дозуванням, можуть бути отримані при внутрішньоносовому застосуванні месилату силденафілу при максимумі рівня плазми крові, що досягається через 5 - 15 хвилин після застосування.

Наступні приклади, ілюструють приготування композицій відповідно до цього винаходу, а також приготування месилату силденафілу та його кристалічних гідратів.

Приклад 1

Розчинові інтраназальні композиції

Були приготовані розчинові інтраназальні композиції, що мали такий склад:

1	Месилат силденафілу	50 мг
	Вода для ін'єкцій	до 1 мл
2	Месилат силденафілу	50 мг

	Глюкоза	50мг
	Вода для ін'єкцій	1мл
3	Месилат силденафілу	50мг
	Глюкоза	50мг
	Бензиловий спирт	10мг
	Вода для ін'єкцій	до 1мл
4	Месилат силденафілу	25мг
	5% м/о водний гліцерин	1мл
5	Месилат силденафілу	50 мг
	5% м/о водний гліцерин	1мл

Розчин асептично фільтрували та заповняли ним пластмасові пляшки для вприскування у ніс

Приклад 2

Розчинова інтраназальна композиція

Була приготована розчинова інтраназальна композиція, що мала такий склад

	Месилат силденафілу	10г
	Кофеїн	1.5г
	Дигідрофосфат натрію	0.69г
	Дистильована вода	100мл

Розчин перемішували, щоб розчинити інгредієнти та довести рН до 4.2 домішуванням 1М розчину гідроксиду натрію. Розчин стерилізували ультрафільтруванням або у автоклаві при 120°C протягом 20 хвилин, а охолодженим розчином асептично наповнювали монодозові пристрої для вприскування у ніс, призначені для доставки разової дози 100 мікролітрів.

Подібно до цього були приготовані композиції, в яких замість кофеїну застосовували нікотинамід (5.0г), ванілін (1.5г) або бензиловий спирт (1.5г).

Приклад 3

Інтраназальні порошкові композиції

Була приготована порошкова інтраназальна композиція, що мала такий склад

	Месилат силденафілу	5мг (А)
	Лактоза	35мг

Цей склад мололи до середнього розміру частинки 20мкм та заповнювали ним желатинові капсули для використання з комерційним носовим інсуфлятором.

Приклад 4

Приготування солі 5-[2-етокси-5-(4-метилпіперазин-1-ілсульфоніл)феніл]-1,6-дигідро-1-метил-3-пропілпіразоло[4,3-й]піримідин-7-одина метансульфонату (месилату силденафілу)

5-[2-етокси-5-(4-метилпіперазин-1-ілсульфоніл)феніл]-1,6-дигідро-1-метил-3-пропілпіразоло[4,3-й]піримідин-7-одина¹ (100г, 0.21 моль) було розчинено у киплячому ацетоні (3000мл). До цього розчин в гарячому ацетоні додали метаносульфонову кислоту (14.9мл, 0.23 моль). Протягом 10 секунд утворювався осад. Суміш дали охолонути та гранулюватися протягом 48 годин. Отриманий продукт зібрали шляхом фільтрування та висушили у вакуумі, отримавши білий кристалічний твердий матеріал (116.0г, 96.8%), точка плавлення 272 - 274°C.

Результати С, 48.33, Н, 5.99, N, 14.68 C₂₃H₃₄N₆O₇S₂ вимоги С, 48.41, Н, 6.00, N, 14.73% δ (CD₃SOCD₃)² 0.92 (3H, t), 1.33 (3H, t), 1.73 (2H, heptet), 2.29 (3H, s), 2.77 (2H, t), 2.79 (3H, s), 3.16 (2H,

br), 3.3-3.57 (4H, br), 3.8 (2H, br), 4.16 (3H, s), 4.20 (2H, q), 7.4 (1H, d), 7.88 (1H, dd), 7.90 (1H, s), 9.44 (1H, br)

Приклад 5

Приготування дигдрату 5-[2-етокси-5-(4-метилпіперазин-1-ілсульфоніл)феніл]-1,6-дигідро-1-метил-3-пропілпіразоло [4,3-й] піримідин-7-одина метансульфонату (дигдрат месилату силденафілу)

5-[2-етокси-5-(4-метилпіперазин-1-ілсульфоніл) феніл]-1,6-дигідро-1-метил-3-пропілпіразоло [4,3-д] піримідин-7)¹ (100г, 0.21 моль) було розчинено у 2-бутаноні (1500мл) при 55°C та гарячий флегм. До цього гарячого розчину у 2-бутаноні додали розчин метаносульфонові кислоти (14.9мл, 0.23 моль) у воді (75мл). Через 20 хвилин утворився осад. Суміш дали охолонути та гранулюватися протягом 6 годин при температурі зовнішнього середовища. Титульний продукт зібрали шляхом фільтрування та висушили на повітрі, отримавши білий кристалічний твердий матеріал (119.5г, 93.5%). Цей матеріал висушили, нагріваючи у пристрої точки танення й отримали безводну форму, що тане при 272 - 274°C. Обережно висушили невеликий зразок для ЯМР-аналізу та аналізу Карла Фішера.

Результати δ (CD₃SOCD₃)² 0.93 (3h, t), 1.33 (3H, t), 1.73 (2H, sextet), 2.29 (3H, s), 2.62 (2H, br), 2.76 (2H, t), 2.79 (3H, s), 3.15 (2H, br), 3.29 (HDO максимум), 3.45 (2H, br), 3.78 (2H, br), 4.15 (3H, s), 4.21 (2H, q), 7.4 (1H, d), 7.9 (1h, s), 7.8 (H, dd), 9.43 (1H, br), 12.21 (1H, s).

Вологовміст (по Карлу Фішеру) 3.67% (теоретичний для дигдрату = 5.93%)

1 Приготовано, як описано у патенті США 5, 250, 534 та європейському патенті 0463756

2 ЯМР-дані були отримані на спектрометрі типу Varian Unity 300, що працював на частоті 300МГц

3 Дані по Карлу Фішеру були отримані з допомогою приладу типу Metrohm 701 KF Titrino

Приклад 6

Приготування моногдрату 5-[2-етокси-5-(4-метилпіперазин-1-ілсульфоніл)феніл]-1,6-дигідро-1-метил-3-пропілпіразоло [4,3-й] піримідин-7-одина метансульфонату (моногдрату месилату силденафілу)

Безводний 5-[2-етокси-5-(4-метилпіперазин-1-ілсульфоніл)феніл]-1,6-дигідро-1-метил-3-пропілпіразоло[4,3-й]піримідин-7-одина метансульфонат (1.082г) було суспензовано у розчині ацетону (19.4мл) та води (0.6мл). Цю суміш перемішували протягом 1 тижня при температурі приміщення, а потім додали 55 мікролітрів води, через декілька днів ще 30 мікролітрів води, а тоді ще 15 мікролітрів води. Кристалічний моногдратний продукт зібрали шляхом фільтрування та просушили на повітрі (отримали 0.848г, 84%). Термогравіметричний аналіз показав втрату 1.21% ваги для 80°C з подальшою втратою ваги 1.76% для 125°C відносно моногдрату продукту.

