



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 18 222 T2 2005.07.28**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 0 967 214 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 18 222.0**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 304 425.4**

(96) Europäischer Anmeldetag: **08.06.1999**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **29.12.1999**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **23.06.2004**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **28.07.2005**

(51) Int Cl.⁷: **C07D 487/04**
A61K 31/505

(30) Unionspriorität:

9813452 **22.06.1998** **GB**

9820837 **24.09.1998** **GB**

9903177 **13.02.1999** **GB**

(73) Patentinhaber:

Pfizer Ireland Pharmaceuticals, Dun Laoghaire, IE

(74) Vertreter:

**Krohn, S., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Ass., 79108
Freiburg**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**Billotte, Anne, Sandwich, Kent, CT13 9NJ, GB;
Dunn, Peter James, Sandwich, Kent, CT13 9NJ,
GB; Henry, Brian Thomas, Sandwich, Kent, CT13
9NJ, GB; Marshall, Peter Vallance, Sandwich,
Kent, CT13 9NJ, GB; Woods, Joanna Jayne,
Sandwich, Kent, CT13 9NJ, GB**

(54) Bezeichnung: **Intranasale Zubereitungen zur Behandlung sexueller Störungen**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung bezieht sich auf intranasale Formulierungen von cyclisches-Guanosin-3',5'-monophosphat Phosphodiesterase-Typ-5(cGMP PDE5)-Inhibitoren, die insbesondere die Verbindung Sildenafil umfassen, zur Behandlung von sexuellen Störungen, wie Impotenz. Die Erfindung umfasst auch Sildenafilmesylat und intranasale Formulierungen desselben und dessen Verwendung bei der Behandlung sexueller Störungen.

[0002] Entsprechend der Spezifizierung unserer internationalen Patentanmeldung WO94/28902 haben wir entdeckt, dass Verbindungen, die Inhibitoren des cGMP PDE5-Enzyms sind, potente und wirksame Verbindungen zur Behandlung von männlicher erektiler Dysfunktion (MED, Impotenz) und weiblichen Sexualstörungen sind. Diese Entdeckung führte zu der Entwicklung der Verbindung Sildenafil (5-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)phenyl]-1,6-dihydro-1-methyl-3-propylpyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on) (VIAGRA™), was sich als hervorstechend erfolgreich als erste orale wirksame Behandlung von MED erwies. WO98/53819, die am 3. Dezember 1998 (nach dem Prioritätsdatum der vorliegenden Erfindung) veröffentlicht wurde, beansprucht intranasale Zusammensetzungen von cGMP-Phosphodiesteraseinhibitoren, die Sildenafil umfassen, zur Behandlung erektiler Dysfunktion.

[0003] Der intranasale Weg wurde zuvor als Verabreichungsweg für bestimmte pharmazeutische Produkte eingesetzt. Die Absorptionsrate eines Mittels von der Nasenhöhle ist von einer Zahl von Variablen abhängig; zwei Hauptfaktoren sind jedoch die zur Absorption verfügbare Oberfläche und der lokale Blutfluss der Nasenhöhle. Die zur Absorption verfügbare Oberfläche wird durch den Nasenhöhlenluftstromwiderstand diktiert, der von einem dichten Kapillarnetz von erektilen kavernösem Gewebe in der Nasenhöhle gesteuert wird. Gefäßerweiterung dieser Gewebe führt zur z.B. nasalen Verstopfung oder Rhinitis, was den Luftstromwiderstand vergrößert und die verfügbare Oberflächenfläche zur Arzneimittelabsorption verringert. Eine Gefäßerweiterung kann jedoch auch den Blutfluss vergrößern und die Absorption durch Vergrößerung der Entfernungsrates des Arzneimittels von der Absorptionsstelle verstärken.

[0004] Es hat sich gezeigt, dass Gefäßerweiterung einen großen Bereich von Wirkungen auf nasale Arzneimittelabsorption hat. Vergrößerter nasaler Blutfluss, nasale Entzündung und Rhinitis haben bei manchen Mitteln keine Wirkung auf die intranasale Absorption gezeigt, es wurde jedoch gezeigt, dass diese Wirkungen die Absorption anderer Mittel sowohl vergrößern als auch verringern. Daher ist es unklar, ob eine Gefäßerweiterung zu einer verstärkten oder reduzierten nasalen Absorption infolge einer intranasalen Dosierung eines Arzneimittels führt.

[0005] Inhibitoren des PDE5-Enzyms sind potente Gefäßerweiterer. Es wurde gezeigt, dass PDE5 im Kapillarnetz der Nasenhöhle lokalisiert ist. Man kann daher erwarten, dass Inhibitoren dieses Enzyms zu einer lokalen Gefäßerweiterung und nasaler Verstopfung führen könnten. Es wäre zu erwarten, dass die intranasale Verabreichung eines PDE5-Inhibitors lokale Gefäßerweiterung verstärkt und nasale Verstopfung bewirken könnte. Lokal vergrößerter Blutfluss kann die Absorptionsrate des Arzneimittels verstärken, aber Gefäßerweiterung könnte nasale Verstopfung bewirken, was die verfügbare Oberfläche zur Absorption verringern könnte. Zudem könnte das Arzneimittel lokale Reizungen bewirken. Daher ist die Wirksamkeit und Akzeptanz dieses Verabreichungswegs für diese Mittel schwer vorherzusagen.

[0006] Wir haben überraschenderweise entdeckt, dass Sildenafil erfolgreich auf dem intranasalen Weg verabreicht werden kann und darüber hinaus das Arzneimittel überraschend infolge intranasaler Verabreichung im Vergleich zu der entsprechenden oralen Dosis schneller absorbiert wird, was zu einem schnelleren Einsetzen der Wirkung und Wirksamkeit bei geringeren Dosierungen führt. Obwohl PDE5-Inhibitoren, wie im vorhergehenden erklärt, das Potenzial, nasale Verstopfung zu bewirken, besitzen, war diese Wirkung nicht ausreichend, um die schnelle Absorption des Arzneimittels zu hemmen.

[0007] Ein weiterer Faktor, der die Fähigkeit eines Produkts, infolge der nasalen Verabreichung absorbiert zu werden, beeinflusst, ist die Wasserlöslichkeit. Dies erlaubt das Lösen einer Verbindung in dem Mucosagewebe, das die Nasenhöhle auskleidet, wenn es als Pulver verabreicht wird. Da zudem nur ein geringes Volumen einer nasalen Formulierung (wie ein wässriges Spray) appliziert werden kann, ist es wichtig, für die Verabreichung als Lösung eine ausreichend hohe Konzentration des Wirkstoffs erreichen zu können, um sicherzustellen, dass ausreichend Arzneimittel in jedes Nasenloch verabreicht werden kann.

[0008] Entsprechend der vorliegenden Erfindung haben wir entdeckt, dass ein spezielles Salz von Sildenafil, Sildenafilmesylat, unerwartet hohe Wasserlöslichkeit besitzt, und dies macht es besonders geeignet für die

Verwendung in wässrigen intranasalen Formulierungen. Sildenafilmesylat ist eine neue Salzform von Sildenafil und bildet den primären Aspekt dieser Erfindung. Wir haben auch entdeckt, dass Sildenafilmesylat ein kristallines Mono- und Dihydrat bildet, die in Bezug auf ihre Langzeitstabilität bei der Lagerung Vorteile besitzen und dies bildet ein weiteres Merkmal dieses Aspekts der Erfindung.

[0009] Zusätzlich dazu, dass es besonders zur intranasalen Verabreichung geeignet ist, kann Sildenafilmesylat auf einer Zahl anderer Wege, bei denen eine hohe Wasserlöslichkeit von Vorteil ist, verabreicht werden.

[0010] Intranasale Formulierungen sind auf dem Fachgebiet bekannt und können entweder Pulverformulierungen oder häufiger Nasensprays sein. Solche Sprays umfassen typischerweise eine Lösung des wirksamen Arzneimittels in physiologischer Kochsalzlösung oder anderen pharmazeutisch geeigneten Trägerflüssigkeiten. Verschiedene Nasenspraykompressionspumpen sind auf dem Gebiet ebenfalls bekannt und können zur Abgabe einer vorbestimmten Dosis des wirksamen Arzneimittels kalibriert werden.

[0011] Die nasalen Formulierungen sollten eine Dosis von cGMP-PDE5-Inhibitor von 1 bis 100 mg, vorzugsweise 5 bis 20 mg pro Schuss, der als einer oder mehrere Schüsse pro Nasenloch abgegeben werden kann, abgeben.

[0012] Typische Volumina, die für Lösungsformulierungen verwendet werden, sind 25 bis 200 µl, vorzugsweise 75 bis 150 µl pro Dosis in jedes Nasenloch. Die intranasalen Lösungsformulierungen können als Tropfen aus einer Nasentropfflasche oder als Aerosole nach der Verabreichung aus Drückflaschen, Einzeleinheitsdosis- oder abmessbare Dosispumpsprays verabreicht werden. Zur Verhinderung nasaler Reizung werden die Formulierungen zweckmäßigerweise auf einen pH-Wert von 3 bis 8, vorzugsweise 4 bis 7 unter Verwendung von Standardpuffersystemen, wie Citrat-, Lactat- oder Phosphatpuffern, zur Kontrolle des pH-Werts gepuffert. Zusätzlich muss die Osmolarität unter Verwendung von Standardosmogenen (z.B. Natriumchlorid, Mannitol oder Glucose) so angepasst werden, dass die Formulierung isotonisch ist.

[0013] Zusätzliche Stabilisierungsmittel können benötigt werden, um die chemische Stabilität der Formulierungen zu verbessern; d.h. Antioxidantien, wie Natriummetabisulfit, Natriumbisulfit oder Tocopherol oder Metallchelatbildner, wie Ethylendiamintetraessigsäure.

[0014] Ein Einzeleinheitsdosisspray kann aseptisch zubereitet werden oder zum Schluss sterilisiert werden, um ein steriles Endprodukt herzustellen. Alternativ können Mehrfachdosisabmessungsventilpumpensysteme unter Verwendung von chemischen Konservierungsmitteln (z.B. Benzalkoniumchlorid oder Benzylalkohol) frei von mikrobieller Verunreinigung gehalten werden.

[0015] Geschmacksstoffe, Duftstoffe und Feuchthaltemittel können auch hinzugegeben werden, um die Akzeptanz der Formulierungen bei den Patienten zu verbessern.

[0016] Eine besondere und bevorzugte Formulierung umfasst eine Lösung des wirksamen cGMP PDE5-Inhibitors in 5 (Gewicht/Volumen) wässrigem Glycerin.

[0017] In einem anderen besonderen und bevorzugten Aspekt der Erfindung haben wir entdeckt, dass es durch Verwendung eines Löslichkeitsverstärkers möglich ist, die wässrige Löslichkeit von Sildenafilmesylat weiter zu verbessern. Beispiele geeigneter Löslichkeitsverstärker umfassen Xanthine (z.B. Coffein), Vitamine (z.B. Nicotinamid) und pharmazeutische Streckmittel (z.B. Vanillin und Benzylalkohol). Eine Kombination von jedem dieser Mittel ist auch möglich.

[0018] Als löslichkeitsverstärkende Mittel sind Coffein (vorzugsweise bei einer Konzentration von 1,0 bis 2,5% (Gew/V)); Nicotinamid (vorzugsweise 3,0 bis 20,0% (Gew/V)); Vanillin (vorzugsweise 0,5 bis 2,5% (Gew/V)); und Benzylalkohol (vorzugsweise 0,5 bis 2,5% (Gew/V)) bevorzugt. Eine Kombination von Nicotinamid und Vanillin ist auch bevorzugt. Unter Verwendung solcher löslichkeitsverstärkenden Mittel ist es möglich, die Löslichkeit von Sildenafilmesylat in Wasser von etwa 60 mg/ml auf über 100 mg/ml zu vergrößern. Dies erlaubt es, eine höher konzentrierte Lösung zu verabreichen, was ein schnelles Einsetzen der Wirkung erleichtert und das Reizungspotenzial verringert. Eine besondere und bevorzugte Formulierung umfasst 100 mg/ml Sildenafilmesylat und 15 mg/ml Coffein in einer gepufferten wässrigen Lösung. Der pH-Wert der Lösung wird zweckmäßigerweise auf den pH-Wert 3–5, vorzugsweise auf den pH-Wert 4,2 durch die Zugabe einer Base, z.B. Natriumhydroxid, angepasst.

[0019] Die Formulierungen werden in geeigneter bequemer Weise durch Auflösen von Sildenafilmesylat, dem

Löslichkeitsverstärker und Puffer in Wasser unter, falls nötig, Anpassung des pH-Werts, Sterilisieren durch Filtration oder einen Autoklaven und aseptisches Einfüllen in Sprayflaschen oder andere Spenderflaschen zubereitet. Alternativ kann die freie Base von Sildenafil einer wässrigen Lösung von Methansulfonsäure und dem Löslichkeitsverstärker (z.B. Coffein) hinzugegeben, bis zum Auflösen gerührt, Puffer hinzugegeben und der pH-Wert vor dem Sterilisieren und Einfüllen wie im vorhergehenden angepasst werden.

[0020] Pulverformulierungen können Themen der Stabilität im Zusammenhang mit flüssigen Formulierungen überwinden und sind nicht durch die Löslichkeit begrenzt, daher können höhere Dosen in die Nasenhöhle abgegeben werden. Sildenafilmesylat kann als Pulverformulierung formuliert werden, wobei es unter Verwendung spezialisierter Arzneimittelabgabevorrichtungen (von Herstellerherstellern, wie Mait Spa, Italien; Valois SA, Frankreich; Pfeiffer, Deutschland oder Orion, Finnland erhältlich) in die Nase eingeblasen wird. Das Pulver kann in harten Gelatinekapseln, Folienblister oder als ein integrierter Teil der Vorrichtung zur Abgabe von einzelnen Einheitsdosen platziert werden. Alternativ sind auch Mehrfachdosistrockenpulversysteme erhältlich.

[0021] Die Teilchengröße des Pulvers ist ein wichtiger Faktor zur erfolgreichen Abgabe in die Nasenhöhle. Pulver mit einer Teilchengröße $< 1 \mu\text{m}$ besitzen die Tendenz, durch die Nase getragen zu werden und in die Lungen eingeatmet zu werden, während größere Teilchen keine ausreichende Auflösungsrate, um die Absorption während der kurzen nasalen Aufenthaltszeit zuzulassen, haben können. Eine zweckmäßige Teilchengrößenverteilung für Pulverformulierungen gemäß der vorliegenden Erfindung ist $1\text{--}100 \mu\text{m}$, vorzugsweise $5\text{--}40 \mu\text{m}$.

[0022] Zudem werden Trägerpulver, wie Lactose und Dextrose, oft mit dem Arzneimittelpulver vermischt, um die Herstellung und Dosisreproduzierbarkeit bei intranasaler Verabreichung zu unterstützen.

[0023] Daher umfasst die Erfindung auch eine intranasale pharmazeutische Formulierung für die Behandlung von männlicher erektiler Dysfunktion oder weiblicher Sexualstörungen, die Sildenafilmesylat zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Verdünnungsmittel oder Träger in einer Form, die zur intranasalen Verabreichung angepasst ist, umfasst.

[0024] Die Wirksamkeit der intranasalen Formulierungen der vorliegenden Erfindung wurde bei Hunden bewertet. Vier Hunde, die fasten gelassen wurden, wurden leicht anästhetisiert, wobei jeder 5 mg des cGMP-PDE5-Inhibitors in jedes Nasenloch erhielt. Das Arzneimittel wurde sowohl als Pulver wie auch als Lösung verabreicht. Plasmawerte des Wirkstoffs wurden gemessen und mit Plasmawerten, die erhalten wurden, als die Hunde zuvor oral mit dem Mittel dosiert wurden, verglichen.

[0025] Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigten, dass intranasale Verabreichung von Sildenafil zu schnellen und bedeutend höheren Blutplasmawerten führte, als sie infolge oraler Verabreichung erhalten wurden. Sildenafilmesylat war besonders wirksam.

[0026] Daher ergab eine Lösungsdosis von $0,7 \text{ mg/kg}$ von Sildenafilmesylat, das auf intranasalem Wege an vier Hunde verabreicht wurde, mittlere Spitzenblutplasmawerte von 407 ng/ml nach einer Zeitspanne von 5 min . Dies kann mit einer oralen Dosis von $1,4 \text{ mg/kg}$ von Sildenafilcitrat verglichen werden, die mittlere Spitzenblutplasmawerte von 204 ng/ml nach 136 min ergab.

[0027] Diese Ergebnisse wurden beim Menschen bestätigt, wobei Untersuchungen an Freiwilligen gezeigt haben, dass Blutplasmawerte von Sildenafil, die mit oraler Dosierung vergleichbar sind, infolge intranasaler Verabreichung von Sildenafilmesylat erhalten werden können, wobei Spitzenblutplasmawerte 5 bis 15 min nach der Verabreichung auftreten.

[0028] Die folgenden Beispiele stellen die Zubereitung der Formulierungen der Erfindung wie auch die Zubereitung von Sildenafilmesylat und den kristallinen Hydraten desselben dar.

BEISPIEL 1

INTRANASALE LÖSUNGSFORMULIERUNGEN

[0029] Intranasale Lösungsformulierungen wurden aus den folgenden Zusammensetzungen zubereitet:

- | | | | |
|----|--------------------------------|-------|-------|
| 1. | Sildenafilmesylat | 50 mg | |
| | Wasser für Injektionszwecke | auf | 1 ml. |
| 2. | Sildenafilmesylat | 50 mg | |
| | Glucose | 50 mg | |
| | Wasser für Injektionszwecke | auf | 1 ml. |
| 3. | Sildenafilmesylat | 50 mg | |
| | Glucose | 50 mg | |
| | Benzylalkohol | 10 mg | |
| | Wasser für Injektionszwecke | auf | 1 ml. |
| 4. | Sildenafilmesylat | 25 mg | |
| | 5 % (Gew/V) wässriges Glycerin | auf | 1 ml. |
| 5. | Sildenafilmesylat | 50 mg | |
| | 5 % (Gew/V) wässriges Glycerin | auf | 1 ml. |

[0030] Die Lösungen wurden aseptisch filtriert und in Plastiknasensprayflaschen gefüllt.

BEISPIEL 2

INTRANASALE LÖSUNGSFORMULIERUNG

[0031] Eine Lösung, die das folgende enthält, wurde zubereitet:

Sildenafilmesylat	10 g
Coffein	1,5 g
Natriumdihydrogenphosphat	0,69 g
Destilliertes Wasser	auf 100 ml

[0032] Die Lösung wurde gerührt, um die Bestandteile zu lösen, und der pH-Wert wurde durch die Zugabe von 1 M Natriumhydroxidlösung auf 4,2 eingestellt. Die Lösung wurde durch Ultrafiltration oder durch einen Autoklaven bei 120°C 20 min lang sterilisiert und die abgekühlte Lösung wurde aseptisch in Einzeldosennasensprayvorrichtungen zur Abgabe einer Einheitsdosis von 100 Mikrolitern gefüllt.

[0033] Zusammensetzungen wurden ähnlich unter Verwendung von Nicotinamid (5,0 g); Vanillin (1,5 g) oder Benzylalkohol (1,5 g) anstelle von Coffein zubereitet.

BEISPIEL 3

INTRANASALE PULVERFORMULIERUNGEN

[0034] Eine intranasale Pulverformulierung wurde aus der folgenden Zusammensetzung zubereitet:

Sildenafilmesylat	5 mg (A)
Lactose	35 mg

[0035] Die Zusammensetzung wurde auf eine durchschnittliche Teilchengröße von 20 µm gemahlen und in eine Gelatinekapsel zur Verwendung mit einem gewerblichen Nasenbestäuber gefüllt.

BEISPIEL 4

Zubereitung von

5-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)phenyl]-1,6-dihydro-1-methyl-3-propylpyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on)methansulfonatsalz (Sildenafilmesylat)

[0036] 5-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)phenyl]-1,6-dihydro-1-methyl-3-propylpyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on)¹ (100 g, 0,21 mol) wurden in siedendem Aceton (3000 ml) gelöst. Methansulfonsäure (14,9 ml, 0,23 mol) wurden der heißen Acetonlösung zugegeben. Innerhalb von 10 s wurde ein Präzipitat gebildet. Die Mischung wurde 48 h lang abkühlen und ein Granulat bilden gelassen. Das Titelprodukt wurde durch Filtration gesammelt und im Vakuum getrocknet, wobei ein weißer kristalliner Feststoff (116,9 g, 96,8%), Fp 272–274°C, erhalten wurde.

Gefunden: C, 48,33; H, 5,99; N, 14,68. C₂₃H₃₄N₆O₇S₂ benötigt C, 48,41; H, 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 (2 H, t), 2,79 (3H, s), 3,16 (H, 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).

BEISPIEL 5

Zubereitung von

5-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)phenyl]-1,6-dihydro-1-methyl-3-propylpyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on)methansulfonatdihydrat (Sildenafilmesylatdihydrat)

[0037] 5-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)phenyl]-1,6-dihydro-1-methyl-3-propylpyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on)¹ (100 g, 0,21 mol) wurden in 2-Butanon (1500 ml) bei 55°C gelöst und unter Rückflusskühlung erhitzt. Der heißen 2-Butanonlösung wurde eine Lösung von Methansulfonsäure (14,9 ml, 0,23 mol) in Wasser (75 ml) hinzugegeben. Nach 20 min bildete sich ein Präzipitat. Die Mischung wurde 6 h bei Raumtemperatur sich abkühlen und ein Granulat bilden gelassen. Das Titelverbindung wurde durch Filtration gewonnen und luftgetrocknet, wobei ein weißer kristalliner Feststoff (119,5 g, 93,5%) entstanden war. Dieses Material dehydriert bei Erhitzen in einer Schmelzpunktvorrichtung, wobei die wasserfreie Form, die bei 272–274°C schmilzt, entsteht. Eine kleine Probe wurde für die NMR- und Kai-Fischer-Analyse vorsichtig getrocknet.

Gefunden: δ (CD₃SOCD₃)² 0,93 (3H, t), 1,33 (3H, t), 1,73 (2H, Sextett), 2,29 (3H, s), 2,62 (2H, br), 2,76 (2H, t), 2,79 (3H, s), 3,15 (2H, br), 3,29 (HDO-Peak), 3,45 (2 H, br), 3,78 (2H, br), 4,15 (3H, s), 4,21 (2H, g), 7,4 (1H, d), 7,9 (1H, s), 7,8 (H, dd), 9,43 (1H, br), 12,21 (1H, s).

[0038] Wassergehalt (durch Karl Fischer)³ = 6,7% (theoretisch für Dihydrat = 5,93%).

1. Zubereitet wie in US-Patent 5 250 534 und europäischem Patent 0463756 beschrieben.
2. Die NMR-Daten wurden durch ein Varian Unity 300 Spectrometer, das bei 300 MHz arbeitet, erhalten.
3. Karl-Fischer-Daten wurden durch ein Metrohm 701 KF Titrino Instrument erhalten.

BEISPIEL 6

Zubereitung von

5-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)phenyl]-1,6-dihydro-1-methyl-3-propylpyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on)methansulfonatmonohydrat (Sildenafilmesylatmonohydrat)

[0039] Wasserfreies 5-[2-Ethoxy-5-(4-methylpiperazin-1-ylsulfonyl)phenyl]-1,6-dihydro-1-methyl-3-propylpyrazolo[4,3-d]pyrimidin-7-on)methansulfonat (1,082 g) wurde in einer Lösung von Aceton (19,4 ml) und Wasser (0,6 ml) suspendiert. Die Suspension wurde 1 Woche lang bei Raumtemperatur gerührt und weitere 55 Mikroliter Wasser wurden zugegeben, worauf ein paar Tage später 30 Mikroliter Wasser und dann 15 Mikroliter Wasser folgten. Das kristalline Monohydratprodukt wurde durch Filtration gesammelt und luftgetrocknet (Ausbeute 0,848 mg; 84%). Thermogravimetrieanalyse zeigte einen Gewichtsverlust von 1,21% bis 80°C gefolgt von einem weiteren Verlust von 1,76% bis 125°C in Übereinstimmung mit einem Monohydratprodukt.

Patentansprüche

1. Intrasale pharmazeutische Formulierung zur Behandlung von männlicher erektiler Dysfunktion oder weiblichen Sexualstörungen, die Sildenafilmesylat zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Verdünnungsmittel oder Träger in einer zur intranasalen Verabreichung angepassten Form umfasst.

2. Intrasale Formulierung gemäß Anspruch 1 in Form einer wässrigen Lösung oder einer Pulverformulierung.

lierung.

3. Intrasale Formulierung gemäß Anspruch 1, die Sildenafilmesylat in 5%-igem (Gewicht/Volumen) wässrigem Glycerin umfasst.

4. Intrasale Formulierung gemäß Anspruch 1, die Sildenafilmesylat und Koffein in einer gepufferten wässrigen Lösung umfasst.

5. Intrasale Formulierung gemäß Anspruch 9, die 100 mg/ml Sildenafilmesylat und 15 mg/ml Koffein in einer auf einen pH-Wert von 4,2 gepufferten wässrigen Lösung umfasst.

6. Intrasale Pulverformulierung gemäß Anspruch 1, die Sildenafilmesylat mit einer Teilchengröße von 5 bis 40 μm optional mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger umfasst.

7. Intrasale pharmazeutische Zubereitung, die Sildenafilmesylat zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Verdünnungsmittel oder Träger gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 in einem intranasalen Abgabesystem oder einer intranasalen Abgabevorrichtung umfasst.

8. Verwendung von Sildenafilmesylat zur Herstellung eines intranasalen Medikaments zur Behandlung von männlicher erektiler Dysfunktion oder weiblichen Sexualstörungen.

9. Sildenafilmesylat.

10. Kristallines Mono- oder Dihydrat von Sildenafilmesylat.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen