



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 60 2004 012 117 T2** 2009.02.26

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 658 053 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **60 2004 012 117.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US2004/019106**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **04 786 037.4**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2005/013937**

(86) PCT-Anmeldetag: **23.07.2004**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **17.02.2005**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **24.05.2006**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **27.02.2008**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **26.02.2009**

(51) Int Cl.⁸: **A61K 9/14** (2006.01)

A61K 9/19 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

489101 P **23.07.2003** **US**

(73) Patentinhaber:

**Elan Pharma International Ltd., Athlone,
Westmeath, IE**

(74) Vertreter:

**Patentanwälte Isenbruck Bösl Hörschler
Wichmann Huhn, 81675 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LI, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI,
SK, TR**

(72) Erfinder:

**RYDE, Tuula A., Malvern, PA 19355, US; HOVEY,
Douglas C., Gilbertsville, Pennsylvania 19525, US;
BOSCH, H. William, Bryn Mawr, PA 19010, US**

(54) Bezeichnung: **NEUE ZUSAMMENSETZUNGEN VON SILDENAFIL-FREIER BASE**

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

Verwandte Anmeldungen

[0001] Die vorliegende Anmeldung beansprucht die Priorität der vorläufigen U.S.-Patentanmeldung Nr. 60/489 101, eingereicht am 23. Juli 2003.

Gebiet der Erfindung

[0002] Die vorliegende Erfindung betrifft Zusammensetzungen von freier Base von Sildenafil mit einer effektiven mittleren Partikelgröße von weniger als etwa 2 µm. Vorzugsweise umfassen die Zusammensetzungen auch mindestens einen Oberflächenstabilisator, der mit der Oberfläche der Partikel von freier Base von Sildenafil assoziiert ist. Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen beseitigen überraschenderweise im Wesentlichen die Variabilität der Absorption des Arzneimittels nach Nahrungsaufnahme/nüchtern.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

A. Hintergrund hinsichtlich nanopartikulärer Zusammensetzungen

[0003] Nanopartikuläre Zusammensetzungen, die zuerst in der US-Patentschrift Nr. 5 145 684 ("das '684-Patent") beschrieben wurden, sind Partikel, die aus einem schlecht löslichen therapeutischen oder diagnostischen Mittel, die an Oberfläche davon eine Assoziation mit einem nicht vernetzten Oberflächenstabilisator aufweisen. Die '687er Patentschrift beschreibt keine nanopartikelulären Zusammensetzungen von Sildenafil, die freie Base von Sildenafil einschließen.

[0004] Verfahren zur Herstellung von nanopartikulären Zusammensetzungen sind beispielsweise in den US-Patentschriften Nm. 5 518 187 und 5 862 999, beide über "Method of Grinding Pharmaceutical Substances" in der US-Patentschrift Nr. 5 718 388 über "Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances" und in der US-Patentschrift Nr. 5 510 118 über "Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles" beschrieben. Diese Patentschriften beschreiben nicht die Verfahren zur Herstellung von nanopartikulärem Sildenafil, einschließlich von freier Base von Sildeanfil.

[0005] Nanopartikuläre Zusammensetzungen sind beispielsweise auch beschrieben in den US-Patentschriften Nrn. 5 298 262 über "Use of Ionic Cloud Point Modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization"; 5 302 401 über "Method to Reduce Particle Size Growth During Lyophilization"; 5 318 767 über "X-Ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging"; 5 326 552 über "Novel Formulation For Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using High Molecular Weight Non-ionic Tensids"; 5 328 404 über "Method of X-Ray Imaging Using Iodinated Aromatic Propanedioates"; 5 336 507 über "Use of Charged Phospholipids to Reduce Nanoparticle Aggregation"; 5 340 564 über "Formulations Comprising Olin 10-G to Prevent Particle Aggregation and Increase Stability"; 5 346 702 über "Use of Non-Ionic Cloud Point Modifiers to Minimize Nanoparticulate Aggregation During Sterilization"; 5 349 957 über "Preparation and Magnetic Properties of Very Small Magnetic-Dextran Particles"; 5 352 459 über "Use of Purified Surface Modifiers to Prevent Particle Aggregation During Sterilization"; 5 399 363 und 5 494 683 beide über "Surface Modified Anticancer Nanoparticles"; 5 401 492 über "Water Insoluble Non-Magnetic Manganese Particles as Magnetic Resonance Enhancement Agents"; 5 429 824 über "Use of Tyloxapol as a Nanoparticulate Stabilizer"; 5 447 710 über "Method for Making Nanoparticulate X-Ray Blood Pool Contrast Agents Using High Molecular Weight Non-ionic Tensids"; 5 451 393 über "X-Ray Contrast Compositions Useful in Medical Imaging"; 5 466 440 über "Formulations of Oral Gastrointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays"; 5 470 583 über "Method of Preparing Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation"; 5 472 683 über "Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbamic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging"; 5 500 204 über "Nanoparticulate Diagnostic Dimers as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging"; 5 518 738 über "Nanoparticulate NSAID Formulations"; 5 521 218 über "Nanoparticulate Iododipamide Derivatives for Use as X-Ray Contrast Agents"; 5 525 328 über "Nanoparticulate Diagnostic Diatrizoxy Ester X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging"; 5 543 133 über "Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles"; 5 552 160 über "Surface Modified NSAID Nanoparticles"; 5 560 931 über "Formulations of Compounds as Nanoparticulate Dispersions in Digestible Oils or Fatty Acids"; 5 565 188 über "Polyalkylen Block Copolymers as Surface Modifiers for Nanoparticles"; 5 569 448 über "Sulfated Non-ionic Block Copolymer Tensid as Stabilizer Coatings for Nanoparticle Compositions"; 5 571 536 über "Formulations of Compounds as Nanoparticulate Dispersions in Digestible Oils or Fatty Acids"; 5 573 749 über "Nanoparticulate

Diagnostic Mixed Carboxylic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging"; 5 573 750 über "Diagnostic Imaging X-Ray Contrast Agents"; 5 573 783 über "Redispersible Nanoparticulate Film Matrices With Protective Overcoats"; 5 580 579 über "Sitespecific Adhesion Within the GI Tract Using Nanoparticles Stabilized by High Molecular Weight, Linear Poly(ethylene Oxide) Polymers"; 5 585 108 über "Formulations of Oral Gastrointestinal Therapeutic Agents in Combination with Pharmaceutically Acceptable Clays"; 5 587 143 über "Butylene Oxide-Ethylene Oxide Block Copolymers Tensids as Stabilizer Coatings for Nanoparticulate Compositions"; 5 591 456 über "Milled Naproxen with Hydroxypropyl Cellulose as Dispersion Stabilizer"; 5 593 657 über "Novel Barium Salt Formulations Stabilized by Non-ionic and Anionic Stabilizers"; 5 622 938 über "Sugar Based Tensid for Nanocrystals"; 5 628 981 über "Improved Formulations of Oral Gastrointestinal Diagnostic X-Ray Contrast Agents and Oral Gastrointestinal Therapeutic Agents"; 5 643 552 über "Nanoparticulate Diagnostic Mixed Carbonic Anhydrides as X-Ray Contrast Agents for Blood Pool and Lymphatic System Imaging"; 5 718 388 über "Continuous Method of Grinding Pharmaceutical Substances"; 5 718 919 über "Nanoparticles Containing the R(-)Enantiomer of Ibuprofen"; 5 747 001 über "Aerosols Containing Beclomethasone Nanoparticle Dispersions"; 5 834 025 for "Reduction of Intravenously Administered Nanoparticulate Formulation Induced Adverse Physiological Reactions"; 6 045 829 "Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers"; 6 068 858 über "Methods of Making Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors Using Cellulosic Surface Stabilizers"; 6 153 225 über "Injectable Formulations of Nanoparticulate Naproxen"; 6 165 506 über "New Solid Dose Form of Nanoparticulate Naproxen"; 6 221 400 über "Methods of Treating Mammals Using Nanocrystalline Formulations of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Protease Inhibitors"; 6 264 922 über "Nebulized Aerosols Containing Nanoparticle Dispersions"; 6 267 989 über "Methods for Preventing Crystal Growth and Particle Aggregation in Nanoparticle Compositions"; 6 270 806 über "Use of PEG-Derivatized Lipids as Surface Stabilizers for Nanoparticulate Compositions"; 6 316 029 über "Rapidly Disintegrating Solid Oral Dosage Form"; 6 375 986 über "Solid Dose Nanoparticulate Compositions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Dioctyl Sodium Sulfosuccinate"; 6 428 814 über "Bioadhesive nanoparticulate compositions having cationic surface stabilizers"; 6 431 478 über "Small Scale Mill"; 6 432 381 über "Methods for Targeting Drug Delivery to the Upper and/or Lower Gastrointestinal Tract"; 6 592 903 über "Nanoparticulate Dispersions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Dioctyl Sodium Sulfosuccinate"; 6 582 285 über "Apparatus for sanitary wet milling"; 6 656 504 über "Nanoparticulate Compositions Comprising Amorphous Cyclosporine"; 6 742 734 über "System and Method for Milling Materials"; und 6 745 962 über "Small Scale Mill and Method Thereof", die alle speziell durch Bezugnahme eingeschlossen sind. Zusätzlich beschreiben die US-Patentanmeldung Nr. 20020012675 A1, veröffentlicht am 31. Januar 2002, über "Controlled Release Nanoparticulate Compositions" und die WO 02/098565 über "System and Method for Milling Materials", nanopartikuläre Wirkstoffzusammensetzungen und sind speziell durch Bezugnahme mit eingeschlossen. Keine dieser Druckschriften beschreibt nanopartikuläre Zusammensetzungen von Sildenafil, die feie Base von Sildeanfil einschließen.

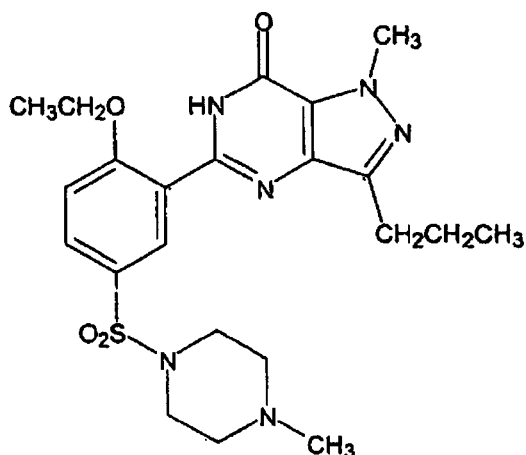
[0006] Amorphe kleinpartikuläre Zusammensetzungen sind beispielsweise beschrieben in den US-Patentschriften Nrn. 4 783 484 über "Particulate Composition and Use Thereof as Antimicrobial Agent"; 4 826 689 über "Method for Making Uniformly Sized Particles from Water-Insoluble Organic Compounds"; 4 997 454 über "Method for Making Uniformly-Sized Particles From Insoluble Compounds"; 5 741 522 über "Ultrasmall, Non-aggregated Porous Particles of Uniform Size for Entrapping Gas Bubbles Within and Methods"; and 5 776 496 über "Ultrasmall Porous Particles for Enhancing Ultrasound Back Scatter". Diese Druckschriften beschreiben keine nanopartikuläre freie Base von Sildenafil.

B. Hintergrund bezüglich freier Base von Sildeanfil und Sildenafilcitrat

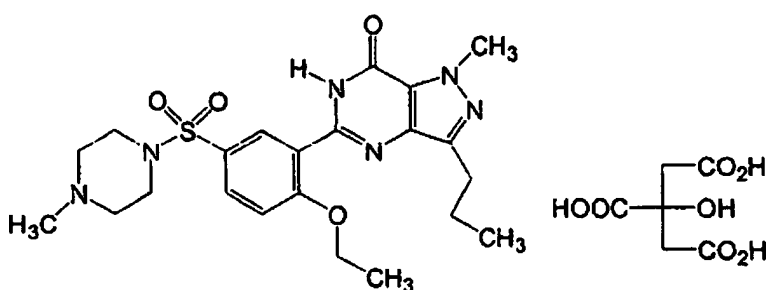
[0007] Sildenafil, einschließlich von freier Base von Sildeanfil und Sildenafilcitrat, ist ein Phosphodiesterase 5 (PDE5)-Inhibitor. PDE5 ist eine cyclische Guanosin-3',5'-monophosphat(cGMP)-spezifische Phosphodiesterase, die einer Klasse von Phosphodiesterasen angehört, die verschiedene Zellfunktionen durch Katalyse der Hydrolyse der Second-messenger-Moleküle (cGMP) und von cyclischem Adenosin-3',5'-monophosphat (cAMP) reguliert. Boolell et al., Int'l J. Impot. Res., 8: 47 (1996).

[0008] Sildenafil, auch als 1-[[3-(6,7-Dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]-4-methylpiperazin bekannt, sowie Verfahren zur Herstellung dieser Verbindungen und von Salzen und Derivaten davon und Verfahren zur Verwendung zur Behandlung der Erektionsdysfunktion (ED) sind in den US-Patentschriften Nrn. 5 250 534 über "Pyrazolopyrimidinone Antianginal Agents" und 6 469 012 über "Pyrazolopyrimidinones for the Treatment of Impotence" besprochen. Siehe auch EP 463 756.

[0009] Sildenafil-freie Base besitzt die folgende Struktur:



[0010] Gemäß Physician's Desk Reference (2003) besitzt Sildenafilcitrat die folgende chemische Strukturformel:



[0011] Sildenafil, einschließlich von freier Base von Sildenafil und Sildenafilcitrat, ist ein selektiver Inhibitor der cGMP-spezifischen PDE5. Siehe The Physicians' Desk Reference, 55. Ausg., S. 2 454 (2001). Sildenafil zeigt die folgende Selektivität bezüglich PDE5: > 80-fach für PDE1, > 1 000-fach für PDE2 und PDE4 und > ca. 4 000-fach für PDE3. Sildenafil ist für PDE5 nur ungefähr 10-fach so wirksam im Vergleich zu PDE6, allerdings hat die Hemmung von PDE6 in einigen Individuen zu Sehstörungen geführt.

[0012] Sildenafilcitrat, das unter dem Warennamen VIAGRA® (Pfizer, Inc., USA) in 25-, 50- und 100-mg-Tabletten auf dem Markt ist, ist auch als 1-[[3-(6,7-Dihydro-1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl]-4-methylpiperazinecitrat bekannt.

[0013] Sildenafilcitrat besitzt die empirische Formel $C_{22}H_{30}N_6O_4S \cdot C_6H_8O_7$ und ein Molekulargewicht von 666,71. Siehe The Physicians' Desk Reference, 55. Ausg., S. 2 534 (2001) und The Merck Index, 13. Ausg., S. 1 523 (Merck & Co. 2001). Sildenafilcitrat besitzt eine Löslichkeit von 3,5 mg/ml in Wasser. Siehe The Physicians' Desk Reference auf S. 2 534.

[0014] Die absolute Bioverfügbarkeit von Sildenafilcitrat beträgt 40%, und die Pharmakokinetik ist im Bereich von 25–100 mg Dosis-proportional. Siehe The Physicians' Desk Reference, 55. Ausg., S. 2 535 (2001).

[0015] In gesunden erwachsenen Männern führt eine orale Dosis von 100 mg Sildenafilcitrat zu einer durchschnittlichen C_{max} von 440 ng/ml, einer T_{max} von 60 Minuten und einer $t_{1/2}$ von etwa 4 Stunden. Die Absorption erfolgt hauptsächlich aus dem Dünndarm, somit ist die Magenentleerung für das Einsetzen der Wirkung von Bedeutung. Die Verabreichung von Sildenafilcitrat mit einer fettreichen Mahlzeit verursacht eine durchschnittliche Verzögerung in T_{max} von 60 Minuten und eine durchschnittliche Herabsetzung in C_{max} von 29%. Siehe The Physicians' Desk Reference, 55. Ausg., S. 2 535 (2001).

[0016] Sildenafilcitrat wurde bereits getestet und von der FDA zur Linderungsbehandlung von ED nur bei Männern zugelassen; es kann allerdings auch bei der Behandlung der weiblichen sexuellen Dysfunktion geeignet sein und wird derzeit für diesen Zweck getestet.

[0017] Die mit Sildenafilcitrat einhergehenden Nebenwirkungen umfassen Kopfschmerzen, Erröten, visuelle Effekte und Dyspepsie. Sildenafilcitrat ist in Individuen, die organische Nitrate einnehmen, kontraindiziert.

1. Sildenafil und sexuelle Dysfunktion

[0018] PDE5, die durch Sildenafil spezifisch gehemmt wird, ist an den Mechanismen sowohl der männlichen als auch der weiblichen sexuellen Dysfunktion beteiligt. Die Forschung bezüglich männlicher sexueller Dysfunktion konzentriert sich hauptsächlich auf die ED, die als die andauernde Unfähigkeit eines Mannes zum Erzielen und/oder zum Aufrechterhalten einer Erektion definiert ist, die für eine zufriedenstellende sexuelle Leistung angemessen ist. NIH Consensus Statement of Impotence, *Int'l J. Impot. Res.*, 5: 181 (1993). Sildenafilcitrat (VIAGRA[®], Pfizer, Inc., USA) ist der erste und derzeit einzige PDE5-Inhibitor, der von der FDA zur Behandlung der ED zugelassen ist. Sildenafilcitrat ist derzeit nicht zur Verwendung bei der Behandlung der weiblichen sexuellen Dysfunktion zugelassen; allerdings wird diese Anwendung von Sildenafilcitrat derzeit in klinischen Versuchen evaluiert.

[0019] Die ED betrifft ungefähr 152 Millionen Männer weltweit. Aytac et al., *BJU Int'l*, 84: 50 (1999). Zwischen 2 und 7% der menschlichen männlichen Bevölkerung leidet an ED, wobei die Prävalenz mit dem Alter zunimmt. Leu, *N. Engl. J. Med.*, 342: 1 802 (2000). In den Vereinigten Staaten allein wird geschätzt, dass beispielsweise bis zu 30 Millionen Männer derzeit an ED leiden, und jährlich werden 617 000 neue Fälle an ED bei Männern zwischen dem Alter von 40 und 69 erwartet. NIH Publication No. 95-3923 (1995). Zusätzlich zum Alter sind weitere Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit von ED erhöhen, Herzerkrankung, Hypertension, Diabetes und mit diesen Zuständen verbundene Medikationen. Feldman et al., *J. Urol.*, 151: 54 (1995).

[0020] Da bis zu 80% ED-Fälle eine physiologische Ätiologie aufweisen, ist es erwünscht, ED durch Abzielen auf die physiologische Quelle des Problems wirksam in den Griff zu bekommen. NIH Publication No. 95-3923 (1995). Sildenafil, das ein selektiver Inhibitor der PDE5 ist, ist bei der Behandlung von ED geeignet. Boolell et al., *Br. J. Urol.*, 78: 257–61 (1996).

[0021] In einem gesunden Mann löst die sexuelle Stimulation die Freisetzung von Stickoxid aus den nicht adrenergen, nicht cholinergen Neuronen im Corpus cavernosum des Penis aus. NO aktiviert Guanylatcyclase, die die Umwandlung von 5-Guanosintriphosphat (5-GTP) zu 3',5'-cGMP katalysiert. cGMP vermittelt die intrazelluläre Signaltransduktion über eine Protein-Aktivierungskaskade. Diese Zellsignalisierungskaskade führt zu reduzierten intrazellulären Ca²⁺-Konzentrationen, was die Relaxation der glatten Muskeln im Penis, die Vasodilatation im Corpus cavernosum und schließlich die Erektion verursacht. Moreland et al., *JPET*, 296: 225 (2001).

[0022] Die Hemmung von PDE5 durch Sildenafil verstärkt die normale Wirkung von NO und cGMP. Siehe Boolell et al., *Br. J. Urol.*, 78: 257–61 (1996); und Boolell et al., *Int. J. Impot. Res.*, 8: 47–52 (1996). Die PDE5-Hemmung durch Sildenafil im Corpus cavernosum führt zu einer Zunahme im intrazellulären cGMP-Spiegel, was die glatte Muskulatur des Corpus cavernosum entspannt und den Blutfluss in den Corpus cavernosum gestattet, was eine Erektion verursacht. Als solches verursacht Sildenafil eine Erektion nicht direkt, sondern intensiviert stattdessen die Wirkung des während der sexuellen Stimulierung freigesetzten NO. Andersson und Wagner, *Physiol Rev.*, 75: 191–236 (1995).

[0023] Die weibliche sexuelle Dysfunktion ist erst seit kurzen der Focus von Studien, die Sildenafil betreffen, jedoch wird nun davon ausgegangen, dass sie eine physiologische Grundlage entsprechend der ED besitzt. Die weibliche sexuelle Dysfunktion ist definiert als Störungen im sexuellen Verlangen, der sexuellen Erregung oder der Fähigkeit im Erlangen eines Orgasmus'. Die weibliche sexuelle Dysfunktion umfasst auch sexuelle Schmerzstörungen. Es wird geschätzt, dass etwa 40 Millionen Frauen in den Vereinigten Staaten irgendeine Form von sexueller Störung erfahren. Im Gegensatz zu Männern korreliert die Inzidenz der weiblichen sexuellen Dysfunktion nicht mit dem Alter. Die Inzidenz der weiblichen sexuellen Dysfunktion ist unter Frauen im Alter von 18 bis 59 Jahren gleichmäßig verteilt.

[0024] Aufgrund der Ähnlichkeiten zwischen dem Corpus cavernosum und der Klitoris bezüglich sowohl Struktur als auch Innervation wird davon ausgegangen, dass der Mechanismus der weiblichen sexuellen Dysfunktion und, als Ergebnis, die Behandlung der weiblichen sexuellen Dysfunktion, denjenigen der ED in Männern widerspiegelt.

[0025] Eine Sildenafil-Zusammensetzung, die bei der Behandlung der sexuellen Dysfunktion geeignet ist, muss bestimmte Merkmale aufweisen. Sie muss leicht vom Gastrointestinaltrakt absorbiert werden, schnell das Zielgewebe ohne Beeinflussung des vaskulären Systems erreichen, PDE5 selektiv hemmen und eine vernachlässigbare Abscheidung in anderen Geweben besitzen. Sildenafil-Zusammensetzungen, denen eine ausreichende Selektivität gegenüber PDE5 im Vergleich zu anderen PDE-Isoformen fehlt, können unangenehme

oder potenziell gefährliche Nebenwirkungen aufgrund der Hemmung der PDE-Isoformen, die für die Modulation des Signals für andere Zellprozesse verantwortlich sind, hervorrufen.

2. Sildenafil und andere Zustände

[0026] Obwohl der Fokus der Forschung von Sildenafil die sexuelle Dysfunktion ist, macht die Fähigkeit dieser Verbindung, die glatte Muskelrelaxation zu bewirken, sie bei der Behandlung von anderen Zuständen geeignet. Beispielsweise kann Sildenafil besonders bei der Behandlung von Krankheiten geeignet sein, die durch Störungen der Darmmotilität gekennzeichnet sind, z. B. Reizdarmsyndrom.

3. Nachteilige Eigenschaften von Sildenafilcitrat

[0027] Trotz der demonstrativen Sicherheit von Sildenafilcitrat zur Behandlung der ED verursacht das Arzneimittel immer noch Nebenwirkungen. Individuen berichten von gastrointestinalem Schmerz, Sehstörungen, Erröten, Kopf-, Nacken- und Muskelschmerzen und Hypotonie. Diese Nebenwirkungen beruhen zum Teil auf der Hemmung der PDE-Isoformen, die anders sind als PDE5, sowie auf den signifikant verschiedenen Absorptionsebenen, die zwischen der Verabreichung unter nüchternen Bedingungen und unter den Bedingungen der Nahrungsaufnahme festgestellt werden. Beispielsweise ist bekannt, dass die Sehstörungen, die durch Sildenafilcitrat erfahren werden, durch die Hemmung von PDE6 verursacht werden, und dass das Erröten auf der Hemmung von PDE1 beruht.

[0028] Somit ist es wünschenswert, Dosierungsformen von Sildenafil mit weniger Nebenwirkungen zu erhalten. Zusätzlich ist die Verabreichung der geringstmöglichen Menge an Sildenafil, die erforderlich ist, um eine zufriedenstellende therapeutische Reaktion bereitzustellen, erwünscht.

[0029] Sildenafil ist zur gleichzeitigen Verwendung organischer Nitrate, wie Nitroglyzerin, kontraindiziert, da das Arzneimittel die Nitrat-induzierte Vasodilatation potenziert. Die Menge an Zeit, die erforderlich ist, um Sildenafil aus dem System eines Individuums auszuschleiden, um eine sichere Verabreichung von Nitraten zu ermöglichen, ist derzeit nicht bekannt. Da eine signifikante Überlappung zwischen der Population, die besonders wahrscheinlich an ED leidet, und denjenigen, die Herzerkrankungen aufweisen und die Verwendung von Nitraten erfordern können, besteht, ist dies von besonderer Bedeutung. Die Minimierung der Dosis an Sildenafil führt zu einem schnelleren Clearing der Verbindungen.

4. Frühere Beschreibungen, die Sildenafil betreffen

[0030] Die US-Patentschrift Nr. 6 395 300 über "Porous Drug Matrices and Methods of Manufacture Thereof", beschreibt Dosierungsformen von schlecht wasserlöslichen Arzneimitteln, einschließlich von Sildenafilcitrat. Die Dosierungsform besteht aus einer porösen Arzneimittelmatrix von Arzneimittel-Mikropartikeln. Die Arzneimittelmatrices werden hergestellt durch: (i) Auflösen eines Arzneimittels, wie Sildenafilcitrat, in einem flüchtigen Lösungsmittel, um eine Arzneimittellösung zu bilden, (ii) Kombinieren von mindestens einem Porenbildenden Mittel mit der Arzneimittellösung, um eine Emulsion, Suspension oder eine zweite Lösung zu bilden, und (iii) Entfernen des flüchtigen Lösungsmittels und des Porenbildenden Mittels aus der Emulsion, Suspension oder zweiten Lösung, um die poröse Matrix des Arzneimittels zu ergeben. Das Porenbildende Mittel kann entweder eine flüchtige Flüssigkeit, die mit dem Arzneimittel-Lösungsmittel unmisierbar ist, oder eine flüchtige feste Verbindung sein.

[0031] Ein Nachteil dieser Dosierungsform und des Herstellungsverfahrens besteht darin, dass das Verfahren die Verwendung von flüchtigen Lösungsmitteln erfordert. Lösungsmittel-Präzipitationstechniken zur Herstellung von Partikeln neigen dazu, Partikel zu liefern, die mit Lösungsmitteln verunreinigt sind. Solche Lösungsmittel können nicht vollständig durch die praktischen Herstellungstechniken entfernt werden, und es kann sehr schwierig und teuer, falls nicht unmöglich, sein, die Restlösungsmittel bis auf pharmazeutisch verträgliche Niveaus entsprechend zu entfernen.

[0032] Die Mengen an Restlösungsmitteln, die in pharmazeutischen Produkten vorhanden sind, sind streng begrenzt. Beispielsweise legt das USP-Verfahren 467 fest, dass die zulässigen Niveaus von Lösungsmitteln in Pharmazeutika 50 ppm für Chloroform und 100 ppm für mehrere andere organische flüchtige Verunreinigungen nicht überschreiten dürfen. Siehe AN 228— 255, "Headspace Analysis of Organic Volatile Impurities in Bulk Pharmaceutical Chemicals", 1–6, auf 2 (Hewlett Packard 1995).

[0033] Auch Spuren Mengen organischer Lösungsmittel sind unerwünscht, da, zusätzlich zu dem fehlenden

therapeutischen Vorteil, solche Lösungsmittel hochtoxisch sein können. siehe R. James', "The Toxic Effects of Organic Solvents", Ind. Tox., P. L. Williams et al., Hrsg., 230—259 (Van Nostrand Reinhold Co., New York, NY 1985). Organische Lösungsmittel können Depression der zentralen Nervensystem(ZNS)-Aktivität und Reizung von Membranen und Geweben hervorrufen. Id. auf 230–231. Da die meisten organischen Lösungsmittel mit einigen oder mit wenigen oder keinen funktionellen Gruppen (die in der Regel der Steigerung der Wasserlöslichkeit dienen) hoch lipophob sind, besitzen sie alle variierende Grade an ZNS-Depressionsaktivität. Id. auf 231. Alle organischen Lösungsmittel haben einige reizende Eigenschaften. Da Zellmembranen innerhalb des Körpers weitgehend eine Protein-Lipidmatrix sind, sind organische Lösungsmittel zur Extraktion des Fett- oder Lipidanteils aus der Membran ideal. Dieses Entfetten der Haut verursacht Reizung und Zellschädigung und kann die Haut, die Lungen und Augen schwerwiegend verletzen. Nach systemischer Absorption sind weitere akute Toxizitäten die Hepatotoxizität (Lebertoxizität), Nephrotoxizität (Niere) und die durch eine Sensibilisierung des Herzens gegenüber auf Katecholamine ausgelösten Herzarrhythmien. Id. auf 232.

[0034] Die US-Patentschrift Nr. 6 395 300 lehrt, dass nanopartikuläre Wirkstoffe unerwünscht sind, da sie "schwer herzustellen sein können und schwer in einer stabilen Form aufrechterhalten werden können, aufgrund der Neigung der Nanopartikel, insbesondere ohne die Gegenwart von oberflächenmodifizierenden Mitteln, die an die Partikel adsorbiert oder auf die Partikel aufgebracht sind, auszuflocken oder zu agglomerieren. Die Patentschrift lehrt auch, dass Mahlen oder Nassmahlen von pharmazeutischen Wirkstoffen unerwünscht ist, "da es mehrere Tage dauern kann, eine einzige Charge zu verarbeiten, das Scaling-up des Mahl- oder Zerkleinerungsprozesses schwer und/oder kostenintensiv sein kann, das Verfahren schwer aseptisch durchzuführen sein kann und es schwer ist, das Verschleppen von Mahlmedien in das Produkt auszuschalten.

[0035] Die US-Patentanmeldung mit der Veröffentlichungsnummer 20020142050 über "Porous Drug Matrices and Methods of Manufacture Thereof" besitzt die gleiche Offenbarung und beansprucht die Priorität der US-Patentschrift Nr. 6 395 300.

[0036] Die US-Patentschriften Nrn. 6 395 736 und 6 391 869, beide über "Compositions and Methods for the Treatment of Anorectal Disorders", beziehen sich auf Zusammensetzungen und Verfahren zur Behandlung von anorektalen Störungen. Die Zusammensetzungen umfassen ein Stickoxid-donor in Kombination mit einem zweiten Mittel, das ein PDE5-Inhibitor sein kann, wie Sildenafil.

[0037] Die US-Patentschrift Nr. 6 395 736 lehrt, dass "zur Steigerung der Bioverfügbarkeit von Arzneimitteln, um die therapeutische Wirksamkeit auszudehnen und um die Patienten-Compliance zu verbessern, im Laufe der Jahre bereits verschiedene Dosierungsformen entwickelt wurden. Diese umfassen ... liposomale und Arzneimittelabgabe über Nanopartikel (Emulsion, Suspension etc.) und Salbe (siehe Edman, Biopharmaceutics of Ocular Drug Delivery, CRC Press, 1993)." Diese Druckschrift über "Nanopartikel" lehrt nicht die erfindungsgemäßen nanopartikulären Zusammensetzungen, sondern betrifft statt dessen Lipid-Nanopartikel, die solubiliertes Arzneimittel enthalten.

[0038] Die US-Patentanmeldung mit der Veröffentlichungs-Nr. 20020003179 über "Media Milling" beschreibt ein Verfahren zur Herstellung einer Dispersion von festen Partikeln eines gemahlten Substrats in einem fluiden Träger. Ein Beispiel für eine zu mahlende Verbindung ist Sildenafil. Das Verfahren umfasst die Verwendung von zwei Größen von Mahlmedien: ein großes und ein kleines (die Verwendung von mehreren Größen von Mahlmedien zum Mahlen von Wirkstoffen wird beispielsweise auch in der US-Patentschrift Nr. 6 431 478 über "Small Scale Mill." gelehrt). Die Druckschrift lehrt nicht das Mahlen von freier Base von Sildenafil und lehrt auch nicht eine Sildenafil-Zusammensetzung mit einem möglichst geringen Unterschied in den pharmakokinetischen Profilen bei Verabreichung unter Bedingungen der Nahrungsaufnahme im Vergleich zu nüchternen Bedingungen.

[0039] Auf dem Fachgebiet bedarf es Sildenafil-Zusammensetzungen, die diese und andere mit bisherigen Sildenafil-Rezepturen zusammenhängende Probleme beheben. Die vorliegende Erfindung erfüllt diese Bedürfnisse.

Zusammenfassung der Erfindung

[0040] Die vorliegende Erfindung betrifft Zusammensetzungen, die Partikel von freier Base von Sildenafil mit einer effektiven mittleren Partikelgröße von weniger als etwa 2 µm umfassen. Vorzugsweise umfassen die Zusammensetzungen Partikel von freier Base von Sildenafil und mindestens einen Oberflächenstabilisator, der mit der Oberfläche der Partikel von freier Base von Sildenafil assoziiert ist. Die Zusammensetzungen von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil beseitigen im Wesentlichen die Auswirkung von Nahrung auf die phar-

makokinetischen Profile der Zusammensetzungen.

[0041] Die vorliegende Erfindung betrifft auch Zusammensetzungen von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil in Kombination mit einer oder mehreren nicht-partikulären (d. h. solubilisierten oder mikropartikulären) Verbindungen von Sildenafil oder mit Nicht-Sildenafil-Verbindungen oder nanopartikulären Wirkstoffen von freier Base von Nicht-Sildenafil. Wenn solche anderen Wirkstoffe von freier Base von Nicht-Sildenafil eine nanopartikuläre Partikelgröße aufweisen, besitzen derartige andere Wirkstoffe von freier Base von Nicht-Sildenafil vorzugsweise einen oder mehrere Oberflächenstabilisatoren, die mit der Oberfläche des Wirkstoffes assoziiert sind.

[0042] Ein weiterer Aspekt der Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen, die eine erfindungsgemäße Zusammensetzung von freier Base von Sildenafil umfassen. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen umfassen vorzugsweise Partikel von freier Base von Sildenafil mit einer effektiven mittleren Partikelgröße von weniger als etwa 2 µm und einem pharmazeutisch verträglichen Träger sowie beliebigen gewünschten Exzipienten. Die Zusammensetzungen umfassen vorzugsweise auch mindestens einen Oberflächenstabilisator, der mit der Oberfläche der Partikel von freier Base von Sildenafil assoziiert ist. Solche pharmazeutischen Zusammensetzungen können zusätzlich eines oder mehrere von Folgendem umfassen: (1) nicht nanopartikuläres Sildenafil (freie Base- und Citratform), (2) Wirkstoffe von nicht nanopartikulärer freier Base von Nicht-Sildenafil oder (3) Wirkstoffe von nanopartikulärer freier Base von Nicht-Sildenafil.

[0043] Die Erfindung betrifft auch ein Verfahren zur Herstellung einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil. Ein solches Verfahren umfasst das Zusammenbringen von freier Base von Sildenafil und von mindestens einem Oberflächenstabilisator für eine Zeitdauer und unter Bedingungen, die ausreichen, eine Zusammensetzung von freier Base von Sildenafil mit einer effektiven durchschnittlichen Partikelgröße von weniger als etwa 2 µm bereitzustellen. Der eine oder die mehreren Oberflächenstabilisatoren können mit der freien Base von Sildenafil entweder vor, vorzugsweise während, oder nach der Partikelgrößerreduktion kontaktiert werden. Zusätzlich können ein oder mehrere Wirkstoffe von freier Base von Nicht-Sildenafil gleichzeitig wie die freie Base von Sildenafil in der Größe reduziert werden, um eine Zusammensetzung von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil – und eine Zusammensetzung eines Wirkstoffes von nanopartikulärer freier Base von Nicht-Sildenafil bereitzustellen. Ein Wirkstoff von freier Base von Nicht-Sildenafil, der entweder nicht-partikulär (solubilisiert oder mikropartikulär) oder nanopartikulär ist, kann ebenfalls der Zusammensetzung von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil nach Partikelgrößerreduktion zugesetzt werden.

[0044] Die vorliegende Erfindung betrifft Verfahren zur Verwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil für Zustände, wobei ein PDE5-Inhibitor verschrieben wird. Solche Bedingungen umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf, beispielsweise männliche Erektionsdysfunktion, Impotenz, weibliche sexuelle Dysfunktion, klorale Dysfunktion, weibliche hypoaktive Sexualtriebstörung, weibliche sexuelle Erregungsstörung, weibliche sexuelle Schmerzstörung, weibliche sexuelle orgasmische Dysfunktion und sexuelle Dysfunktion zurückzuführen auf Verletzungen des Rückenmarks.

[0045] Weitere Zustände, die unter Verwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil behandelt werden können, umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf verführte Wehen, Dysmenorrhö, gutartige prostatistische Hyperplasie, Verlagerung des Blasenausgangs, Inkontinenz, stabile, un stabile und variierende (Prinzmetal) Angina, Hypertonie, pulmonare Hypertonie, chronische pulmonale Verschlusskrankungen, Erkrankungen der Koronararterien, kongestive Herzinsuffizienz, Atherosklerose, Zustände von reduzierter Durchgängigkeit der Blutgefäße, post-perkutane transluminale koronare Angioplastie, periphere Gefäßerkrankung, Schlaganfall, Nitrat-induzierte Toleranz, Bronchitis, allergisches Asthma, chronisches Asthma, allergische Rhinitis, Glaukom, diabetische Gastroparese, Präeklampsie, Kawasaki's Syndrom, Nitrat-Toleranz, Multiple Sklerose, diabetische Nephropathie, periphere diabetische Neuropathie, Alzheimer-Krankheit, akutes Atemversagen, Psoriasis, Hautnekrose, Krebs, Metastasierung, Haarausfall, Nussknacker-Ösophagus, Analfissur, Hämorrhoiden und hypoxische Vasokonstriktion.

[0046] Solche Verfahren umfassen die Verabreichung an ein Individuum einer therapeutisch wirksamen Menge einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil. Alternativ umfassen solche Verfahren die Verabreichung an ein Individuum einer therapeutisch wirksamen Menge einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil in Kombination mit einem oder mehreren Mitteln von freier Base von Nicht-Sildenafil. Solche Wirkstoffe von freier Base von Nicht-Sildenafil können entweder nicht-nanopartikulär (solubilisiert oder mikropartikulär) oder nanopartikulär sein.

[0047] Sowohl die vorhergehende allgemeine Beschreibung als auch die folgende kurze Beschreibung der Zeichnungen und die ausführliche Beschreibung sind beispielhaft und erläuternd und sollten eine weitere Erklärung der Erfindung, wie beansprucht, bereitstellen. Weitere Ziele, Vorteile und neue Merkmale werden den Fachleuten leicht aus der folgenden ausführlichen Beschreibung der Erfindung klar.

KURZE BESCHREIBUNG DER FIGUREN

[0048] Fig. 1: zeigt die durchschnittliche Sildenafil-Konzentration (ng/ml) für Rezeptur Nr. 2 (nanopartikuläre freie Base von Sildenafil), Rezeptur Nr. 4 (nanopartikuläres Sildenafilcitrat) und Rezeptur Nr. 5 (mikropartikuläres Sildenafilcitrat; Viagra®), verabreicht unter den Bedingungen nach Nahrungsaufnahme und nüchtern während eines 2-stündigen Zeitraums; und

[0049] Fig. 2: zeigt die mittlere Sildenafil-Konzentration (ng/ml) für Rezeptur Nr. 2 (nanopartikuläre freie Base von Sildenafil), Rezeptur Nr. 4 (nanopartikuläres Sildenafilcitrat) und Rezeptur Nr. 5 (mikropartikuläres Sildenafilcitrat; Viagra®), angegeben unter den Bedingungen nach Nahrungsaufnahme und nüchtern während eines 8-stündigen Zeitraums.

AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0050] Die vorliegende Erfindung betrifft Zusammensetzungen, die Partikel von freier Base von Sildenafil mit einer effektiven mittleren Partikelgröße von weniger als etwa 2 µm umfassen. Vorzugsweise werden die Partikel von freier Base von Sildenafil einen oder mehrere Oberflächenstabilisatoren in Assoziation mit der Oberfläche der Partikel von freier Base von Sildenafil auf.

[0051] Überraschenderweise wurde festgestellt, dass die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil im Wesentlichen ähnliche pharmakokinetische Profile zeigen, wenn sie unter den Bedingungen der Nahrungsaufnahme und nüchtern verabreicht werden. Unter den Richtlinien der US Food and Drug Administration (USFDA) sind zwei Produkte oder Verfahren bioäquivalent, wenn die 90%-Konfidenzintervalle (CI) für C_{max} (Peakkonzentration) und die AUC (Fläche unter der Konzentration/Zeitkurve) zwischen 0,80 bis 1,25 liegen. Für Europa besteht der Test für die Bioäquivalenz darin, dass zwei Produkte oder Verfahren ein 90%-CI für AUC zwischen 0,80 bis 1,25 und ein 90%-CI für C_{max} zwischen 0,70 bis 1,43 aufweisen (T_{max} ist für die Bioäquivalenzbestimmungen unter den Richtlinien der USFDA und den europäischen regulatorischen Richtlinien nicht relevant).

[0052] Dies ist signifikant, da es bedeutet, dass kein wesentlicher Unterschied in der Quantität an adsorbierter freier Base von Sildenafil oder der Geschwindigkeit der Adsorption von freier Base von Sildenafil besteht, wenn die Zusammensetzungen von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil in einem Zustand der Nahrungsaufnahme gegenüber dem nüchternen Zustand verabreicht werden. Darum können die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil die Wirkung von Nahrung auf die Pharmakokinetik des Arzneimittels im Wesentlichen beseitigen.

[0053] Vor der vorliegenden Erfindung war es bekannt, dass nicht-nanopartikuläre Formen von Sildenafilcitrat (d. h. Viagra®) einen wesentlichen Unterschied in der Arzneimittelabsorption aufweisen, wenn sie unter den Bedingungen der Nahrungsaufnahme im Vergleich zu nüchternen Bedingungen verabreicht werden. Überraschenderweise wurde gefunden, dass diese gleiche Variabilität unter Nahrungsaufnahme/nüchtern mit Formen von nanopartikulärem Sildenafilcitrat beobachtet wird; Dosierungsformen nur von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil zeigen ein im Wesentlichen ähnliches pharmakokinetisches Profil bei Verabreichung unter den Bedingungen der Nahrungsaufnahme und nüchtern.

[0054] Wie in den Beispielen nachstehend beschrieben zeigte Viagra® bei Verabreichung unter den Bedingungen der Nahrungsaufnahme und nüchtern eine AUC_{inf} von 2 514 ng/ml·h bzw. von 1 749,6 ng/ml·h – ein Unterschied von 764,4 ng/ml·h oder ca. 30%. Eine unter den Bedingungen der Nahrungsaufnahme und nüchtern verabreichte nanopartikuläre Zusammensetzung von Sildenafilcitrat zeigte eine AUC_{inf} von 1 335,2 ng/ml·h bzw. 897,8 ng/ml·h – ein Unterschied von 437,4 ng/ml·h oder ca. 33%. In überraschendem Gegensatz zu diesen Ergebnissen zeigte eine nanopartikuläre Zusammensetzung von freier Base von Sildenafil, die unter den Bedingungen der Nahrungsaufnahme und nüchtern verabreicht wurde, eine AUC_{inf} von 2 127,8 ng/ml·h bzw. 2 105,3 ng/ml·h – ein Unterschied von 22,5 ng/ml·h oder von etwa 1%. Ein Unterschied von 22,5 ng/ml·h ist fast 40 Mal kleiner als die mit Viagra® festgestellte Variabilität bei Nahrungsaufnahme/nüchtern und über 19 Mal kleiner als die Variabilität bei Nahrungsaufnahme/nüchtern, die mit einer Zusammensetzung von nanopartikulärem Sildenafilcitrat festgestellt wurde.

[0055] Ferner waren, wie weiterhin in den Beispielen nachstehend beschrieben, die T_{\max} - und C_{\max} -Profile für die Zusammensetzung von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil im Wesentlichen bei Verabreichung unter den Bedingungen der Nahrungsaufnahme und nüchtern ähnlich: ca. 11% Unterschied für C_{\max} und ein Unterschied von 4% für T_{\max} . Im Gegensatz dazu zeigte sowohl die Viagra® – als auch die Zusammensetzung von nanopartikulärem Sildenafilcitrat drastisch unterschiedliche Ergebnisse für T_{\max} und C_{\max} , wenn die Rezepturen unter den Bedingungen der Nahrungsaufnahme im Vergleich zu nüchternen Bedingungen verabreicht wurden: für Viagra® ein Unterschied von ca. 23% in C_{\max} und ein Unterschied von 60% in T_{\max} und für die Zusammensetzung von nanopartikulärem Sildenafilcitrat, ein Unterschied von 49% in C_{\max} und ein Unterschied von 52% in T_{\max} .

[0056] Vorteile einer Dosierungsform, die im Wesentlichen die Auswirkung von Nahrung beseitigt, umfassen eine sicherere Dosierungsform sowie eine des persönlichen Wohlbefindens, wodurch die individuelle Compliance erhöht wird, da das Individuum nicht sicherstellen zu braucht, dass es eine Dosis entweder mit oder ohne Nahrung einnimmt.

[0057] Vorzugsweise ist der Unterschied in der AUC der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil bei Verabreichung im Zustand der Nahrungsaufnahme gegenüber dem nüchternen Zustand geringer als etwa 35%, geringer als etwa 30%, geringer als etwa 25%, geringer als etwa 20%, geringer als etwa 15%, geringer als etwa 10%, geringer als etwa 5%, geringer als etwa 3%, geringer als etwa 1% oder es besteht im Wesentlichen kein Unterschied.

[0058] Zudem beträgt der Unterschied in der C_{\max} der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil bei Verabreichung im Zustand der Nahrungsaufnahme gegenüber dem nüchternen Zustand vorzugsweise weniger als etwa 50%, weniger als etwa 40%, weniger als etwa 30%, weniger als etwa 20%, weniger als etwa 15%, weniger als etwa 10%, weniger als etwa 5%, weniger als etwa 3%, oder es besteht im Wesentlichen kein Unterschied.

[0059] Schließlich ist der Unterschied in der T_{\max} der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil bei Verabreichung im Zustand der Nahrungsaufnahme gegenüber dem nüchternen Zustand geringer als etwa 60%, geringer als etwa 50%, geringer als etwa 40%, geringer als etwa 30%, geringer als etwa 20%, geringer als etwa 15%, geringer als etwa 10%, geringer als etwa 5%, geringer als etwa 3%, oder es besteht im Wesentlichen kein Unterschied.

[0060] Weitere Vorteile der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen von freier Base von Sildenafil im Vergleich zu Zusammensetzungen von nicht-nanopartikulärem Sildenafil und/oder Zusammensetzungen von nanopartikulärem Sildenafilcitrat können einschließen, sind jedoch nicht beschränkt auf: (1) schnelleres Einsetzen der Wirkung; (2) kleinere Tabletten oder andere feste Dosierungsformgröße oder kleineres Volumen, sofern in einer flüssigen Dosierungsform; (3) kleinere Arzneimitteldosen, die erforderlich sind, um die gleiche pharmakologische Wirkung zu erhalten; (4) schnellere Clearance aus dem Blutstrom aufgrund der kleineren Dosen, wodurch eine sichere Verabreichung von Nitraten ermöglicht wird; (5) erhöhte Bioverfügbarkeit; (6) verbesserte pharmakokinetische Profile, wie verbesserte Profile von C_{\max} , T_{\max} und/oder AUC; (7) erhöhte Auflösungs geschwindigkeit; (8) Zusammensetzungen von bioadhäsiver freier Base von Sildenafil; (9) die Zusammensetzungen erfordern nicht die Verwendung von potenziell toxischen Lösungsmitteln; und (10) die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen von freier Base von Sildenafil können in Verbindung mit anderen Wirkstoffen verwendet werden.

[0061] Zusätzlich umfasst die Erfindung die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen von freier Base von Sildenafil formuliert oder co-verabreicht mit einem oder mehreren Wirkstoffen von freier Base von Nicht-Sildenafil, entweder nicht-nanopartikulär (solubilisiert oder mikropartikulär) oder nanopartikulär. Verfahren zur Verwendung solcher Kombinationszusammensetzungen sind ebenfalls durch die Erfindung mit umfasst.

[0062] Nanopartikuläre Rezepturen von freier Base von Sildenafil können mit Anreicherungen verabreicht werden, von denen bekannt ist, dass sie an der Biosynthese von cGMP beteiligt sind. Beispielsweise ist L-Arginin an der Biosynthese von NO beteiligt, und somit kann die Verabreichung von freier Base von Sildenafil in Verbindung mit L-Arginin die Gesamtwirksamkeit der Zusammensetzung verstärken.

[0063] Weitere beispielhafte Typen von Wirkstoffen, die in Kombination mit den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil verwendet werden können, sind nachstehend beschrieben. Wenn der Wirkstoff von freier Base von Nicht-Sildenafil eine nanopartikuläre Partikelgröße aufweist, weist ein solcher Wirkstoff von freier Base von Nicht-Sildenafil vorzugsweise einen oder mehrere Ober-

flächenstabilisatoren in Assoziation mit der Oberfläche des Wirkstoffes auf. Die Oberflächenstabilisator(en) können die gleichen sein wie oder verschieden sein von den Oberflächenstabilisator(en), die mit der Oberfläche der nanopartikulären freien Base von Sildenafil assoziiert sind.

[0064] Die vorliegende Erfindung wird hier unter Verwendung von mehreren Definitionen, wie nachstehend und in der Anmeldung ausgeführt, beschrieben.

[0065] "Etwa" wird von den Fachleuten verstanden und wird in dem Zusammenhang, in dem es verwendet wird, in einem gewissen Ausmaße variiert. Wenn von dem Begriff Gebrauch gemacht wird, der den Fachleuten in dem gegebenen Zusammenhang nicht klar ist, in dem er verwendet wird, bedeutet "etwa" bis zu mehr als oder weniger als 10% des bestimmten Begriffs.

[0066] Wie hier mit Bezug auf stabile Arzneimittelpartikel verwendet umfasst "stabil" einen oder mehrere der folgenden Parameter, ist jedoch nicht darauf beschränkt: (1) dass die Partikel von freier Base von Sildenafil aufgrund von interpartikulären Anziehungskräften nicht nennenswert ausflocken oder agglomerieren oder dass sie in der Partikelgröße während der Zeit nicht anderweitig signifikant zunehmen; (2) dass die physikalische Struktur der Partikel von freier Base von Sildenafil während der Zeit nicht geändert wird, wie durch Umwandlung von einer amorphen Phase zu einer kristallinen Phase; (3) dass die Partikel von freier Base von Sildenafil chemisch stabil sind; und/oder (4) dass die freie Base von Sildenafil nicht einem Aufheizenschritt bei oder oberhalb des Schmelzpunktes der Sildenafil-freien Base bei der Herstellung der erfindungsgemäßen Nanopartikel unterzogen wurde.

[0067] "Nicht-nanopartikuläre Wirkstoffe" bezieht sich auf Zusammensetzungen von solubilisierten Wirkstoffen oder partikulären Wirkstoffen mit einer effektiven mittleren Partikelgröße von größer als etwa 2 µm. Nanopartikuläre Wirkstoffe, wie hier definiert, besitzen eine effektive mittlere Partikelgröße von weniger als etwa 2 µm.

A. Zusätzliche bevorzugte Merkmale der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen von freier Base von Sildenafil

1. Einsetzen der Aktivität

[0068] Die Verwendung von herkömmlichen Rezepturen von Sildenafil zur Behandlung der männlichen und weiblichen sexuellen Dysfunktion ist aufgrund des verzögerten Einsetzens der Wirkung nicht ideal. Herkömmliche Rezepturen von Sildenafil besitzen eine T_{max} von ungefähr 60 Minuten. Somit erfordern herkömmliche Rezepturen von Sildenafil ein Vorausplanen der sexuellen Aktivität, was Spontaneität ausschließt. Zusätzlich ermutigen langsam wirkende herkömmliche Rezepturen von Sildenafil unnötiges Dosieren aufgrund des Vorausahnens von sexueller Aktivität, die ablaufen kann oder nicht.

[0069] Im Gegensatz dazu können die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil bei Rezeptur zu einer geeigneten Dosierungsform, die schnelleres Einsetzen von Aktivität ermöglicht, wie ein Nasenspray oder ein Lungenaerosolspray (entweder Trockenpulver, nicht-wässrig oder wässrig), schnellere therapeutische Wirkungen bereitstellen. Solche Dosierungsformen der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil sind zur Behandlung von sexueller Dysfunktion, wo Spontaneität wichtig ist und wo eine potenzielle pharmakologische Gewöhnung besteht, geeignet.

2. Erhöhte Bioverfügbarkeit

[0070] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen von freier Base von Sildenafil zeigen vorzugsweise eine erhöhte Bioverfügbarkeit, bei der gleichen Dosierung, und erfordern im Vergleich zu den bisherigen Zusammensetzungen von nicht-nanopartikulärem Sildenafil sowie im Vergleich zu Zusammensetzungen von nanopartikulärem Sildenafilcitrat geringere Dosen.

[0071] Jedes Arzneimittel, einschließlich von Sildenafil, kann ungünstige Nebenwirkungen aufweisen. Somit sind geringere Dosen von Sildenafil erwünscht, die die gleichen oder bessere therapeutische Wirkungen erzielen können, wie diejenigen, die mit größeren Dosen von Zusammensetzungen von nicht-nanopartikulärem Sildenafil und/oder von Zusammensetzungen von nanopartikulärem Sildenafilcitrat festgestellt werden. Solche niedrigeren Dosen können mit den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen von freier Base von Sildenafil realisiert werden, da die größere Bioverfügbarkeit, die mit den Zusammensetzungen von nanopartikulärer frei-

er Base von Sildenafil festgestellt wird, bedeutet, dass kleinere Dosen von freier Base von Sildenafil erforderlich sind, um die gewünschte therapeutische Wirkung zu erhalten.

3. Redispergierbarkeitsprofile der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen von freier Base von Sildenafil

[0072] Ein zusätzliches Merkmal der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen von freier Base von Sildenafil besteht darin, dass die Zusammensetzungen derart redispergieren, dass die wirksame mittlere Partikelgröße der redispergierten Partikel von freier Base von Sildenafil geringer ist als etwa 2 μm . Dies ist signifikant, da, wenn die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil bei Verabreichung nicht zu einer im Wesentlichen nanopartikulären Partikelgröße redispergieren würden, die Dosierungsform die Vorteile verlieren kann, die durch die Rezeptur von freier Base von Sildenafil zu einer nanopartikulären Partikelgröße bereitgestellt wird.

[0073] Nanopartikuläre Zusammensetzungen von freier Base von Sildenafil profitieren von der kleinen Partikelgröße von freier Base von Sildenafil; wenn die nanopartikulären Partikel von freier Base von Sildenafil bei Verabreichung nicht zu kleinen Partikeln redispergieren, werden "Klumpen" oder agglomerierte Partikel von freier Base von Sildenafil aufgrund der extrem hohen freien Energie der Oberfläche des nanopartikulären Systems und der thermodynamischen Triebkraft, um eine Gesamtreduktion in der freien Energie zu erzielen, gebildet. Mit der Bildung von solchen agglomerierten Partikeln kann die Bioverfügbarkeit der Dosierungsform ziemlich unter diejenige abfallen, die mit der flüssigen Dispersionsform der Zusammensetzung von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil festgestellt wird.

[0074] Ferner zeigen die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil vorzugsweise eine dramatische Redispergierung der Partikel von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil bei Verabreichung an einen Säuger, wie einen Menschen oder ein Tier, wie durch Rekonstitution/Redispergierung in einem biorelevanten wässrigen Medium gezeigt, derart, dass die wirksame mittlere Partikelgröße der redispergierten Partikel von freier Base von Sildenafil geringer ist als etwa 2 μm . Solche biorelevanten wässrigen Medien können sämtliche wässrigen Medien sein, die die gewünschte Ionenstärke und den gewünschten pH aufweisen, die die Grundlage für die Biorelevanz der Medien bilden. Der gewünschte pH und die gewünschte Ionenstärke sind diejenigen, die für die im menschlichen Körper festgestellten physiologischen Bedingungen repräsentativ sind. Solche biorelevanten wässrigen Medien können beispielsweise wässrige Elektrolytlösungen oder wässrige Lösungen von einem Salz, einer Säure oder einer Base oder eine Kombination davon sein, die den gewünschten pH-Wert und die gewünschte Ionenstärke zeigt.

[0075] Der biorelevante pH-Wert ist auf dem Fachgebiet wohl bekannt. Beispielsweise reicht der pH im menschlichen Magen von etwas weniger als 2 (allerdings typischerweise größer als 1) bis zu 4 oder 5. Im menschlichen Dünndarm kann der pH von 4 bis 6 reichen, und im menschlichen Dickdarm kann er von 6 bis 8 reichen. Auch die biorelevante Ionenstärke ist auf dem Fachgebiet wohl bekannt. Magenfluid besitzt im nüchternen Zustand eine Ionenstärke von etwa 0,1 M, während Intestinalfluid im nüchternen Zustand eine Ionenstärke von etwa 0,14 aufweist. Siehe z. B. Lindahl et al., "Characterization of Fluids from the Stomach and Proximal Jejunum in Men and Women", *Pharm. Res.*, 14 (4): 497–502 (1997).

[0076] Es wird angenommen, dass der pH-Wert und die Ionenstärke der Testlösung kritischer sind als der spezielle chemische Inhalt. Demgemäß können entsprechende pH- und Ionenstärkewerte durch zahlreiche Kombinationen von starken Säuren, starken Basen, Salzen, einzelnen oder mehreren Paaren von konjugierter Säure-Base (d. h. schwache Säure und entsprechende Salze der Säure), monoprotischen und polyprotischen Elektrolyten etc. erhalten werden.

[0077] Repräsentative Elektrolytlösungen können HCl-Lösungen, wobei die Konzentration von 0,001 bis etwa 0,1 M reicht, und NaCl-Lösungen, wobei die Konzentration von etwa 0,001 bis etwa 0,1 M reicht, und Gemische davon sein, sind jedoch nicht darauf beschränkt. Beispielsweise können Elektrolytlösungen etwa 0,1 M HCl oder weniger, etwa 0,01 M HCl oder weniger, etwa 0,001 M HCl oder weniger, etwa 0,1 M HCl oder weniger, etwa 0,01 M NaCl oder weniger, etwa 0,001 M NaCl oder weniger und Gemische davon sein, sind jedoch nicht darauf beschränkt. Von diesen Elektrolytlösungen sind 0,01 M HCl und/oder 0,1 M NaCl für menschliche physiologische nüchterne Bedingungen aufgrund der pH- und Ionenstärkebedingungen des proximalen Gastrointestinaltrakts besonders repräsentativ.

[0078] Elektrolytkonzentrationen von 0,001 M HCl, 0,1 M HCl und 0,1 M HCl entsprechen pH 3, pH 2 bzw. pH 1. Somit simuliert eine 0,01 M HCl-Lösung die typischen im Magen vorkommenden Säurebedingungen. Eine Lösung von 0,1 M NaCl stellt eine recht gute Annäherung an die Ionenstärkebedingungen bereit, die überall

im Körper vorkommen, einschließlich der Gastrointestinalfluide, obwohl Konzentrationen von höher als 0,1 M eingesetzt werden können, um die Bedingungen der Nahrungsaufnahme innerhalb des menschlichen GI-Traktes zu simulieren.

[0079] Beispielhafte Lösungen für Salze, Säuren, Basen oder Kombination davon, die den gewünschten pH und die gewünschte Ionenstärke aufweisen, umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf, Phosphorsäure/Phosphatsalze + Natrium, Kalium- und Kalziumsalze von Chlorid, Essigsäure/Acetatsalze + Natrium, Kalium- und Kalziumsalze von Chlorid, Carbonsäure/Bicarbonatsalze + Natrium, Kalium- und Kalziumsalze von Chlorid und Zitronensäure/Citratsalze + Natrium, Kalium- und Kalziumsalze von Chlorid.

[0080] Bei anderen Ausführungsformen der Erfindung besitzen die erfindungsgemäßen Partikel von redispergierter freier Base von Sildenafil (redispergiert in einem wässrigen, biorelevanten oder einem anderen geeigneten Medium) eine effektive mittlere Partikelgröße von weniger als etwa 1 900 nm, weniger als etwa 1 800 nm, weniger als etwa 1 700 nm, weniger als etwa 1 600 nm, weniger als etwa 1 500 nm, weniger als etwa 1 400 nm, weniger als etwa 1 300 nm, weniger als etwa 1 200 nm, weniger als etwa 1 100 nm, weniger als etwa 1 000 nm, weniger als etwa 900 nm, weniger als etwa 800 nm, weniger als etwa 700 nm, weniger als etwa 600 nm, weniger als etwa 500 nm, weniger als etwa 400 nm, weniger als etwa 300 nm, weniger als etwa 250 nm, weniger als etwa 200 nm, weniger als etwa 150 nm, weniger als etwa 100 nm, weniger als etwa 75 nm oder weniger als etwa 50 nm, wie gemessen durch Lichtstreuverfahren, Mikroskopie oder andere entsprechende Verfahren.

[0081] Mit "eine effektive mittlere Partikelgröße von weniger als etwa 2 000 nm" ist gemeint, dass, gewichtsbezogen, mindestens 50% der Partikel von freier Base von Sildenafil eine Partikelgröße kleiner als der effektive Durchschnitt aufweisen, d. h. kleiner als etwa 2 000 nm, 1 900 nm, 1 800 nm etc., wenn durch die oben bezeichneten Techniken gemessen. Vorzugsweise besitzen mindestens etwa 70%, mindestens etwa 90%, mindestens etwa 95% oder mindestens etwa 99% der Partikel von freier Base von Sildenafil eine Partikelgröße kleiner als der effektive Durchschnitt, d. h. kleiner als etwa 2 000 nm, 1 900 nm, 1 800 nm, 1 700 nm etc.

[0082] Die Redispergierfähigkeit kann unter Verwendung aller geeigneten Mittel, die auf dem Fachgebiet bekannt sind, getestet werden. Siehe z. B. die Beispielabschnitte der US-Patentschrift Nr. 6 375 986 über "Solid Dose Nanoparticulate Compositions Comprising a Synergistic Combination of a Polymeric Surface Stabilizer and Dioctyl Sodium Sulfosuccinat".

4. Zusammensetzungen von bioadhäsiver freier Base von Sildenafil

[0083] Erfindungsgemäße Zusammensetzungen von bioadhäsiver freier Base von Sildenafil, die nachstehend ausführlicher beschrieben sind, umfassen mindestens einen kationischen Oberflächenstabilisator. Bioadhäsive Rezepturen von freier Base von Sildenafil zeigen an biologischen Oberflächen, wie die Schleimhaut, außergewöhnliche Bioadhäsion.

[0084] Der Begriff Bioadhäsion bezieht sich auf jede anziehende Wechselwirkung zwischen zwei biologischen Oberflächen oder zwischen in einer biologischen und einer synthetischen Oberfläche. Im Falle von bioadhäsiven Zusammensetzungen von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil wird der Begriff Bioadhäsion zur Beschreibung der Adhäsion zwischen der Zusammensetzung von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil und einem biologischen Substrat (d. h. Gastrointestinalschleim, Lungengewebe, Nasenschleimhaut etc.) verwendet. Siehe US-Patentschrift Nr. 6 428 814 über "Bioadhesive Nanoparticulate Compositions Having Cationic Surface Stabilizers", die hier speziell durch Bezugnahme mit umfasst ist.

[0085] Die erfindungsgemäßen bioadhäsiven Zusammensetzungen von freier Base von Sildenafil sind in jeder Situation geeignet, wobei es erwünscht ist, die Zusammensetzungen auf eine biologische Oberfläche aufzubringen. Die bioadhäsiven Zusammensetzungen von freier Base von Sildenafil überziehen die Zieloberfläche mit einem kontinuierlichen und gleichmäßigen Film, der für das bloße menschliche Auge unsichtbar ist.

[0086] Eine bioadhäsive Zusammensetzung von freier Base von Sildenafil verlangsamt auch den Übertritt der Zusammensetzung, und einige Partikel von freier Base von Sildenafil würden auch sehr wahrscheinlich an Gewebe anhaften, das anders ist als die Schleimhautzellen, und ergeben darum eine verlängerte Exposition gegenüber freier Base von Sildenafil, wodurch die Absorption und die Bioverfügbarkeit der verabreichten Dosis zunehmen.

5. Pharmakokinetische Profile der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen von freier Base von Sildenafil

[0087] Die vorliegende Erfindung stellt bei Verabreichung an Säugerindividuen Zusammensetzungen von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil mit einem gewünschten pharmakokinetischen Profil bereit. Das erwünschte pharmakokinetische Profil kann eines oder mehrere der folgenden Merkmale einschließen: (1) die T_{max} einer verabreichten Dosis von einer nanopartikulären Zusammensetzung von freier Base von Sildenafil kann kleiner sein als diejenige einer Zusammensetzung von nicht-nanopartikulärem Sildenafil oder kleiner sein als diejenige einer Zusammensetzung von nanopartikulärem Sildenafilcitrat, die in der gleichen Dosierung verabreicht wird; (2) die C_{max} der Zusammensetzung von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil kann größer sein als die C_{max} einer Zusammensetzung von nicht-nanopartikulärem Sildenafil oder größer sein als die C_{max} einer Zusammensetzung von nanopartikulärem Sildenafilcitrat, die in der gleichen Dosierung verabreicht wird; und/oder (3) die AUC einer Zusammensetzung von nanopartikulärem Sildenafil kann größer sein als die AUC einer Zusammensetzung von nicht-nanopartikulärem Sildenafil oder größer sein als die AUC einer Zusammensetzung von nanopartikulärem Sildenafilcitrat, die in der gleichen Dosierung verabreicht wird.

[0088] In gesunden erwachsenen Männern ergibt eine orale Dosis von 100 mg von Sildenafilcitrat eine mittlere C_{max} von 440 ng/ml und eine T_{max} von 60 min.

[0089] Für die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil ergibt eine orale Dosis von 100 mg in gesunden erwachsenen Männern eine mittlere C_{max} von größer als etwa 440 ng/ml, eine T_{max} von weniger als 60 min oder eine Kombination davon.

[0090] Bei einer pharmakokinetischen Vergleichstestung mit einer Zusammensetzung von nicht-nanopartikulärem Sildenafil (z. B. Viagra®) oder einer Zusammensetzung von nanopartikulärem Sildenafilcitrat zeigt eine Zusammensetzung von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil, verabreicht in der gleichen Dosis, vorzugsweise eine T_{max} , die geringer ist als etwa 200%, geringer als etwa 175%, geringer als etwa 150%, geringer als etwa 125%, geringer als etwa 100%, geringer als etwa 90%, geringer als etwa 80%, geringer als etwa 70%, geringer als etwa 60%, geringer als etwa 50%, geringer als etwa 40%, geringer als etwa 30%, geringer als etwa 25%, geringer als etwa 20%, geringer als etwa 15% oder geringer ist als etwa 10% der T_{max} , die von der Zusammensetzung von nicht-nanopartikulärem Sildenafil oder der Zusammensetzung von nanopartikulärem Sildenafilcitrat gezeigt wird.

[0091] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen von freier Base von Sildenafil besitzen vorzugsweise eine T_{max} von weniger als etwa 1,5 h, weniger als etwa 1,25 h, weniger als etwa 1,0 h, weniger als etwa 50 min, weniger als etwa 40 min, weniger als etwa 45 min, weniger als etwa 35 min, weniger als etwa 30 min, weniger als etwa 25 min, weniger als etwa 20 min, weniger als etwa 15 min oder weniger als etwa 10 min.

[0092] Bei einer pharmakokinetischen Vergleichstestung mit einer Zusammensetzung von nicht-nanopartikulärem Sildenafil (z. B. Viagra®) oder einer Zusammensetzung von nanopartikulärem Sildenafilcitrat zeigt eine Zusammensetzung von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil, verabreicht in der gleichen Dosierung, vorzugsweise eine C_{max} , die größer ist als etwa 5%, größer als etwa 10%, größer als etwa 15%, größer als etwa 20%, größer als etwa 30%, größer als etwa 40%, größer als etwa 50%, größer als etwa 60%, größer als etwa 70%, größer als etwa 80%, größer als etwa 90%, größer als etwa 100%, größer als etwa 110%, größer als etwa 120%, größer als etwa 130%, größer als etwa 140% oder größer ist als etwa 150% als die C_{max} , die von der Zusammensetzung von nicht-nanopartikulärem Sildenafil oder der Zusammensetzung von nanopartikulärem Sildenafilcitrat gezeigt wird.

[0093] Nach der Verabreichung einer oralen Dosis von 100 mg einer erfindungsgemäßen nanopartikulären Zusammensetzung von freier Base von Sildenafil ist die resultierende C_{max} vorzugsweise größer als etwa 440 ng/ml, größer als etwa 450 ng/ml, größer als etwa 500 ng/ml, größer als etwa 550 ng/ml, größer als etwa 600 ng/ml, größer als etwa 650 ng/ml, größer als etwa 700 ng/ml, größer als etwa 750 ng/ml, größer als etwa 800 ng/ml, größer als etwa 850 ng/ml, größer als etwa 900 ng/ml, größer als etwa 950 ng/ml, größer als etwa 1 000 ng/ml, größer als etwa 1 050 ng/ml, größer als etwa 1 100 ng/ml, größer als etwa 1 150 ng/ml, größer als etwa 1 200 ng/ml, größer als etwa 1 250 ng/ml, größer als etwa 1 300 ng/ml, etwa 1 350 ng/ml oder größer als etwa 1 400 ng/ml.

[0094] Bei einer pharmakokinetischen Vergleichstestung mit einer Zusammensetzung von nicht-nanopartikulärem Sildenafil (z. B. Viagra®) oder eine Zusammensetzung von nanopartikulärem Sildenafilcitrat zeigt eine nanopartikuläre Zusammensetzung von freier Base von Sildenafil, verabreicht in der gleichen Dosierung, vorzugsweise eine AUC, die größer ist als etwa 5%, größer als etwa 10%, größer als etwa 15%, größer als etwa

20%, größer als etwa 30%, größer als etwa 40%, größer als etwa 50%, größer als etwa 60%, größer als etwa 70%, größer als etwa 80%, größer als etwa 90%, größer als etwa 100%, größer als etwa 110%, größer als etwa 120%, größer als etwa 130%, größer als etwa 140% oder größer als etwa 150% als die AUC, die von der Zusammensetzung von nicht-nanopartikulärem Sildenafil oder von der Zusammensetzung von nanopartikulärem Sildenafilcitrat gezeigt wird.

[0095] Das erwünschte pharmakokinetische Profil, wie hier verwendet, ist das pharmakokinetische Profil, das nach einer Anfangsdosis von freier Base von Sildenafil gemessen wird. Die Zusammensetzungen können auf jedem beliebigen Weg, wie nachstehend beschrieben, formuliert werden.

[0096] Jede erfindungsgemäße Zusammensetzung von freier Base von Sildenafil, die ein gewünschtes pharmakokinetisches Profil bereitstellt, ist zur Verabreichung gemäß den erfindungsgemäßen Verfahren geeignet.

6. Kombinationszusammensetzungen mit kombiniertem pharmakokinetischen Profil

[0097] Bei wieder einer anderen Ausführungsform der Erfindung wird eine erste Zusammensetzung von freier Base von Sildenafil, die ein gewünschtes pharmakokinetisches Profil bereitstellt, co-verabreicht, hintereinander verabreicht oder kombiniert mit mindestens einer anderen Sildenafil-Zusammensetzung verabreicht, die ein gewünschtes unterschiedliches pharmakokinetisches Profil erzeugt. Mehr als zwei Sildenafilzusammensetzungen können co-verabreicht werden, nacheinander verabreicht werden oder kombiniert verabreicht werden. Obgleich mindestens eine der Sildenafil-Zusammensetzungen eine Zusammensetzung von freier Base von Sildenafil mit einer nanopartikulären Partikelgröße ist, können die zusätzliche eine oder die zusätzlichen mehreren Sildenafil-Zusammensetzungen (freie Base von Sildenafil, Sildenafilcitrat oder eine andere geeignete Sildenafilform) nanopartikulär sein, solubilisiert sein oder können eine herkömmliche mikropartikuläre Partikelgröße aufweisen.

[0098] Beispielsweise kann eine erste Zusammensetzung von freier Base von Sildenafil eine nanopartikuläre Partikelgröße aufweisen, die zu einer kurzen T_{max} und typischerweise zu einer höheren C_{max} beiträgt. Diese erste Zusammensetzung von freier Base von Sildenafil kann kombiniert werden, co-verabreicht werden oder nacheinander mit einer zweiten Zusammensetzung verabreicht werden, die umfasst: (1) eine freie Base von Sildenafil mit einer größeren (allerdings immer noch nanopartikulären) Partikelgröße, und die darum eine langsamere Absorption, eine längere T_{max} und typischerweise eine niedrigere C_{max} zeigt, oder (2) eine mikropartikuläre Sildenafil-Zusammensetzung, die eine längere T_{max} und typischerweise eine niedrigere C_{max} zeigt.

[0099] Die zweite, dritte, vierte etc. Sildenafil-Zusammensetzung kann sich von der ersten unterscheiden, und sie können sich voneinander unterscheiden, beispielsweise (1) in der effektiven mittleren Partikelgrößen jeder Sildenafil-Zusammensetzung; (2) in der Dosierung von Sildenafil und/oder (3) in der Form des verwendeten Sildenafil. Eine solche Kombinationszusammensetzung kann die erforderliche Dosisfrequenz herabsetzen.

[0100] Wo die Co-Verabreichung einer "schnell wirkenden" Rezeptur und einer "länger anhaltenden" Rezeptur erwünscht ist, werden die beiden Rezepturen vorzugsweise innerhalb einer einzigen Zusammensetzung, beispielsweise einer dual release Zusammensetzung, kombiniert.

B. Zusammensetzungen

[0101] Die Erfindung stellt Zusammensetzungen bereit, die Partikel von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil und vorzugsweise mindestens einen Oberflächenstabilisator umfassen. Vorzugsweise sind der eine oder die mehreren Oberflächenstabilisatoren mit der Oberfläche der Partikel von freier Base von Sildenafil assoziiert. Solche Stabilisatoren, die hier geeignet sind, reagieren vorzugsweise mit den Partikeln von freier Base von Sildenafil oder mit sich selbst nicht chemisch, sondern es wird angenommen, dass sie mit der Oberfläche der Partikel von freier Base von Sildenafil adsorbiert oder assoziiert sind. Ferner sind vorzugsweise die einzelnen Moleküle des Oberflächenstabilisators im Wesentlichen frei von intermolekularen vernetzenden Bindungen.

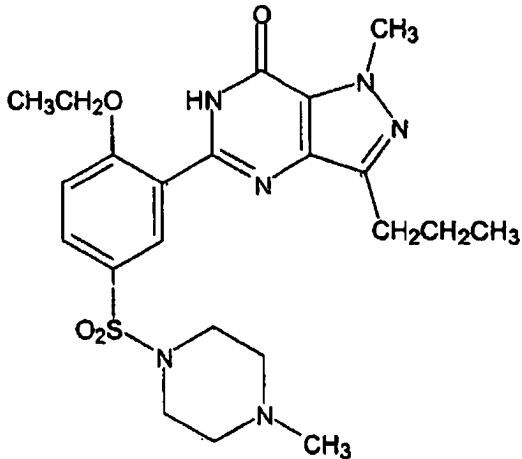
[0102] Die vorliegende Erfindung umfasst Zusammensetzungen von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil zusammen mit einem oder mehreren nichttoxischen physiologischen verträglichen Trägern, Adjuvantien oder Vehikeln, die kollektiv als Träger bezeichnet werden. Die Zusammensetzungen können zur parenteralen Injektion (z. B. intravenös, intramuskulär oder subkutan), oral (in fester, flüssiger oder Aerosolform), vaginal, nasal, rektal, Okular, lokal (Pulver, Salben oder Tropfen), bukkal, intrazisternal, intraperitoneal oder topische Verabreichung und dergleichen formuliert sein.

[0103] Die Zusammensetzungen von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil sind zum schnellen Einsetzen von Aktivität gedacht und sind vorzugsweise zu einem Aerosol oder Nasenspray formuliert.

1. Partikel von freier Base von Sildenafil

[0104] "Sildenafil", wie hier verwendet, umfasst freie Base von Sildenafil oder ein Derivat davon, welches eine deprotonierte Form eines Sildenafilsalzes ist und welches ein selektiver Inhibitor von cGMP-spezifischer PDE5 ist.

[0105] Freie Base von Sildenafil besitzt die folgende Struktur:



[0106] Die Partikel von freier Base von Sildenafil können in einer kristallinen Phase einer amorphen Phase einer semikristallinen Phase, einer semiamorphen Phase oder einem Gemisch davon vorhanden sein.

[0107] Nanopartikuläre Zusammensetzungen von freier Base von Sildenafil werden bei der Behandlung eines breiten Bereiches von Zuständen und Störungen als geeignet betrachtet, für die ein potenter und selektiver PDE5-Inhibitor indiziert ist, einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf, die Prävention oder Behandlung von sexuellen Störungen bei Säugern, und Zuständen, die durch herabgesetzte Darmmotilität gekennzeichnet sind. Insbesondere weisen solche Zusammensetzungen potentiell weniger Nebenwirkungen auf, wie Kopfschmerzen, Rückenschmerzen, Muskelschmerzen, schmerzhafte oder verlängerte Erektion, Priapismus, Hämaturie, Benommenheit, Ausschlag, Erröten, Dyspepsie, Nasenverstopfung, Sehstörungen und Hypotonie, im Vergleich zu Zusammensetzungen von herkömmlichem Sildenafil. Somit sind die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil besonders als eine Alternative für herkömmliches Sildenafil bei Individuen geeignet, die dazu neigen, aus den traditionellen Zusammensetzung von nicht-nanopartikulärem Sildenafil nennenswerte Nebenwirkungen zu erfahren.

[0108] Außerdem besitzen nanopartikuläre Zusammensetzungen von freier Base von Sildenafil auch potentiell verringerte Nebenreaktionen mit Nitraten, da nanopartikuläre Rezepturen die Verabreichung von geringeren Dosen von freier Base von Sildenafil ermöglichen und somit eine schnellere Clearance von freier Base von Sildenafil aus dem Blutstrom ermöglichen.

2. Nicht-Sildendafil-Wirkstoffe

[0109] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil können zusätzlich eine weitere Sildenafilform – wie Sildenafilcitrat – oder eine oder mehrere Nicht-Sildenafilwirkstoffe in entweder einer herkömmlichen oder nanopartikulären Partikelgröße umfassen. Die zusätzlichen Wirkstoffe können in einer kristallinen Phase, einer amorphen Phase, einer semikristallinen Phase, einer semiamorphen Phase oder einem Gemisch davon vorhanden sein.

[0110] Wenn der zusätzliche Wirkstoff eine nanopartikuläre Partikelgröße aufweist, besitzt er vorzugsweise einen oder mehrere Oberflächenstabilisatoren in Assoziation mit der Oberfläche des Wirkstoffes. Wenn der Wirkstoff zudem eine nanopartikuläre Partikelgröße aufweist, ist er vorzugsweise in mindestens einem flüssigen Dispergiermedium schlecht löslich und dispergierbar. "Schlecht löslich" bedeutet, dass der Wirkstoff eine Solubilität in einem flüssigen Dispergiermedium von weniger als etwa 30 mg/ml, weniger als etwa 20 mg/ml, weniger als etwa 10 mg/ml oder von weniger als etwa 1 mg/ml aufweist. Geeignete flüssige Dispersionsmedien umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf, Wasser, wässrige Salzlösungen, Distelöl und Lösungsmittel, wie

Ethanol, t-Butanol, Hexan und Glykol.

[0111] Solche Wirkstoffe können beispielsweise ein therapeutisches Mittel sein. Ein therapeutisches Mittel kann ein pharmazeutisches Mittel sein, einschließlich von biologischen Mitteln, wie Aminosäuren, Proteine, Peptide und Nukleotide. Der Wirkstoffe kann aus einer Vielzahl von bekannten Klassen von Arzneimitteln ausgewählt sein, einschließlich beispielsweise Nicht-Sildenafil-PDE5-Inhibitoren, Aminosäuren, Proteine, Peptide, Nukleotide, Anti-Fettsucht Medikamente, Stimulantien von zentralnervösen Symptomen, Carotinoide, Corticosteroide, Elastase-Inhibitoren, Anti-Pilzmittel, Onkologie-Therapeutika, Anti-Brechreiz-Mittel, Analgetica, cardio-vasculäre Wirkstoffe, anti-inflammatorische Wirkstoffe, wie NSAIDs- und COX-2-Inhibitoren, Antihelminthica, Anti-arrhythmische Wirkstoffe, Antibiotika (einschließlich von Penicillinen), Anticoagulantien, Antidepressiva, antidiabetische Wirkstoffe, Antiepileptika, Antihistamine, antihypertensive Wirkstoffe, antimuskarische Wirkstoffe, antimycobakterielle Wirkstoffe, antineoplastische Wirkstoffe, Immunsuppressiva, antithyroide Wirkstoffe, antivirale Wirkstoffe, Anxyolytika, Sedative (Hypnotika und Neuroleptika), Astringentien, alpha-Adrenorezeptor-blockierende Wirkstoffe, beta-Adrenorezeptor-blockierende Wirkstoffe, Blutprodukte und Bluts Substitute, kardiale inotropische Wirkstoffe, Kontrastmittel, Corticosteroide, Hustenmittel, (Expectorantien, Mucolytica), diagnostische Wirkstoffe, diagnostische bildgebende Wirkstoffe, Diuretika, Dopaminergika (Wirkstoffe gegen Parkinson), Hämostatika, immunologische Wirkstoffe, Lipid regulierende Wirkstoffe, Muskelrelaxantien, Parasympathomimetika, parathyroides Calcitonin und Biphosphonate, Prostaglandine, Radio-Pharmazeutika, Sexualhormone (einschließlich Steroide), anti-allergische Wirkstoffe, Stimulantien und Anoretika, Sympathomimetika, thyroide Wirkstoffe, Vasodilatoren und Xanthine.

[0112] Eine Beschreibung dieser Klasse von Wirkstoffen und einer Auflistung von Spezies innerhalb einer jeden Klasse kann bei Martindale's The Extra Pharmacopoeia, 31. Ausg. (The Pharmaceutical Press, London, 1996) gefunden werden, hier speziell durch Bezugnahme mit umfasst. Die Wirkstoffe sind im Handel erhältlich und/oder können durch auf dem Fachgebiet bekannte Techniken hergestellt werden.

[0113] Beispielhafte Nicht-Sildenafil-PDE5-Inhibitoren umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf Vardenafil, Tadalafil, TA-1790, UK-114542, Verbindung 14, EMD221829, EMR 62 203, T-1032, M-54033, M-54018 oder E-4010. Der Begriff "PDE5-Inhibitor" wird zur Bezeichnung einer Verbindung verwendet, die in der Lage ist, das Enzym Phosphodiesterase Typ 5 zu hemmen.

[0114] Beispielhafte Nutraceuticals und Nahrungsergänzungsmittel sind beispielsweise bei Roberts et al., Nutraceuticals: The Complete Encyclopedia of Supplements, Herbs, Vitamins and Healing Foods (American Nutraceutical Association, 2001) offenbart, was hier speziell durch Bezugnahme mit umfasst ist. Nahrungsergänzungsmittel und Nutraceuticals sind auch in Physicians' Desk Reference for Nutritional Supplements, 1. Ausg. (2001) und The Physicians' Desk Reference for Herbal Medicines, 1. Ausg. (2001) offenbart, die ebenfalls beide durch Bezugnahme eingeschlossen sind. Ein Nutraceutical oder ein Nahrungsergänzungsmittel, die auch als Phytochemikalien oder funktionelle Lebensmittel bekannt sind, ist im Allgemeinen eines aus einer Klasse von Nahrungsergänzungsmitteln, Vitaminen, Mineralien, Kräutern oder heilenden Lebensmitteln, die auf den Körper medizinische oder pharmazeutische Wirkungen besitzen. Beispielhafte Nutraceuticals oder Nahrungsergänzungsmittel umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf, Lutein, Folsäure, Fettsäuren (z. B. DHA und ARA), Frucht- und Pflanzenextrakte, Vitamin- und Mineral-Ergänzungsmittel, Phosphatidylserin, Liponsäure, Melatonin, Glucosamin/Chondroitin, Aloe Vera, Guggul, Glutamin, Aminosäuren (z. B. Arginin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Threonin, Tryptophan und Valin), grünen Tee, Lycopin, ganze Früchte, Nahrungsadditive, Kräuter, Phytonährstoffe, Antioxidantien, Flavonoidbestandteile von Früchten, Evening Primrose Öl, Flachssamen, Fisch- und Meerestieröle und Probiotika. Nutraceuticals und Nahrungsergänzungsmittel umfassen auch biotechnologisch hergestellte Lebensmittel, die gentechnisch hergestellt wurden, um eine gewünschte Eigenschaft aufzuweisen, die auch als "Pharmalebensmittel" bekannt sind.

[0115] Bevorzugte Kombinationstherapien umfassen eine Zusammensetzung, die bei den erfindungsgemäßen Verfahren geeignet ist, wobei ein oder mehrere Wirkstoffe ausgewählt sind aus alpha-Adrenorezeptor-blockierenden Mitteln, wie Yohimbin, Delaquamin, Phenotolamin und Doxazosin, Prostaglandinen und Prostaglandinanalogen, wie Alprostadil und Misoprostol, Testosteron, Antidepressiva, wie Trazodon, L-Arginin, Apomorphin, NO-Donoren und Zentralnervensystem-Stimulantien.

[0116] Besonders bevorzugte erfindungsgemäße Kräuter und Nutraceuticals sind diejenigen, die bekanntlich an der Biosynthese/Mediation von NO und cGMP beteiligt sind, wie L-Arginin, und diejenigen, die bekanntlich die sexuelle Gesundheit und das sexuelle Wohlbefinden verstärken, wie Yohimbin, Cornus officinalis, Cinnamomum aromaticum, Panax ginseng und Pulsatilla pratensis.

[0117] Die in Kombination mit einer erfindungsgemäßen nanopartikulären Zusammensetzung von freier Base von Sildenafil zu verabreichende Verbindung kann getrennt von der Zusammensetzung von freier Base von Sildenafil oder mit der Zusammensetzung von freier Base von Sildenafil co-formuliert werden. Wo eine Zusammensetzung von freier Base von Sildenafil mit einem zweiten Wirkstoff co-formuliert wird, kann der zweite Wirkstoff auf jede geeignete Weise formuliert sein, wie eine unmittelbar schnell freisetzende, verzögerte freisetzende oder dual release Form.

3. Oberflächenstabilisatoren

[0118] Die Wahl von einem oder mehreren Oberflächenstabilisatoren für nanopartikuläre freie Base von Sildenafil ist nicht trivial und erfordert ausgiebiges Experimentieren, um eine gewünschte Rezeptur zu realisieren.

[0119] Kombinationen von mehr als einem Oberflächenstabilisator können bei der Erfindung verwendet werden. Geeignete Oberflächenstabilisatoren, die bei der Erfindung eingesetzt werden kann, umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf, bekannte organische und anorganische pharmazeutische Exzipienten. Solche Exzipienten umfassen verschiedene Polymere, niedermolekulare Oligomere, Naturprodukte und Tenside. Geeignete Stabilisatoren umfassen nicht-ionische, kationische, ionische und zwitterionische Verbindungen.

[0120] Repräsentative Beispiele für Oberflächenstabilisatoren umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Natriumlaurylsulfat, Dioctylsulfosuccinat, Gelatine, Casein, Lecithin (Phosphatide), Dextran, Akaziengummi, Cholesterin, Tragacanth, Stearinsäure, Benzalkoniumchlorid, Kalziumstearat, Glycerolmonostearat, Cetostearylalkohol, Cetomacrogol emulgierende Wachse, Sorbitanester, Polyoxyethylenalkylether (z. B. Macrogolether, wie Cetomacrogol 1000), Polyoxyethylen-Rizinusölderivate, Polyoxyethylen-Sorbitanfettsäureester (z. B. die im Handel erhältlichen Tweene[®], wie Tween 20[®], Tween 80[®] (ICI Speciality Chemicals)); Polyethylenglykole (z. B. Carbowachse 3550[®] und 934[®] (Union Carbide)), Polyoxyethylenstearate, kolloidales Siliciumdioxid, Phosphate, Carboxymethylcellulosekalzium, Carboxymethylcellulosenatrium, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, nicht-kristalline Cellulose, Magnesiumaluminiumsilikat, Triethanolamin, Polyvinylalkohol (PVA), 4-(1,1,3,3-Tetramethylbutyl)-phenyl-Polymer mit Ethylenoxid und Formaldehyd (auch als Tyloxapol, Superione und Triton bekannt), Poloxamere (z. B. Pluronic F68[®] und F108[®], die Blockcopolymere von Ethylenoxid und Propylenoxid sind); Poloxamine (z. B. Tetronic 908[®], auch als Poloxamin 908[®] bekannt, das ein tetrafunktionelles Blockcopolymer ist, das sich von der sequenziellen Addition von Propylenoxid und Ethylenoxid an Ethylendiamin ableitet (BASF Wyandotte Corporation, Parsippany, N. J.)) Tetronic 1508[®] (T-1508, ein Poloxamin) (BASF Wyandotte Coporation), Triton X-200[®], das ein Alkylarylpolyethersulfonat ist (Rohm and Haas); Crodestas F-110[®], das eine Mischung von Sucroestearat und Sucrodistearat ist (Croda Inc.); p-Isononylphenoxypoly-(glycidol), bekannt als Olin-IOG[®] oder Tensid 10-G[®] (Olin Chemicals, Stamford, CT); Crodestas SL-40[®] (Croda, Inc.); und SA9OHCO, wie ein C₁₈H₃₇CH₂C(O)N(CH₃)-CH₂(CHOH)₄(CH₂OH)₂ (Eastman Kodak Co.); Decanoyl-N-methylglucamid, n-Decyl-β-D-glucopyranosid; n-Decyl-β-D-maltopyranosid; n-Dodecyl-β-D-glucopyranosid; n-Dodecyl-β-D-maltosid; Heptanoyl-N-methylglucamid; n-Heptyl-β-D-glucopyranosid; n-Heptyl-β-D-thiogluconid; n-Hexyl-β-D-glucopyranosid; Nonanyl-N-methylglucamid; n-Noyl-β-D-glucopyranosid; Octanoyl-N-methylglucamid; n-Octyl-β-D-glucopyranosid; Octyl-β-D-thiogluconid; PEG-Phospholipid, PEG-Cholesterin, PEG-Cholesterin-Derivat, PEG-Vitamin A, PEG-Vitamin E, Lysozym, statische Copolymere von Vinylpyrrolidon und Vinalacetat und dergleichen.

[0121] Beispiele für geeignete kationische Stabilisatoren umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf Polymere, Biopolymere, Polysaccharide, cellulosische Stoffe, Alginate, Phospholipide und nicht-polymere Verbindungen, wie zwitterionische Stabilisatoren, Poly-n-methylpyridinium, Anthrylpyridiniumchlorid, kationische Phospholipide, Ehitosan, Polylysin, Polyvinylimidazol, Polybren, Polymethylmethacrylattrimethylammoniumbromid (PMMTMABr), Hexyl-desyltrimethylammoniumbromid (HDMAB) und Polyvinylpyrrolidon-2-dimethylaminoethylmethacrylatdimethylsulfat.

[0122] Weitere geeignete kationische Stabilisatoren umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf kationische Lipide, Sulfonium, Phosphonium und quaternäre Ammoniumverbindungen, wie Stearyltrimethylammoniumchlorid, Benzyl-di(2-chlorethyl)ethylammoniumbromid, Kokosnuss-Trimethylammoniumchlorid oder -bromid, Kokosnuss-Methylidihydroxyethylammoniumchlorid oder -bromid, Decyltriethylammoniumchlorid, Decyldimethylhydroxyethylammoniumchlorid oder -bromid, C₁₂₋₁₅-Dimethylhydroxyethylammoniumchlorid oder -bromid, Kokosnuss-Dimethylhydroxyethylammoniumchlorid oder -bromid, Myristyltrimethylammoniummethylsulfat, Lauryldimethylbenzylammoniumchlorid oder -bromid, Lauryldimethyl(ethenoxy)₄-ammoniumchlorid oder -bromid, N-Alkyl(C₁₂₋₁₈)-dimethylbenzylammoniumchlorid, N-Alkyl-(C₁₄₋₁₈)-dimethylbenzylammoniumchlorid, N-Tetradecyldimethylbenzylammoniumchloridmonohydrat, Dimethyldidecylammoniumchlorid, N-Alkyl- und

(C₁₂₋₁₄)-Dimethyl-1-naphthylmethylammoniumchlorid, Trimethylammoniumhalogenid, Alkyltrimethylammoniumsalz und Dialkyldimethylammoniumsalz, Lauryltrimethylammoniumchlorid, ethoxyliertes Alkylamidoalkyldialkylammoniumsalz und/oder ein ethoxyliertes Trialkylammoniumsalz, Dialkylbenzoldialkylammoniumchlorid, N-Didecyldimethylammoniumchlorid, N-Tetradecyldimethylbenzylammoniumchloridmonohydrat, N-Alkyl-(C₁₂₋₁₄)-dimethyl-1-naphthylmethylammoniumchlorid und Dodecyldimethylbenzylammoniumchlorid, Dialkylbenzoldialkylammoniumchlorid, Lauryltrimethylammoniumchlorid, Alkylbenzylmethylammoniumchlorid, Alkylbenzylmethylammoniumbromid, C₁₂, C₁₅, C₁₇-Trimethylammoniumbromid, Dodecylbenzyltriethylammoniumchlorid, Polydiallyldimethylammoniumchlorid (DADMAC), Dimethylammoniumchlorid, Alkyldimethylammoniumhalogenide, Tricetylmethylammoniumchlorid, Decyltrimethylammoniumbromid, Dodecyltriethylammoniumbromid, Tetradecyltrimethylammoniumbromid, Methyltrioctylammoniumchlorid (ALQUAT 336™), POLYQUAT 10™ (Polyquaternium 10; Buckman Laboratories, TN), Tetrabutylammoniumbromid, Benzyltrimethylammoniumbromid, Cholinester (wie Cholinester von Fettsäuren), Benzalkoniumchlorid, Stearalkoniumchlorid-Verbindungen (wie Stearyltrimoniumchlorid und Distearylidimoniumchlorid), Cetylpyridiniumbromid oder -chlorid, Halogenidsalze von quaternisierten Polyoxyethylalkylaminen, MIRAPOL™ (quaternisierte Ammoniumsalzpolymere) und ALKAQUAT™ (Benzalkoniumchlorid) (Alkaril Chemical Company), Alkylpyridiniumsalz; Amine, wie Alkylamine, Dialkylamine, Alkanolamine, Polyethylenpolyamine, N,N-Dialkylaminoalkylacrylate und Vinylpyridin, Aminsalze, wie Laurylaminacetat, Stearylaminacetat, Alkylpyridiniumsalz und Alkyimidazoliumsalz und Aminoxide; Imidazoliumsalze; protonierte quaternäre Acrylamide; methylierte quaternäre Polymere, wie Poly[diallyldimethylammoniumchlorid] und Poly-[N-methylvinylpyridiniumchlorid]; und kationischer Guar gummi.

[0123] Solche beispielhaften kationischen Oberflächenstabilisatoren und andere geeignete kationische Oberflächenstabilisatoren sind beschrieben bei J. Cross und E. Singer, *Cationic Tensids: Analytical and Biological Evaluation* (Marcel Dekker, 1994); P. und D. Rubingh (Hrsg.), *Cationic Tensids: Physical Chemistry* (Marcel Dekker, 1991) und J. Richmond, *Cationic Tensids: Organic Chemistry* (Marcel Dekker, 1990).

[0124] Nicht-polymere Oberflächenstabilisatoren sind beliebige nicht-polymere Verbindungen, wie Benzalkoniumchlorid, eine Carboniumverbindung, eine Phosphoniumverbindung, eine Oxoniumverbindung, eine Haloniumverbindung, eine kationische organometallische Verbindung, eine quaternäre Phosphorverbindung, eine Pyridiniumverbindung, eine Aniliniumverbindung, eine Ammoniumverbindung, eine Hydroxylammoniumverbindung, eine primäre Ammoniumverbindung, eine sekundäre Ammoniumverbindung, eine tertiäre Ammoniumverbindung und quaternäre Ammoniumverbindungen der Formel NR₁R₂R₃R₄⁽⁺⁾. Für Verbindungen der Formel NR₁R₂R₃R₄⁽⁺⁾ gilt:

- (i) keines von R₁-R₄ ist CH₃;
- (ii) eines von R₁-R₄ ist CH₃;
- (iii) drei von R₁-R₄ sind CH₃;
- (iv) alle von R₁-R₄ sind CH₃;
- (v) zwei von R₁-R₄ sind CH₃, eines von R₁-R₄ ist C₆H₅CH₂ und eines von R₁-R₄ ist eine Alkylkette von sieben Kohlenstoffatomen oder weniger;
- (vi) zwei von R₁-R₄ sind CH₃, eines von R₁-R₄ ist C₆H₅CH₂ und eines von R₁-R₄ ist eine Alkylkette von neunzehn Kohlenstoffatomen oder mehr;
- (vii) zwei von R₁-R₄ sind CH₃ und eines von R₁-R₄ ist die Gruppe C₆H₅(CH₂)_n, wobei n > 1 gilt;
- (viii) zwei von R₁-R₄ sind CH₃, eines von R₁-R₄ ist C₆H₅CH₂ und eines von R₁-R₄ umfasst mindestens ein Heteroatom;
- (ix) zwei von R₁-R₄ sind CH₃, eines von R₁-R₄ ist R₁-R₄ und eines von R₁-R₄ umfasst mindestens ein Halogen;
- (x) von zwei von R₁-R₄ sind CH₃, eines von R₁-R₄ ist C₆H₅CH₂ und eines von R₁-R₄ umfasst mindestens ein cyclisches Fragment;
- (xi) zwei von R₁-R₄ sind CH₃ und eines von R₁-R₄ ist ein Phenylring; oder
- (xii) zwei von R₁-R₄ sind CH₃ und zwei von R₁-R₄ sind rein aliphatische Fragmente.

[0125] Solche Verbindungen umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf, Behenalkoniumchlorid, Benzethoniumchlorid, Cetylpyridiniumchlorid, Behentrimoniumchlorid, Lauralkoniumchlorid, Cetalkoniumchlorid, Cetrimoniumbromid, Cetrimoniumchlorid, Cetylaminhydrofluorid, Chlorallylmethenaminchlorid (Quaternium-15), Distearylidimoniumchlorid (Quaternium-5), Dodecyldimethylethylbenzylammoniumchlorid (Quaternium-14), Quaternium-22, Quaternium-26, Quaternium-18-hectorit, Dimethylaminoethylchloridhydrochlorid, Cysteinhydrochlorid, Diethanolammonium-POE(10)-oleyletherphosphat, Diethanolammonium-POE(3)-oleyletherphosphat, Talgalkoniumchlorid, Dimethyldioctadecylammoniumbentonit, Stearalkoniumchlorid, Domiphenbromid, Denatoniumbenzoat, Myristalkoniumchlorid, Laurtrimoniumchlorid, Ethylendiamindihydrochlorid, Guanidinhydrochlorid, Pyridoxin-HCl, lofetaminhydrochlorid, Megluminhydrochlorid, Methylbenzethoniumchlorid, Myrtrimoniumbromid, Oleyltrimoniumchlorid, Polyquaternium-1, Procainhydrochlorid, Cocobetain, Stearalkonium-

bentonit, Stearalkoniumhectonit, Stearyltrihydroxyethylpropylendiamindihydrofluorid, Talgtrimoniumchlorid und Hexadecyltrimethylammoniumbromid.

[0126] Die Oberflächenstabilisatoren sind im Handel erhältlich und/oder können durch auf den Fachgebiet bekannte Techniken hergestellt werden. Viele sind ausführlich im Handbook of Pharmaceutical Excipients veröffentlicht gemeinsam mit der American Pharmaceutical Association und The Pharmaceutical Society of Great Britain (The Pharmaceutical Press, 2000), hier speziell durch Bezugnahme mit umfasst, beschrieben.

4. Weitere pharmazeutische Exzipienten

[0127] Erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen von freier Base von Sildenafil können auch ein oder mehrere Bindungsmittel, Füllstoffe, Gleitmittel, Suspendiermittel, Süßungsmittel, Aromastoffe, Konservierungsstoffe, Puffer, Netzmittel, Sprengmittel, Brausemittel und andere Exzipienten umfassen. Solche Exzipienten sind auf dem Fachgebiet bekannt.

[0128] Beispiele für Füllmittel sind Lactosemonohydrat, wasserfreie Lactose und verschiedene Stärken; Beispiele für bindende Mittel sind verschiedene Cellulose und vernetztes Polyvinylpyrrolidon, mikrokristalline Cellulose, wie Avicel® PH101 und Avicel® PH102, mikrokristalline Cellulose und silifizierte mikrokristalline Cellulose (ProSolv SMCC™) Geeignete Gleitmittel, einschließlich von Mitteln, die auf die Fließfähigkeit eines zu verdichtenden Pulvers wirken, sind kolloidales Siliciumdioxid, wie Aerosil® 200, Talk, Stearinsäure, Magnesiumstearat, Kalziumstearat und Silicagel.

[0129] Beispiele für Süßungsmittel sind natürliche und künstliche Süßungsmittel, wie Saccharose, Xylit, Natriumsaccharin, Cyclamat, Aspartam und Acesulfam. Beispiele für Aromastoffe sind Magnasweet® (Warenzeichen von MAFCO), Bubblegum-Aroma, Pfefferminze-Aroma, Fruchtaromen und dergleichen.

[0130] Beispiele für Konservierungsmittel sind Kaliumsorbat, Methylparaben, Propylparaben, Benzoesäure und ihre Salze, weitere Ester von Parahydroxybenzoesäure, wie Butylparaben, Alkohole, wie Ethyl- oder Benzylalkohol, Phenolverbindungen, wie Phenol, oder quaternäre Verbindungen, wie Benzalkoniumchlorid.

[0131] Geeignete Verdünnungsmittel umfassen pharmazeutisch verträgliche inerte Füllstoffe, wie mikrokristalline Cellulose, Lactose, zweibasisches Kalziumphosphat, Saccharide und/oder Gemische von einem der Vorgenannten. Beispiele für Verdünnungsmittel umfassen mikrokristalline Cellulose, wie Avicel® PH101 und Avicel® PH102; Lactose, wie Lactosemonohydrat, wasserfreie Lactose und Pharmatose® DCL21, zweibasisches Kalziumphosphat, wie Emcompress®, Mannit, Stärke, Sorbit, Saccharose und Glucose.

[0132] Geeignete Sprengmittel umfassen leicht vernetztes Polyvinylpyrrolidon, Kornstärke, Kartoffelstärke, Maisstärke und modifizierte Stärken, Croscarmellosennatrium, Crosspovidon, Natriumstärkeglycolat und Gemische davon.

[0133] Beispiele für Brausemittel umfassen Brause-Paare, wie eine organische Säure und ein Carbonat oder Bicarbonat. Geeignete organische Säuren umfassen beispielsweise Zitronensäure, Weinsäure, Apfelsäure, Fumarsäure, Adipinsäure, Succinsäure und Alginsäure und Anhydride und Säure-Salze. Geeignete Carbonate und Bicarbonate umfassen beispielsweise Natriumcarbonat, Natriumbicarbonat, Kaliumcarbonat, Kaliumbicarbonat, Magnesiumcarbonat, Natriumglycincarbonat, L-Lysincarbonat und Arginincarbonat. Alternativ kann nur die Natriumbicarbonatkomponente des Brause-Paares vorhanden sein.

5. Nanopartikeläre freie Base von Sildenafil und Nicht-Sildenafil-Wirkstoff-Partikelgröße

[0134] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen umfassen Partikel von freier Base von Sildenafil, die eine effektive mittlere Partikelgröße von weniger als etwa 2 000 nm (d. h. 2 µm) aufweisen. Bei anderen Ausführungsformen der Erfindung besitzen die Partikel von freier Base von Sildenafil eine mittlere durchschnittliche Partikelgröße von weniger als etwa 1 900 nm, weniger als etwa 1 800 nm, weniger als etwa 1 700 nm, weniger als etwa 1 600 nm, weniger als etwa 1 500 nm, weniger als etwa 1 400 nm, weniger als etwa 1 300 nm, weniger als etwa 1 200 nm, weniger als etwa 1 100 nm, weniger als etwa 1 000 nm, weniger als etwa 900 nm, weniger als etwa 800 nm, weniger als etwa 700 nm, weniger als etwa 600 nm, weniger als etwa 500 nm, weniger als etwa 400 nm, weniger als etwa 300 nm, weniger als etwa 250 nm, weniger als etwa 200 nm, weniger als etwa 150 nm, weniger als etwa 100 nm, weniger als etwa 75 nm oder weniger als etwa 50 nm, wie gemessen durch Lichtstreuverfahren, Mikroskopie oder andere entsprechende Verfahren.

[0135] Wenn die Zusammensetzung zusätzlich einen oder mehrere Wirkstoffe von nanopartikulärer freier Base von Nicht-Sildenafil umfasst, können solche Wirkstoffe eine effektive mittlere Partikelgröße von weniger als etwa 2 000 nm, weniger als etwa 1 900 nm, weniger als etwa 1 800 nm, weniger als etwa 1 700 nm, weniger als etwa 1 600 nm, weniger als etwa 1 500 nm, weniger als etwa 1 400 nm, weniger als etwa 1 300 nm, weniger als etwa 1 200 nm, weniger als etwa 1 100 nm, weniger als etwa 1 000 nm, weniger als etwa 900 nm, weniger als etwa 800 nm, weniger als etwa 700 nm, weniger als etwa 600 nm, weniger als etwa 500 nm, weniger als etwa 400 nm, weniger als etwa 300 nm, weniger als etwa 250 nm, weniger als etwa 200 nm, weniger als etwa 150 nm, weniger als etwa 100 nm, weniger als etwa 75 nm oder weniger als etwa 50 nm aufweisen, wie gemessen durch Lichtstreuverfahren, Mikroskopie oder andere entsprechende Verfahren.

[0136] "Effektive mittlere Partikelgröße von weniger als 2 000 nm" bedeutet, dass mindestens 50% der Partikel von freier Base von Sildenafil oder der Partikel von freier Base von Nicht-Sildenafil eine Partikelgröße, gewichtsbezogen, von weniger als die effektive mittlere Partikelgröße aufweisen, wenn durch die oben angegebenen Techniken gemessen, z. B. besitzen 50% der Partikel eine Größe, gewichtsbezogen, von weniger als etwa 2 µm (oder weniger als etwa 1 900 nm, weniger als etwa 1 800 nm etc.). Bei anderen Ausführungsformen der Erfindung besitzen mindestens 70%, mindestens etwa 90% oder mindestens etwa 95% oder mindestens etwa 99 Gew.-% der Wirkstoffpartikel der freien Base von Sildenafil oder der freien Base von Nicht-Sildenafil eine Partikelgröße von weniger als der effektive Durchschnitt, d. h. von weniger als etwa 2 000 nm, weniger als etwa 1 900 nm, weniger als etwa 1 800 nm etc.

[0137] Wenn die nanopartikuläre freie Base von Sildenafil mit einer nicht-nanopartikulären Wirkstoffzusammensetzung kombiniert wird, ist eine solche Zusammensetzung entweder solubilisiert oder besitzt eine effektive mittlere Partikelgröße von größer als etwa 2 µm. "Effektive mittlere Partikelgröße von größer als etwa 2 µm" bedeutet, dass mindestens 50% der Wirkstoffpartikel eine Partikelgröße von größer als etwa 2 µm, gewichtsbezogen, aufweisen, wenn durch die oben angegebenen Techniken gemessen. Bei anderen Ausführungsformen der Erfindung besitzen mindestens etwa 70%, mindestens etwa 90%, mindestens etwa 95% oder mindestens etwa 99% der Wirkstoffpartikel eine Partikelgröße von größer als etwa 2 µm.

[0138] Bei der vorliegenden Erfindung ist der Wert für die D50 einer Zusammensetzung von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil die Partikelgröße, unter die 50% der Partikel von freier Base von Sildenafil, gewichtsbezogen, fallen. Gleichermaßen sind die D90 und die D50 die Partikelgrößen, unter die 90% bzw. 95% der Partikel von freier Base von Sildenafil, gewichtsbezogen, fallen.

6. Konzentration an nanopartikulärer freier Base von Sildenafil und von Oberflächenstabilisator

[0139] Die relativen Mengen an nanopartikulärer freier Base von Sildenafil von einem oder mehreren Oberflächenstabilisatoren können breit variieren. Die optimale Menge für die einzelnen Komponenten kann beispielsweise von dem Hydrophilie/Lipophilie-Gleichgewicht (HLB), vom Schmelzpunkt und von der Oberflächenspannung von Wasserlösungen des Oberflächenstabilisators etc. abhängen.

[0140] Die Konzentration von freier Base von Sildenafil kann von etwa 99,5 Gew.-% bis etwa 0,001 Gew.-%, von etwa 95 Gew.-% bis etwa 0,1 Gew.-% oder von etwa 90 Gew.-% bis etwa 0,5 Gew.-%, bezogen auf das gesamte kombinierte Trockengewicht von freier Base von Sildenafil und von mindestens einem Oberflächenstabilisator, andere Exzipienten nicht eingeschlossen, variieren.

[0141] Die Konzentration von mindestens einem Oberflächenstabilisator kann von etwa 0,5 Gew.-% bis etwa 99,999 Gew.-%, von etwa 5,0 Gew.-% bis etwa 99,9 Gew.-% oder von etwa 10 Gew.-% bis etwa 99,5 Gew.-%, bezogen auf das gesamte kombinierte Trockengewicht von freier Base von Sildenafil und von mindestens einem Oberflächenstabilisator, weitere Exzipienten nicht eingeschlossen, variieren.

C. Verfahren zur Herstellung von Zusammensetzungen von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil

[0142] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen von freier Base von Sildenafil können unter Verwendung beispielsweise von Mahl-, Homogenisier- oder Fällungstechniken hergestellt werden. Beispielhafte Verfahren zur Herstellung von nanopartikulären Zusammensetzungen sind in der US-Patentschrift Nr. 5 145 684 beschrieben.

[0143] Verfahren zur Herstellung von nanopartikulären Wirkstoffzusammensetzungen sind auch in der US-Patentschrift Nr. 5 518 187 über "Method of Grinding Pharmaceutical Substances"; in der US-Patentschrift Nr. 5 718 388 über "Continuos Method of Grinding Pharmaceutical Substances"; in der US-Patentschrift Nr. 5

862 999 über "Method of Grinding Pharmaceutical Substances"; in der US-Patentschrift Nr. 5 665 331 über "Co-Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents with Crystal Growth Modifiers"; in der US-Patentschrift Nr. 5 662 883 über "Co-Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents with Crystal Growth Modifiers"; in der US-Patentschrift Nr. 5 560 932 über "Microprecipitation of Nanoparticulate Pharmaceutical Agents"; in der US-Patentschrift Nr. 5 543 133 über "Process of Preparing X-Ray Contrast Compositions Containing Nanoparticles"; in der US-Patentschrift Nr. 5 534 270 über "Method of Preparing Stable Drug Nanoparticles"; in der US-Patentschrift Nr. 5 510 118 über "Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles" und in der US-Patentschrift Nr. 5 470 583 über "Method of Preparing Nanoparticle Compositions Containing Charged Phospholipids to Reduce Aggregation", die alle hier speziell durch Bezugnahme mit umfasst sind, beschrieben.

[0144] Eine oder mehrere Wirkstoffe von freier Base von Nicht-Sildenafil können wie die freie Base von Sildenafil in der Größe gleichzeitig reduziert werden, um eine nanopartikuläre freie Base von Sildenafil und eine Wirkstoffzusammensetzung von nanopartikulärer freier Base von Nicht-Sildenafil herzustellen. Ein Wirkstoff von freier Base von Nicht-Sildenafil, der in der Größe entweder nicht-nanopartikulär oder nanopartikulär ist, kann der nanopartikulären Zusammensetzung von freier Base von Sildenafil ebenfalls nach der Partikelgrößenreduktion zugesetzt werden.

[0145] Bei wieder einer anderen Ausführungsform der Erfindung können erfindungsgemäße Zusammensetzungen von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil hergestellt werden, in denen die Rezeptur mehrere Zusammensetzungen von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil, die jeweils eine verschiedene effektive mittlere Partikelgröße besitzen, umfasst. Solche Zusammensetzungen können durch Herstellung der einzelnen Zusammensetzungen von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil unter Verwendung beispielsweise von Mahl-, Fällungs- oder Homogenisieretechniken und durch anschließendes Kombinieren der verschiedenen Zusammensetzungen, um eine Einzeldosierungsform herzustellen, hergestellt werden.

[0146] Die Zusammensetzungen von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil können in fester oder flüssiger Dosierrezeptur verwendet werden, wie flüssige Dispersionen, Gele, Aerosole, Salben, Cremes, kontrolliert freisetzungsfähige Rezepturen, schnell schmelzende Rezepturen, lyophilisierte Rezepturen, Tabletten, Kapseln, verzögert freisetzungsfähige Rezepturen, Rezepturen mit verlängerter Freisetzung, Rezepturen mit gepulster Freisetzung, unmittelbar freisetzungsfähige Gemische und kontrolliert freisetzungsfähige Rezepturen etc. Aerosole, einschließlich sowohl von Nasensprays und Lungenaerosolen, sind erwartungsgemäß zur Abgabe von Zusammensetzungen von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil mit einer schnell einsetzenden Aktivität besonders geeignet.

1. Mahlen um Zusammensetzungen von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil zu erhalten

[0147] Das Mahlen von freier Base von Sildenafil, um eine nanopartikuläre Zusammensetzung zu erhalten, umfasst das Dispergieren von Partikeln von freier Base von Sildenafil in einem flüssigen Dispergiermedium, in dem die freie Base von Sildenafil schlecht löslich ist, und das anschließende Anwenden von mechanischen Mitteln in Gegenwart von starren Mahlmedien, um die Partikelgröße von freier Base von Sildenafil bis zu der gewünschten effektiven mittleren Partikelgröße zu reduzieren. Die Dispergiermedien können beispielsweise Wasser, Distelöl, Ethanol, t-Butanol, Glycerin, Polyethylenglykol (PEG), Hexan oder Glykol sein. Wasser ist ein bevorzugtes Dispergiermedium.

[0148] Die Partikel von freier Base von Sildenafil werden vorzugsweise in Gegenwart von mindestens einem Oberflächenstabilisator in der Größe reduziert. Alternativ können die Partikel von freier Base von Sildenafil mit einem oder mehreren Oberflächenstabilisatoren nach Verreiben kontaktiert werden. Weitere Verbindungen, wie ein Verdünnungsmittel, können der Zusammensetzung von freier Base von Sildenafil/Oberflächenstabilisator während des Partikelgrößen-Reduktionsverfahrens zugesetzt werden. Die Dispersionen können kontinuierlich oder chargenweise hergestellt werden.

2. Ausfällung, um Zusammensetzungen von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil zu erhalten

[0149] Ein weiteres Verfahren des Bildens der gewünschten Zusammensetzung von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil ist die Mikrofällung. Dies ist ein Verfahren zur Herstellung stabiler Dispersionen von schlecht löslichen Wirkstoffen in Gegenwart von einem oder mehreren Oberflächenstabilisatoren und von einem oder mehreren die Kolloidstabilität verbessernden Tensiden, die frei von jeder Spur toxischer Lösungsmittel oder solubilisierter Schwermetallverunreinigungen sind. Ein solches Verfahren umfasst beispielsweise: (1) Auflösen von freier Base von Sildenafil in einem geeigneten Lösungsmittel; (2) Zugabe der Rezeptur aus

Schritt (1) zu einer Lösung, die mindestens einen Oberflächenstabilisator umfasst; und (3) Ausfällen der Rezeptur aus Schritt (2) unter Verwendung eines entsprechenden Nicht-Lösungsmittels. Auf das Verfahren können die Entfernung jedes gebildeten Salzes, sofern vorhanden, Dialyse oder Diafiltration und Konzentration der resultierenden nanopartikulären Dispersion von freier Base von Sildenafil durch herkömmliche Mittel folgen.

3. Homogenisierung, um Zusammensetzungen von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil zu erhalten

[0150] Beispielhafte Homogenisierverfahren zur Herstellung von nanopartikulären Wirkstoffzusammensetzungen sind in der US-Patentschrift Nr. 5 510 118 über "Process of Preparing Therapeutic Compositions Containing Nanoparticles" beschrieben. Ein solches Verfahren umfasst das Dispergieren von Partikel von freier Base von Sildenafil in einem flüssigen Dispergiermedium und die anschließende Durchführung einer Homogenisierung mit der Dispersion, um die Partikelgröße von freier Base von Sildenafil auf die gewünschte effektive mittlere Partikelgröße zu reduzieren. Die Partikel von freier Base von Sildenafil werden vorzugsweise in Gegenwart von mindestens einem Oberflächenstabilisierer in der Größe reduziert. Alternativ können die Partikel von freier Base von Sildenafil mit einem oder mehreren Oberflächenstabilisatoren entweder vor oder nach dem Verreiben zusammengebracht werden. Weitere Verbindungen, wie ein Verdünnungsmittel, können der Zusammensetzung von Sildenafil-freier-Base/Oberflächenstabilisator entweder vor, während oder nach dem Partikelgröße-Reduktionsverfahren zugesetzt werden. Dispersionen können kontinuierlich oder chargenweise hergestellt werden.

D. Verfahren zur Verwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen von freier Base von Sildenafil

[0151] Die vorliegende Erfindung stellt ein Verfahren zur schnellen Steigerung der Plasmaspiegel von Sildenafil in einem Individuum bereit. Ein solches Verfahren umfasst die Verabreichung an ein Individuum einer wirksamen Menge einer erfindungsgemäßen Zusammensetzung von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil.

[0152] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen von freier Base von Sildenafil können an ein Individuum über jedes herkömmliche Mittel verabreicht werden, einschließlich, jedoch nicht beschränkt auf, oral, rektal, Okular, parenteral (d. h. intravenös, intramuskulär oder subkutan), intrazisternal, pulmonal, intravaginal, intraperitoneal, lokal (z. B. Pulver, Salben oder Tropfen) oder als Mund- oder Nasenspray. Wie hier verwendet, wird der Begriff "Individuum" verwendet, um ein Tier, vorzugsweise einen Säuger, einschließlich von einem Menschen oder Nicht-Menschen, zu bezeichnen. Der Begriff Patient und Individuum können austauschbar verwendet werden.

[0153] Zusammensetzungen, die zur parenteralen Injektion geeignet sind, können physiologisch verträgliche, sterile wässrige oder nicht-wässrige Lösungen, Dispersionen, Suspensionen oder Emulsionen und sterile Pulver zur Rekonstitution zu sterilen injizierbaren Lösungen oder Dispersionen einschließen. Beispiele für geeignete wässrige und nicht-wässrige Träger, Verdünnungsmittel, Lösungsmittel oder Vehikel schließen Wasser, Ethanol, Polyole (Propylenglykol, Polyethylenglykol, Glycerin und dergleichen), geeignete Gemische davon, Pflanzenöle (wie Olivenöl) und injizierbare organische Ester, wie Ethyloleat, ein. Eine ordnungsgemäße Fluidität kann beispielsweise durch die Verwendung eines Überzugs, wie Lecithin, durch die Aufrechterhaltung der erforderlichen Partikelgröße im Falle von Dispersionen und durch die Verwendung von Tensiden aufrechterhalten werden.

[0154] Die Zusammensetzungen von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil können auch Adjuvantien enthalten, wie Konservierungsstoffe, Netzmittel, Emulgatoren und Dispergiermittel. Die Prävention des Wachstums von Mikroorganismen kann durch verschiedene antibakterielle und antifungale Mittel sichergestellt werden, wie Parabene, Chlorbutanol, Phenol, Sorbinsäure und dergleichen. Es kann auch wünschenswert sein, isotonische Mittel einzuschließen, wie Zucker, Natriumchlorid und dergleichen. Eine verlängerte Absorption der injizierbaren pharmazeutischen Form kann durch die Verwendung von Mitteln zustande gebracht werden, die die Absorption verzögern, wie Aluminiummonostearat und Gelatine.

[0155] Feste Dosierungsformen zur oralen Verabreichung umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf, Kapseln, Tabletten, Pillen, Pulver und Granulate. In solchen festen Dosierungsformen wird die freie Base von Sildenafil mit mindestens einem der folgenden vermischt: (a) ein oder mehrere inerte Exzipienten (oder Träger), wie Natriumcitrat oder Dikalziumphosphat; (b) Füllstoffe und Streckmittel, wie Stärken, Lactose, Saccharose, Glucose, Mannit und Kieselsäure; (c) Bindemittel, wie Carboxymethylcellulose, Alginate, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, Saccharose und Akaziengummi; (d) Befeuchter, wie Glycerol; (e) Sprengmittel, wie Agar-Agar, Kalziumcarbonat, Kartoffel- oder Tapiokastärke, Alginsäure, bestimmte Komplexsilikate und Natriumcarbonat; (f)

Lösungsverzögerer, wie Paraffin; (g) Absorptionsbeschleuniger, wie quaternäre Ammoniumverbindungen; (h) Netzmittel, wie Cetylalkohol und Glycerinmonostearat; (i) Adsorbentien, wie Kaolin und Bentonit; und (j) Gleitmittel, wie Talk, Kalziumstearat, Magnesiumstearat, feste Polyethylenglykole, Natriumlaurylsulfat oder Gemische davon. Für Kapseln, Tabletten und Pillen können die Dosierungsformen auch Puffermittel einschließen.

[0156] Flüssige Dosierungsformen zur oralen Verabreichung umfassen pharmazeutisch verträgliche Emulsionen, Lösungen, Suspensionen, Sirupe und Elixiere. Zusätzlich zu freier Base von Sildenafil können die flüssigen Dosierungsformen inerte Verdünnungsmittel, die im Allgemeinen auf dem Fachgebiet verwendet werden, wie Wasser oder andere Lösungsmittel, Solubilisierungsmittel und Emulgatoren einschließen. Beispielhafte Emulgatoren sind Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Ethylcarbonat, Ethylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid, Öle, wie Baumwollsaamenöl, Erdnussöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Rizinusöl, Sesamöl, Glycerin, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyethylenglykole, Fettsäureester von Sorbitan oder Gemische dieser Substanzen und dergleichen.

[0157] Neben solchen inerten Verdünnungsmitteln kann die Zusammensetzung von freier Base von Sildenafil auch Adjuvantien, wie Netzmittel, emulgierende und suspendierende Mittel, Süßungsmittel, Aromastoffe und Duftstoffe einschließen.

[0158] Ein Fachmann weiß, dass wirksame Mengen an freier Base von Sildenafil empirisch bestimmt und in reiner Form oder, wo es solche Formen gibt, in pharmazeutisch verträglicher Salz-, Ester- oder Prodrugform eingesetzt werden können. Tatsächliche Dosierungsniveaus von freier Base von Sildenafil in den erfindungsgemäßen nanopartikulären Zusammensetzungen können variiert werden, um eine Menge an freier Base von Sildenafil zu erhalten, die wirksam ist, um eine gewünschte therapeutische Antwort auf eine bestimmte Zusammensetzung und ein bestimmtes Verabreichungsverfahren zu erhalten. Das ausgewählte Dosierungsniveau hängt darum von der gewünschten therapeutischen Wirkung, dem Verabreichungsweg, der Potenz der verabreichten freien Base von Sildenafil, der gewünschten Behandlungsdauer und von anderen Faktoren ab.

[0159] Dosierungseinheitszusammensetzungen können solchen Mengen von solchen Subvielfachen davon enthalten, wie sie zum Zusammenstellen der Tagesdosis verwendet werden können. Es ist allerdings selbstverständlich, dass das spezifische Dosisniveau für jeden bestimmten Patienten von einer Vielzahl von Faktoren abhängt: Dem Typ und Grad der zellulären oder physiologischen zu erzielenden Antwort; der Aktivität des spezifischen Mittels oder der spezifischen eingesetzten Zusammensetzung, den spezifischen Mitteln oder der spezifischen eingesetzten Zusammensetzung; dem Alter, Körpergewicht, der allgemeinen Gesundheit, dem Geschlecht und der Essgewohnheit des Patienten, der Verabreichungsdauer, dem Verabreichungsweg und der Ausscheidungsrate des Mittels, der Behandlungsdauer; den in Kombination oder zufällig mit dem speziellen Mittel verwendeten Arzneimitteln; und gleichartigen in der Medizintechnik wohl bekannten Faktoren.

1. Verwendung von zusätzlichen Wirkstoffen

[0160] Die erfindungsgemäßen Verfahren umfassen auch das Verabreichen einer erfindungsgemäßen nanopartikulären Zusammensetzung von freier Base von Sildenafil in Kombination mit einem oder mehreren Nicht-Sildenafil-Wirkstoffen in entweder einer herkömmlichen oder nanopartikulären Form. Diese zusätzlichen Wirkstoffe sind vorstehend besprochen.

2. Behandlungsanwendungen

[0161] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen von freier Base von Sildenafil sind bei der Behandlung und/oder Prävention unter anderen Zuständen von sexuellen Störungen bei Säugern geeignet. Insbesondere sind die Zusammensetzungen bei der Behandlung von sexuellen Dysfunktionen bei Säugern, wie bei der männlichen Erektionsdysfunktion, Impotenz, der weiblichen sexuellen Dysfunktion, der klitoralen Dysfunktion, der weiblichen hypoaktiven Sexualtriebstörung, der weiblichen sexuellen Erregungsstörung, der weiblichen sexuellen Schmerzstörung, der weiblichen sexuellen orgasmischen Dysfunktion sowie der sexuellen Dysfunktion zurückzuführen auf Verletzungen des Rückenmarks, wertvoll.

[0162] Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen von freier Base von Sildenafil sind zur Behandlung weiterer medizinischer Zustände geeignet, für die ein PDE5-Inhibitor indiziert ist. Solche Zustände umfassen, sind jedoch nicht beschränkt auf, verfrühte Wehen, Dysmenorrhö, gutartige prostatische Hyperplasie, Verlagerung des Blasenausgangs, Inkontinenz, stabile Angina, un stabile Angina, variierende (Prinzmetall-)Angina, Hypertonie, pulmonare Hypertonie, chronische pulmonale Verschlusskrankungen, Erkrankungen der Koronararterien, kongestive Herzinsuffizienz, Atherosklerose, Zustände von reduzierter Durchgängigkeit der Blutgefäße,

postperkutane transluminale koronare Angioplastie (Post-PTCA), periphere Gefäßerkrankung, Schlaganfall, nitratinduzierte Toleranz, Bronchitis, allergisches Asthma, chronisches Asthma, allergische Rhinitis, Glaukom und Krankheiten charakterisiert durch Störungen der Darmperistaltik, z. B. Reizdarmsyndrom und diabetische Gastroparese.

[0163] Weitere medizinische Zustände, für die ein PDE5-Inhibitor indiziert ist, und für Behandlung mit ersten erfindungsgemäßen Zusammensetzungen von freier Base von Sildenafil geeignet sein kann, umfassen Präeklampsie, Kawasaki's Syndrom, Nitrat-Toleranz, Multiple Sklerose, diabetische Nephropathie, periphere diabetische Neuropathie, Alzheimer-Krankheit, akutes Atemversagen, Psoriasis, Hautnekrose, Krebs, Metastasierung, Kahlheit, Nussknackerösophagus, Analfissur, Hämorrhoiden und hypoxische Vasokonstriktion.

[0164] Die folgenden Beispiele sind zur Erläuterung der vorliegenden Erfindung angegeben. Es sollte allerdings selbstverständlich sein, dass die Erfindung nicht auf die speziellen Bedingungen oder Einzelheiten, die in diesen Beispielen beschrieben sind, begrenzt ist. Überall in der Beschreibung sind sämtliche und alle Referenzen für ein der Öffentlichkeit zugängliches Dokument, einschließlich einer US-Patentschrift, speziell hier durch Bezugnahme eingeschlossen.

Beispiel 1

[0165] Das Ziel dieses Beispiels war die Herstellung einer Zusammensetzung von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil.

[0166] Freie Base von Sildenafil wurde aus Sildenafilcitrat wie folgt hergestellt. Fünf Gramm Sildenafilcitrat (Cipla) wurden in ungefähr 1 500 ml DI-Wasser gelöst. Die Sildenafilcitrat-Lösung wurde für die Dauer von 6 bis 12 Stunden gemischt. Nachdem das Arzneimittel ausreichend gelöst war, wurde jegliches zurückbleibendes ungelöstes Arzneimittel unter Verwendung eines 1- μ m-Glasfaserfilterpapiers abfiltriert. Das Substrat wurde in einem großen Filtrationskolben gesammelt und anschließend in ein großes Becherglas übergeführt und auf eine magnetische Rührplatte verbracht. 1 N NaOH wurde in ungefähr 7-ml-Inkrementen zu der mischenden Lösung titriert, bis der Niederschlag von freier Base von Sildenafil gebildet wurde und die Lösung ungefähr auf pH 10 war. Der Niederschlag von freier Base von Sildenafil wurde anschließend über Filtration unter Verwendung eines 1 μ m-Glasfaserfilterpapiers gesammelt. Das Becherglas wurde mit DI-Wasser gespült, um jeden Rest Niederschlag zu sammeln, und er wurde dem Filterpapier zugesetzt. Das Filterpapier und der Filtrationstrichter wurden in einen auf 40°C eingestellten Ofen verbracht und über Nacht getrocknet. Nach dem Trocknen wurde die freie Base von Sildenafil von dem Filterpapier in ein austariertes Röhrchen geerntet.

[0167] 4,0 g der freien Base von Sildenafil wurden einer Lösung zugesetzt, die Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC, Hypromellose, USP, Pharmacoat® 603, Substitution Typ 2910, 3 cp) (Shin Etsu Chemical Co., Ltd.) (0,8 g), Docusatnatrium (DOSS) (Cytac Industries, Inc.) (0,04 g) und Wasser (75,16 g) enthielt. Anschließend wurde dieses Gemisch 90 Minuten in einer DYNOMILL KDL (Willy A. Bachofen AG, Maschinenfabrik, Basel, Schweiz) bei 4 200 U/min mit PM-500 Polymermedium gemahlen.

[0168] Die finale mittlere Partikelgröße (Gewichtsmittel) der Sildenafilpartikel betrug 281 nm mit einer D50 von 274 nm, einer D90 von 371 nm und einer D95 von 407 nm, wie gemessen auf einem Horiba Partikelgröße-Analysator LA-910 (Horiba Instruments, Irvine, CA).

[0169] Dieses Beispiel zeigt die erfolgreiche Herstellung einer Dispersion von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil.

Beispiel 2

[0170] Ziel dieses Beispiel war die Herstellung einer lyophilisierten Wafer-Dosierungsform der in Beispiel 1 hergestellten Dispersion von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil.

[0171] 30 Gramm der Dispersion der nanopartikulären freien Base von Sildenafil aus Beispiel 1 wurden zu 3,0 g Mannit USP/NF (Spectrum) und 1,5 g Pullulan (Hayashibara) zugesetzt.

[0172] Dann wurde ein Wafer-Blech durch Zugabe von 0,5 g der verdünnten Dispersion von freier Base von Sildenafil zu jeder 0,5 cc Vertiefung befüllt, und das Wafer-Blech wurde dann 48 Stunden lang in einen Lyophilisator verbracht, um die fertige lyophilisierte Waferdosierungsform herzustellen.

[0173] Die Partikelgröße der freien Base von Sildenafil in den lyophilisierten Wafern schien stabil. Nach Rekonstitution in einem wässrigen Medium betrug die mittlere Partikelgröße (gewichtsbezogen) von freier Base von Sildenafil 306 nm, mit einer D50 von 283 nm, einer D90 von 443 nm und einer D95 von 522 nm.

[0174] Eine Zusammenfassung der Meßwerte der Partikelgröße von freier Base von Sildenafil aus den Beispielen 1 und 2 ist in der folgenden Tabelle gezeigt.

Tabelle 1				
Zusammensetzung	mittlere Partikelgröße (nm)	D50 (nm)	D90 (nm)	D95 (nm)
freie Base von Sildenafil + HPMC + DOSS	281	274	371	407
freie Base von Sildenafil + HPMC + DOSS: rekonstituiert in Wasser	306	283	443	522

[0175] Dieses Beispiel zeigt die erfolgreiche Herstellung einer festen Dosierungsform einer Dispersion von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil. Ferner zeigt dieses Beispiel die erfolgreiche Herstellung einer festen Dosierungsform einer Dispersion von nanopartikulärer Base von Sildenafil, wobei die Partikel von freier Base von Sildenafil bei Rekonstitution in einem wässrigen Medium so rekonstituieren, dass die Partikelgröße von Sildenafil im Wesentlichen der Partikelgröße vor der Einarbeitung in eine feste Dosierungsform entspricht.

Beispiel 3

[0176] Ziel dieses Beispiels war die Herstellung einer Zusammensetzung von nanopartikulärem Sildenafilcitrat.

[0177] Zur Identifizierung des besten Oberflächenstabilisators für Sildenafilcitrat wurde die Verbindung in einer NanoMill® (Elan Drug Delivery, Inc.) (siehe z. B. WO 00/72973 über "Small-Scale Mill and Method Thereof") mit den folgenden Oberflächenstabilisatoren: Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Hydroxypropylcellulose (HPC-SL), Polyvinylpyrrolidon (PVP K29\32) und Plasdone® S630 gescreent. Die HPMC- und HPC-SL-Rezepturen sahen unter einem Mikroskop am besten aus, während von den beiden die HPC-SL besser aussah. Somit wurde, obgleich HPMC in der Rezeptur von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil verwendet wurde, HPC-SL als bester Oberflächenstabilisator für eine Rezeptur von nanopartikulärem Sildenafilcitrat gewählt.

[0178] Sildenafilcitrat (Cipla) (4,0 g) wurde einer Lösung zugesetzt, die Hydroxypropylcellulose (HPC-SL) (Nisso) (0,8 g) und Wasser (75,2 g) enthielt. Anschließend wurde das Gemisch 90 min in einer DYNO-Mill KDL (Willy A. Bachofen AG, Maschinenfabrik, Basel, Schweiz) bei 4 200 U/min mit PM-500 Polymermedium gemahlen.

[0179] In der gemahlenden Sildenafil-Dispersion wurden unter einem Leica Mikroskop kleine (nanopartikuläre) gut dispergierte Sildenafilcitrat-Partikel festgestellt. (Da Sildenafilcitrat sehr löslich ist und da nur ein kleines Volumen an Dispersion von nanopartikulärem Sildenafilcitrat zur Verfügung stand, war es nicht möglich, die Sildenafilcitrat-Partikelgröße bei der Verdünnungskonzentration von Sildenafilsubstrat, die in der nanopartikulären Dispersion vorlag, z. B. unter Verwendung eines Horiba LA-910 Partikelgröße-Analysators, spezifisch zu messen. Potentiell könnte die Partikelgröße von nanopartikulärem Sildenafilcitrat unter Verwendung z. B. eines Horiba Partikelgröße-Analysators gemessen werden, wenn eine gesättigte Dispersion von Sildenafilcitrat oder ein größeres Volumen an zu messender Dispersion verwendet wurde.)

Beispiel 4

[0180] Das Ziel dieses Beispiels war die Herstellung einer lyophilisierten Waferdosierungsform der in Beispiel 3 hergestellten nanopartikulären Sildenafilcitratzusammensetzung.

[0181] 42 Gramm der nanopartikulären Sildenafilcitrat-Dispersion von Beispiel 3 wurden zu 4,2 g Mannit USP/NF (Spectrum) und 2,2 g Pullulan (Hayashibara) zugesetzt.

[0182] Ein Wafer-Blech wurde durch Zugabe von 0,5 g der verdünnten nanopartikulären Sildenafilcitrat-Dispersion zu jeder 0,5 cc Vertiefung befüllt. Dann wurde das Wafer-Blech für 48 Stunden in einen Lyophilisator gebracht, um die fertige lyophilisierte Waferdosierungsform herzustellen.

[0183] Die Partikelgröße der lyophilisierten Dosierungsform von rekonstituiertem Sildenafilcitrat wurde aus den gleichen Gründen, die vorstehend in Beispiel 3 angegeben sind, nicht gemessen. Allerdings wurde die Gegenwart von Nanopartikeln von Sildenafilcitrat nach der Rekonstitution in einem wässrigen Medium optisch mit einem Leica-Mikroskop bestätigt.

Beispiel 5

[0184] Ziel dieses Beispiels war die Evaluierung der in vivo Pharmakokinetik unter der Bedingung der Nahrungsaufnahme und nüchtern für die nanopartikuläre freie Base von Sildenafil und für die Dosierungsformen der Beispiele 2 bzw. 4 von nanopartikulärem Sildenafilcitrat und Viagra®, das eine nicht-nanopartikuläre Sildenafilcitrat-Dosierungsform ist.

Hundestudieprotokoll

[0185] Acht männliche und vier weibliche Beagle-Hunde wurden bei einer Studie mit fünf verschiedenen Phasen eingesetzt. Die drei in der Studie evaluierten Sildenafil-Rezepturen sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Herstellung der Proben ist vorstehend in den Beispielen 1–4 beschrieben.

Probe	Komponenten	Dosierungsform	Partikelgröße von Sildenafil
Rezeptur Nr. 1 (Beispiel 1)	freie Base von Sildenafil, HPMC, DOSS	Dispersion	281 nm
Rezeptur Nr. 2 (Beispiel 2)	freie Base von Sildenafil, HPMC, DOSS, Mannit, Pullulan	Wafer; 25 mg	306 nm (redispergiert)
Rezeptur Nr. 3 (Beispiel 3)	Sildenafilcitrat, HPCSL	Dispersion	die Partikelgröße konnte nicht speziell gemessen werden; das Vorliegen von Nanogrößen-Partikeln wurde visuell mikroskopisch bestätigt
Rezeptur Nr. 4 (Beispiel 4)	Sildenafilcitrat, HPCSL, Mannit, Pullulan	Wafer; 25 mg	die Partikelgröße konnte nicht speziell gemessen werden; das Vorliegen von redispergierten Nanogrößen-Partikeln wurde visuell mikroskopisch bestätigt
Rezeptur Nr. 5	Sildenafilcitrat (Viagra®-Tabletten, Pfizer Labs)	Tablette; 25 mg	mikropartikulär

[0186] In sämtlichen Phasen der Studie erhielten jeder Hund zwei Stunden vor dem Dosieren 22,5 mg Zantac® (15 g/ml Zantac®-Sirup). Zantac® wurde zur Herabsetzung der in Hundemägen vorliegenden stark sauren Bedingungen verabreicht. Die herabgesetzte Azidität korreliert exakter mit den menschlichen Magenbedingungen. Zudem solubilisieren Sildenafilcitrat und freie Base von Sildenafil unter stark sauren Bedingungen. Tritt eine solche Solubilisierung im Magen auf, würden die Arzneimittel im Dünndarm wahrscheinlich zu größeren Partikeln präzipitieren und somit die Vorteile des Formulierens der Arzneimittel zu einer nanopartikulären Dosierungsform zunichte machen.

Phase 1 der Studie (Bedingungen unter Nahrungsaufnahme):

[0187] In Phase 1 wurden sämtliche Hunde gefüttert. Sechs Hunde (4 männliche und 2 weibliche) erhielten die Rezeptur Nr. 2, ein 25 mg lyophilisierter Wafer einer Dispersion von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil, und sechs Hunde (4 männliche und 2 weibliche) erhalten eine 25-mg-Tablette von Viagra® (mikronisiertes Sildenafilcitrat).

Phase 2 der Studie (Bedingungen unter Nahrungsaufnahme):

[0188] Nach einer 4-tägigen Washout-Periode wurde Phase 2 in den gefütterten Hunden gestartet. Die sechs Hunde, die die Rezeptur Nr. 2 (25 mg lyophilisierter Wafer einer Dispersion von nanopartikulärer freien Base von Sildenafil) in Phase 1 erhielten, erhielten nun eine 25-mg-Tabelle von Viagra®, und die anderen 6 Hunde erhielten die Rezeptur Nr. 4, ein 25 mg lyophilisierter Wafer einer Dispersion von nanopartikulärem Sildenafilcitrat.

Phase 3 der Studie (nüchterne Bedingungen):

[0189] Nach einer weiteren 4-tägigen Washout-Periode wurde die in Phase 1 eingesetzte Dosierungsvorgabe in Phase 3 verwendet. Die Phase-3-Hunde wurden über Nacht und vier Stunden nach der Dosis ohne Nahrung belassen.

Phase 4 der Studie (nüchterne Bedingungen):

[0190] Nach einer weiteren 4-tägigen Washout-Periode wurde die in Phase 2 verwendete Dosierungsvorgabe in Phase 3 verwendet. Die Phase-4-Hunde wurden über Nacht und vier Stunden nach Dosierung nüchtern belassen.

Phase 5 der Studie (nüchterne Bedingungen):

[0191] Schließlich wurden nach einer weiteren 4-tägigen Washout-Periode die Phase-5-Hunde über Nacht und vier Stunden nach der Dosierung nüchtern belassen. Die ersten sechs Hunde erhielten die Rezeptur Nr. 4 (25 mg lyophilisierter Wafer einer Dispersion von nanopartikulärem Sildenafilcitrat), während die zweiten sechs Hunde die Rezeptur Nr. 2 (25 mg lyophilisierter Wafer einer Dispersion von nanopartikulärer freien Base von Sildenafil) erhielten.

[0192] Blutproben (ungefähr 1,0 ml) wurden zu festgelegten Zeitpunkten (Vordosierung, 0,08, 0,17, 0,25, 0,33, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 4, 6 und 8 Stunden nach Dosierung) in Röhrchen, die Natriumheparin enthielten, gesammelt. Die Proben wurden ...

[0193] Eine Zusammenfassung der Fünf-Phasen-Studie ist nachstehend in Tabelle 3 gezeigt.

TABELLE 3 Zusammenfassung der Fünf-Phasen-Studie						
Phase	Verbindung	Nahrungsaufnahme/nüchtern	Anzahl von männlichen/weiblichen Tieren	Dosisweg	Dosis-Konzentration (mg)	gesammelte Matrix
1	nanopartikuläre freie Base von Sildenafil (Nr. 2)/Viagra®	mit Nahrungsaufnahme	4/2; 4/2	Wafer/Tablette	25	Blut ^a
2	Viagra®/nanopartikuläres Sildenafilcitrat (Nr. 4)	mit Nahrungsaufnahme	4/2; 4/2	Wafer/Tablette	25	Blut ^a
3	nanopartikuläre freie Base von Sildenafil (Nr. 2)/Viagra ^a	nüchtern	4/2; 4/2	Wafer/Tablette	25	Blut ^a
4	Viagra®/nanopartikuläres Sildenafilcitrat (Nr. 4)	nüchtern	4/2; 4/2	Wafer/Tablette	25	Blut ^a
5	nanopartikuläres Sildenafilcitrat (Nr. 4)/nanopartikuläre freie Base von Sildenafil (Nr. 2)	nüchtern	4/2; 4/2	Wafer/Tablette	25	Blut ^a

[0194] Anschließend wurden die Blutproben zur Bestimmung der C_{max} , T_{max} , AUC_{last} und ACU_{inf} für Viagra®, das unter den Bedingungen der Nahrungsaufnahme und unter nüchternen Bedingungen verabreicht wurde, und für die Zusammensetzungen von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil (Rezeptur Nr. 2) und von nanopartikulärem Sildenafilcitrat (Nr. 4), die unter den Bedingungen der Nahrungsaufnahme und unter nüchternen Bedingungen verabreicht wurden, evaluiert. Die Ergebnisse sind nachstehend in Tabelle 4 und in den Fig. 1 und 2 gezeigt.

Tabelle 4 Pharmakokinetische Ergebnisse der Hundestudie				
	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (h)	AUC_{last} (ng/ml·h)	AUC_{inf} (ng/ml·h)
Viagra [®] , NÜCHTERN	234,6	1,85	1 124,4	2 514
Viagra [®] , UNTER NAHRUNGS-AUFNAHME	303,4	0,74	1 166,25	1 749,6
Rezeptur Nr. 2 (nanopartikeläre freie Base von Sildenafil) NÜCHTERN	285,3	1,08	1 332,1	2 127,8
Rezeptur Nr. 2 (nanopartikeläre freie Base von Sildenafil) UNTER NAHRUNGS-AUFNAHME	319,7	1,125	1 329,3	2 105,3
Rezeptur Nr. 4 (nanopartikeläres Sildenafilcitrat) nüchtern	319,7	0,6	1 035,9	1 335,3
Rezeptur Nr. 4 (nanopartikeläres Sildenafilcitrat) unter Nahrungsaufnahme	162,9	1,25	647,6	897,8

[0195] Fig. 1 zeigt die durchschnittliche Sildenafilkonzentration (ng/ml) für nanopartikeläre freie Base von Sildenafil (Rezeptur Nr. 2), nanopartikeläres Sildenafilcitrat (Rezeptur Nr. 4) und Viagra[®], verabreicht unter den Bedingungen der Nahrungsaufnahme und unter nüchternen Bedingungen, während eines 2-stündigen Zeitraums. Fig. 2 zeigt die mittlere Sildenafilkonzentration (ng/ml) für die Rezepturen 2, 4 und für Viagra[®], verabreicht unter den Bedingungen der Nahrungsaufnahme und unter nüchternen Bedingungen während eines 8-stündigen Zeitraums.

[0196] Die Ergebnisse zeigen, dass die erfindungsgemäße Zusammensetzung von nanopartikelärer freier Base von Sildenafil im Wesentlichen ähnliche AUC-Profile zeigt, wenn sie unter Bedingungen der Nahrungsaufnahme und unter nüchternen Bedingungen verabreicht wird.

[0197] Dies ist signifikant, da es bedeutet, dass im Wesentlichen kein Unterschied in der Menge an absorbierter freier Base von Sildenafil oder der Geschwindigkeit der Absorption von freier Base von Sildenafil besteht, wenn die Zusammensetzung von nanopartikelärer freier Base von Sildenafil im Zustand unter Nahrungsaufnahme vs. nüchtern verabreicht wird.

[0198] Viagra[®], das unter den Bedingungen der Nahrungsaufnahme und unter nüchternen Bedingungen verabreicht wird, zeigte eine AUC_{inf} von 2 514 ng/ml·h bzw. von 1 749,6 ng/ml·h – ein Unterschied von 764,4 ng/ml·h oder ca. 30%. Die unter Bedingungen der Nahrungsaufnahme und unter nüchternen Bedingungen verabreichte Zusammensetzung von nanopartikelärem Sildenafilcitrat zeigte eine AUC_{inf} von 1 335,2 ng/ml·h bzw. von 897,8 ng/ml·h – ein Unterschied von 437,4 ng/ml·h oder ca. 33%. Im überraschenden Kontrast zu diesen Ergebnissen zeigte die Zusammensetzung von nanopartikelärer freier Base von Sildenafil, verabreicht unter den Bedingungen der Nahrungsaufnahme und unter nüchternen Bedingungen, eine AUC_{inf} von 2 127,8 ng/ml·h bzw. 2 105,3 ng/ml·h – ein Unterschied von 22,5 ng/ml·h oder ca. 1%.

[0199] Der AUC_{last} -Unterschied von 22,5 ng/ml·h zur Verabreichung unter den Bedingungen der Nahrungsaufnahme und unter nüchternen Bedingungen für die Zusammensetzung von nanopartikelärer freier Base von Sildenafil zeigte eine AUC_{last} von 2 127,8 ng/ml·h bzw. 2 105,3 ng/ml·g – ein Unterschied von 22,5 ng/ml·h oder ca. 1%.

[0200] Der AUC_{last} -Unterschied von 22,5 ng/ml-h zur Verabreichung unter den Bedingungen der Nahrungsaufnahme und unter nüchternen Bedingungen für die Zusammensetzung von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil ist fast 40 Mal geringer als die Variabilität unter Nahrungsaufnahme/nüchtern, die mit Viagra® festgestellt wurde, und über 19 Mal geringer als die Variabilität unter den Bedingungen der Nahrungsaufnahme/nüchtern, die mit der Zusammensetzung von nanopartikulärem Sildenafilcitrat festgestellt wurde.

[0201] Ferner waren die T_{max} - und C_{max} -Profile der Zusammensetzung von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil im Wesentlichen ähnlich, wenn sie unter den Bedingungen der Nahrungsaufnahme und unter nüchternen Bedingungen verabreicht wurde: ca. 11% Unterschied für C_{max} und ein Unterschied von 4% für T_{max} . Im Gegensatz dazu zeigten sowohl Viagra® als auch die Zusammensetzungen von nanopartikulärem Sildenafilcitrat dramatisch verschiedene Ergebnisse für T_{max} und C_{max} , wenn die Rezepturen unter den Bedingungen der Nahrungsaufnahme im Vergleich zu nüchternen Bedingungen verabreicht wurden: für Viagra® ein Unterschied von ca. 23% in der C_{max} und ein Unterschied von 60% in der T_{max} und für die Zusammensetzung von nanopartikulärem Sildenafilcitrat ein Unterschied von 49% in der C_{max} und ein Unterschied von 52% in T_{max} .

Patentansprüche

1. Zusammensetzung von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil, umfassend:

- (a) Partikel von freier Base von Sildenafil mit einer effektiven durchschnittlichen Partikelgröße von weniger als etwa 2000 nm; und
 - (b) mindestens einen Oberflächenstabilisator,
- wobei die Zusammensetzung keine signifikant unterschiedliche Absorptionsspiegel erzeugt, wenn sie nach Nahrungsaufnahme im Vergleich zu nüchternen Bedingungen verabreicht wird.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, wobei der Unterschied in der:

- (a) AUC der erfindungsgemäßen Zusammensetzung von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil bei Verabreichung nach Nahrungsaufnahme gegenüber dem nüchternen Zustand ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus weniger als etwa 35%, weniger als etwa 30%, weniger als etwa 25%, weniger als etwa 20%, weniger als etwa 15%, weniger als etwa 10%, weniger als etwa 5%, weniger als etwa 3% und weniger als etwa 1%; und/oder
- (b) T_{max} der erfindungsgemäßen Zusammensetzung von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil bei Verabreichung nach Nahrungsaufnahme gegenüber dem nüchternen Zustand weniger als etwa 60%, weniger als etwa 50%, weniger als etwa 40%, weniger als etwa 30%, weniger als etwa 20%, weniger als etwa 15%, weniger als etwa 10%, weniger als etwa 5% und weniger als etwa 3%; und/oder
- (c) C_{max} der erfindungsgemäßen Zusammensetzung von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil bei Verabreichung nach Nahrungsaufnahme gegenüber dem nüchternen Zustand weniger als etwa 50%, weniger als etwa 40%, weniger als etwa 30%, weniger als etwa 20%, weniger als etwa 15%, weniger als etwa 10%, weniger als etwa 5% und weniger als etwa 3% beträgt.

3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder Anspruch 2, wobei die:

- (a) AUC der Zusammensetzung sich nicht signifikant unterscheidet bei Verabreichung nach Nahrungsaufnahme im Vergleich zu nüchternen Bedingungen; und/oder
- (b) T_{max} der Zusammensetzung sich nicht signifikant unterscheidet nach Verabreichung nach Nahrungsaufnahme im Vergleich zu nüchternen Bedingungen; und/oder
- (c) C_{max} der Zusammensetzung sich nicht signifikant unterscheidet nach Verabreichung nach Nahrungsaufnahme im Vergleich zu nüchternen Bedingungen.

4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die freie Base von Sildenafil ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus einer kristallinen Phase, einer amorphen Phase, einer semi-kristallinen Phase, einer semi-amorphen Phase und Mischungen davon.

5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die effektive durchschnittliche Partikelgröße der freien Base von Sildenafil ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus weniger als etwa 1900 nm, weniger als etwa 1800 nm, weniger als etwa 1700 nm, weniger als etwa 1600 nm, weniger als etwa 1500 nm, weniger als etwa 1400 nm, weniger als etwa 1300 nm, weniger als etwa 1200 nm, weniger als etwa 1100 nm, weniger als etwa 1000 nm, weniger als etwa 900 nm, weniger als etwa 800 nm, weniger als etwa 700 nm, weniger als etwa 600 nm, weniger als etwa 500 nm, weniger als etwa 400 nm, weniger als etwa 300 nm, weniger als etwa 250 nm, weniger als etwa 200 nm, weniger als etwa 100 nm, weniger als etwa 75 nm und weniger als etwa 50 nm.

6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei die Zusammensetzung formuliert ist:
- (a) zur Verabreichung ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus oraler, pulmonaler, rektaler, ophthalmischer, kolonaler, parenteraler, intrazisternaler, intravaginaler, intraperitonealer, lokaler, bukkaler, nasaler und topischer Verabreichung; und/oder
- (b) in einer Dosierungsform, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus flüssigen Dispersionen, Gelen, Aerosolen, Salben, Cremes, kontrolliert freisetzenden Rezepturen, schnell schmelzenden Rezepturen, lyophilisierten Rezepturen, Tabletten, Kapseln, verzögernd freisetzenden Rezepturen, verlängert freisetzenden Rezepturen, pulsierend freisetzenden Rezepturen, und gemischt unmittelbar freisetzenden und kontrolliert freisetzenden Rezepturen.
7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, formuliert in einem Aerosol oder nasalen Spray mit einer T_{\max} , die geringer ist als die, die mit einer Zusammensetzung von nicht-nanopartikulärem Sildenafil beobachtet wird.
8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei die Zusammensetzung weiterhin einen oder mehrere weitere pharmazeutisch geeignete Hilfsstoffe, Träger, oder eine Kombination dieser umfasst.
9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei:
- (a) freie Base von Sildenafil in einer Menge vorliegt, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus von etwa 99,5% bis etwa 0,001%, von etwa 95% bis etwa 0,1% und von etwa 90% bis etwa 0,5%, bezogen auf das Gewicht, basierend auf dem gesamten kombinierten Trockengewicht der freien Base von Sildenafil und mindestens eines Oberflächenstabilisators, nicht beinhaltend andere Hilfsstoffe; und/oder
- (b) mindestens ein Oberflächenstabilisator in einer Menge ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus von etwa 0,5% bis etwa 99,999%, von etwa 5,0% bis etwa 99,9%, oder von etwa 10% bis etwa 99,5% bezogen auf das Gewicht, basierend auf dem gesamten kombinierten Trockengewicht der freien Base von Sildenafil und mindestens eines Oberflächenstabilisators, nicht beinhaltend andere Hilfsstoffe, vorliegt.
10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, die mindestens zwei Oberflächenstabilisatoren umfasst.
11. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei der Oberflächenstabilisator ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus einem nichtionischen Oberflächenstabilisator, einem anionischen Oberflächenstabilisator, einem kationischen Oberflächenstabilisator, einem ionischen Oberflächenstabilisator und einem zwitterionischen Oberflächenstabilisator.
12. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei:
- (a) mindestens ein Oberflächenstabilisator ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Cetylpyridiniumchlorid, Gelatine, Casein, Phosphatide, Dextran, Glycerin, Akaziengummi, Cholesterin, Tragant, Stearinsäure, Benzalkoniumchlorid, Kalziumstearat, Glycerinmonostearat, Cetostearylalkohol, Cetomakrogol emulgierende Wachse, Sorbitanester, Polyoxyethylenalkylether, Polyoxyethylen-Rizinusölderivate, Polyoxyethylen-Sorbitanfettsäureester, Polyethylenglykole, Dodecyltrimethylammoniumbromid, Polyoxyethylenstearate, kolloidales Silikondioxid, Phosphate, Natriumdodecylsulfat, Kalzium-Carboxymethylcellulose, Hydroxypropylcellulosen, Hydroxypropylmethylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulosephtalat, nicht-kristalline Cellulose, Magnesiumaluminiumsilikat, Triethanolamin, Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, 4-(1,1,3,3-Tetramethylbutyl)-Phenolpolymer mit Ethylenoxid und Formaldehyd, Poloxamere, Poloxamine, ein geladenes Phospholipid, Dioctylsulfosuccinat, Dialkylester der Natriumsulfobbernsteinsäure, Natriumlaurylsulfat, Alkylarylpolyethersulfonate, Mischungen von Sucrosestearat und Sucrodestearat, $C_{18}H_{37}CH_2C(O)N(CH_3)-CH_2(CHOH)_4(CH_2OH)_2$, p-Isononylphenoxypoly-(Glycidol), Decanoyl-N-methylglucamid; n-Decyl β -D-Glucopyranosid; n-Decyl β -D-Maltopyranosid; n-Dodecyl β -D-Glucopyranosid; n-Dodecyl β -D-Maltosid; Heptanoyl-N-methylglucamid; n-Heptyl- β -D-Glucopyranosid; N-Heptyl β -D-thioglucosid; n-hexyl β -D-Glucopyranosid; Nonanoyl-N-methylglucamid; n-Noyl β -D-Glucopyranosid; Octanoyl-N-methylglucamid; n-Octyl- β -D-Glucopyranosid; Octyl β -D-Thioglucopyranosid; Lysozym, PEG-Phospholipid, PEG-Cholesterin, PEG-Cholesterinderivate, PEG-Vitamin A, PEG-Vitamin E, zufällige Copolymere von Vinylacetat und Vinylpyrrolidon; kationische Lipide, Polymethylmethacrylat-trimethylammoniumbromid, Sulfoniumverbindungen, Polyvinylpyrrolidon-2-dimethylaminoethylmethacrylat-dimethylsulfat, Hexadecyltrimethylammoniumbromid, Phosphoniumverbindungen, quartäre Ammoniumverbindungen, Benzyl-di-(2-chlorethyl)-ethylammoniumbromid, Kokosnuss Trimethylammoniumchlorid, Kokosnuss Trimethylammoniumbromid, Kokosnuss Methylidihydroxyethylammoniumchlorid, Kokosnuss Methylidihydroxyethylammoniumbromid, Decyltriethylammoniumchlorid, Decyldimethylhydroxyethylammoniumchlorid, Decyldimethylhydroxyethylammoniumchloridbromid, C_{12-15} -Dimethylhydroxyethylammoniumchlorid, C_{12-15} -Dimethylhydroxyethylammonium-

chloridbromid, Kokosnuss Dimethylhydroxyethylammoniumchlorid, Kokosnuss Dimethylhydroxyethylammoniumbromid, Myristyltrimethylammoniummethylsulfat, Lauryldimethylbenzylammoniumchlorid, Lauryldimethylbenzylammoniumbromid, Lauryldimethyl-(ethenoxy)₄-ammoniumchlorid, Lauryldimethyl-(ethenoxy)₄-ammoniumbromid, N-Alkyl(C₁₂₋₁₈)Dimethylbenzylammoniumchlorid, N-Alkyl(C₁₄₋₁₈)Dimethylbenzylammoniumchlorid, N-Tetradecyldimethylbenzylammoniumchlorid Monohydrat, Dimethyldidecylammoniumchlorid, N-Alkyl und (C₁₂₋₁₄)Dimethyl 1-Naphthylmethylammoniumchlorid, Trimethylammoniumhalid, Alkyltrimethylammonium Salze, Dialkyl-dimethylammonium Salze, Lauryltrimethylammoniumchlorid, ethoxyliertes Alkylamidoalkyldialkylammonium Salz, ein ethoxyliertes Trialkylammonium Salz, Dialkylbenzoldialkylammoniumchlorid, N-Didecyldimethylammoniumchlorid, N-Tetradecyldimethylbenzylammoniumchlorid Monohydrat, N-Alkyl(C₁₂₋₁₄)Dimethyl-1-naphthylmethylammoniumchlorid, Dodecyldimethylbenzylammoniumchlorid, Dialkylbenzolalkylammoniumchlorid, Lauryltrimethylammoniumchlorid, Alkylbenzylmethylammoniumchlorid, Alkylbenzylmethylammoniumbromid, C₁₂ Trimethylammoniumbromide, C₁₅ Trimethylammoniumbromide, C₁₇ Trimethylammoniumbromide, Dodecylbenzyltriethylammoniumchlorid, Polydiallyldimethylammoniumchlorid (DADMAC), Dimethylammoniumchloride, Alkyldimethylammoniumhalogenide, Tricetylmethylammoniumchlorid, Decyltrimethylammoniumbromid, Dodecyltriethylammoniumbromid, Tetradecyltrimethylammoniumbromid, Methyltrioctylammoniumchlorid, POLYQUAT 10™, Tetrabutylammoniumbromid, Benzyltrimethylammoniumbromid, Cholinester, Benzalkoniumchlorid, Stearalkoniumchloridverbindungen, Cetylpyridiniumbromid, Cetylpyridiniumchlorid, halogenide Salze quartärer Polyoxyethylalkylamine, MIRAPOL™, ALKAQUAT™, Alkylpyridiniumsalze, Amine, Aminsalze, Aminoxide, Imidazoliumsalze, protonierte quartäre Acrylamide, methylierte quartäre Polymere und kationisches Guar; und/oder

(b) der Oberflächenstabilisator ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Natriumdocusat und einer Kombination hiervon.

13. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 12, die zusätzlich mindestens eine Zusammensetzung von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil, die eine effektive durchschnittliche Partikelgröße von weniger als etwa 2 µm aufweist, umfasst, wobei die zusätzliche Zusammensetzung von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil eine effektive durchschnittliche Partikelgröße besitzt, die sich von der Partikelgröße der Zusammensetzung von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil nach Anspruch 1 unterscheidet.

14. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, die zusätzlich mindestens einen aktiven Wirkstoff umfasst, der keine freie Base von Sildenafil ist.

15. Zusammensetzung nach Anspruch 14, wobei:

(a) der aktive Wirkstoff, der keine freie Base von Sildenafil ist, ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus: Alpha andrenergische Rezeptoren-blockierenden Wirkstoffe, Delaquin, Phentolamin, Doxazosin, Prostaglandine, Prostaglandinanaloga, Alprostadil Misoprostol, Testosteron, Antidepressiva, Trazodon, Apomorphin, NO Donoren, Stimulantien des Zentralen Nervensystems, PDE5 Inhibitoren, Aminosäuren, Proteine, Peptide, Nucleotide, Anti-Fettsucht Medikamenten, Nährstoffpräparate, diätetische Zusatzstoffe, Stimulantien von zentralnervösen Symptomen, Karotinoiden, Corticosteroiden, Elastase-Inhibitoren, Anti-Pilzmittel, Alkylxanthine, Onkologie-Therapeutika, Anti-Brechreiz Mitteln, Analgetica, Opioide, Antifiebermittel, cardiovasculäre Wirkstoffe, anti-inflammatorische Wirkstoffe, Anthelmintica, Anti-arrhythmische Wirkstoffe, Antibiotika, Anticoagulanzen, antidiabetische Wirkstoffe, Antiepileptika, Antihistamine, antihypertensive Wirkstoffe, antimuskarische Wirkstoffe, antimycobakterielle Wirkstoffe, antineoplastische Wirkstoffe, Immunsuppressiva, antithyroide Wirkstoffe, antivirale Wirkstoffe, Anxiolytika, Sedative, Astringenzen, beta-Adrenorezeptor-blockierende Wirkstoffe, Blutprodukten, Blutsubstitute, Kardiale inotropische Wirkstoffe, Kontrastmittel, Hustenmittel, diagnostische Wirkstoffe, diagnostische bildgebende Wirkstoffe, Diuretika, Dopaminergika, Hämostatika, immunologische Wirkstoffe, lipidregulierende Wirkstoffe, Muskelrelaxantien, Parasympathomimetika, parathyroides Calcitonin und Biphosphonate, Radio-Pharmazeutika, Sexualhormone, anti-allergische Wirkstoffe, Stimulantien, Anoretika, Sympathomimetika, thyroide Wirkstoffe, Vasodilatoren, Vasomodulatoren, Xanthine, Mu-Rezeptor Antagonisten, Kappa-Rezeptor Antagonisten, nicht-narkotisierende Analgetika, Inhibitoren der Monoamin-Aufnahme, Adenosin-regulierende Wirkstoffe, cannabinoide Derivate, P-Substanz-Antagonisten, Neurokinin-1-Rezeptor Antagonisten und Natrium Kanal Blocker; und/oder

(b) der aktive Wirkstoff, der keine freie Base von Sildenafil ist, ist ein „Nutraceutical“, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Yohimbine, Cornus officinalis, Cinnamomum aromaticum, Panax ginseng und Pulsatilla pratensis und L-Arginin, und/oder

(c) der Inhibitor, der keine freie Base von Sildenafil ist, ist ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Vardenafil, Tadalafil, TA-1790, UK-114542, Compound 14, EMD221829, EMR 62 203, T-1032, M-54033, M-54018 und E-4010.

16. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 15, wobei nach Verabreichung die Zusammensetzung

zung zerfällt, so dass die Partikel aus freier Base von Sildenafil eine Partikelgröße haben die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus weniger als etwa 2 µm, weniger als etwa 1900 nm, weniger als etwa 1800 nm, weniger als etwa 1700 nm, weniger als etwa 1600 nm, weniger als etwa 1500, weniger als etwa 1400 nm, weniger als etwa 1300 nm, weniger als etwa 1200 nm, weniger als etwa 1100 nm, weniger als etwa 1000 nm, weniger als etwa 900 nm, weniger als etwa 800 nm, weniger als etwa 700 nm, weniger als etwa 600 nm, weniger als etwa 500 nm, weniger als etwa 400 nm, weniger als etwa 300 nm, weniger als etwa 250 nm, weniger als etwa 200 nm, weniger als etwa 150 nm, weniger als etwa 100 nm, weniger als etwa 75 nm und weniger als etwa 50 nm.

17. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 16, wobei;

(a) nach Verabreichung die T_{max} geringer ist, als die einer Zusammensetzung von nicht-nanopartikelärem Sildenafil oder einer Zusammensetzung von nanopartikelärem Sildenafilcitrat, verabreicht bei gleicher Dosis; und/oder

(b) in vergleichenden pharmakokinetischen Tests mit einer Zusammensetzung von nicht-nanopartikelärem Sildenafil oder einer Zusammensetzung von nanopartikelärem Sildenafilcitrat, die Zusammensetzung von nanopartikelärem freier Base von Sildenafil, verabreicht bei gleicher Dosis, eine T_{max} aufweist, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus weniger als etwa 200%, weniger als etwa 175%, weniger als etwa 150%, weniger als etwa 125%, weniger als etwa 100%, weniger als etwa 90%, weniger als etwa 80%, weniger als etwa 70%, weniger als etwa 60%, weniger als etwa 50%, weniger als etwa 40%, weniger als etwa 30%, weniger als etwa 25%, weniger als etwa 20%, weniger als etwa 15% und weniger als etwa 10% der T_{max} , die die Zusammensetzung von nicht-nanopartikelärem Sildenafil oder die Zusammensetzung von nanopartikelärem Sildenafilcitrat aufweist; und/oder

(c) die Zusammensetzung eine T_{max} nach Verabreichung in einem Menschen hat, welche ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus weniger als etwa 1,5 Stunden, weniger als etwa 1,25 Stunden, weniger als etwa 1,0 Stunden, weniger als etwa 50 Minuten, weniger als etwa 40 Minuten, weniger als etwa 45 Minuten, weniger als etwa 35 Minuten, weniger als etwa 30 Minuten, weniger als etwa 25 Minuten, weniger als etwa 20 Minuten, weniger als etwa 15 Minuten und weniger als etwa 10 Minuten.

18. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 17, wobei:

(a) nach Verabreichung die C_{max} der Zusammensetzung größer ist als die C_{max} einer Zusammensetzung von nicht-nanopartikelärem Sildenafil oder einer Zusammensetzung von nanopartikelärem Sildenafilcitrat, verabreicht bei gleicher Dosis; und/oder

(b) in vergleichenden pharmakokinetischen Tests mit einer Zusammensetzung von nicht-nanopartikelärem Sildenafil oder einer Zusammensetzung von nanopartikelärem Sildenafilcitrat, die Zusammensetzung von nanopartikelärem freier Base von Sildenafil, verabreicht bei gleicher Dosis, eine C_{max} aufweist, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus größer als etwa 5%, größer als etwa 10%, größer als etwa 15%, größer als etwa 20%, größer als etwa 30%, größer als etwa 40%, größer als etwa 50%, größer als etwa 60%, größer als etwa 70%, größer als etwa 80%, größer als etwa 90%, größer als etwa 100%, größer als etwa 110%, größer als etwa 120%, größer als etwa 130%, größer als etwa 140% und größer als etwa 150% der C_{max} die die Zusammensetzung von nicht-nanopartikelärem Sildenafil oder die Zusammensetzung von nanopartikelärem Sildenafilcitrat aufweist; und/oder

(c) Verabreichen einer oralen Dosis von 100 mg der Zusammensetzung von nanopartikelärem freier Base von Sildenafil eine C_{max} erzeugt, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus größer als etwa 440 ng/mL, größer als etwa 450 ng/mL, größer als etwa 500 ng/mL, größer als etwa 550 ng/mL, größer als etwa 600 ng/mL, größer als etwa 650 ng/mL, größer als etwa 700 ng/mL, größer als etwa 750 ng/mL, größer als etwa 800 ng/mL, größer als etwa 850 ng/mL, größer als etwa 900 ng/mL, größer als etwa 950 ng/mL, größer als etwa 1000 ng/mL, größer als etwa 1050 ng/mL, größer als etwa 1100 ng/mL, größer als etwa 1150 ng/mL, größer als etwa 1200 ng/mL, größer als etwa 1250 ng/mL, größer als etwa 1300 ng/mL, größer als etwa 1350 ng/mL und größer als etwa 1400 ng/mL.

19. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 18, wobei die Verabreichung einer oralen Dosis von 100 mg der Zusammensetzung von nanopartikelärem freier Base von Sildenafil, in einem gesunden erwachsenen Mann, in einer mittleren C_{max} , die größer als etwa 440 ng/mL ist, einer T_{max} von weniger als etwa 60 Minuten, oder einer Kombination hiervon, resultiert.

20. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 19, wobei:

(a) nach Verabreichung die AUC der Zusammensetzung größer ist als die AUC einer Zusammensetzung von nicht-nanopartikelärem Sildenafil oder einer Zusammensetzung von nanopartikelärem Sildenafilcitrat, verabreicht bei gleicher Dosis; und/oder

(b) in vergleichenden pharmakokinetischen Tests mit einer Zusammensetzung von nicht-nanopartikelärem Sil-

denafil oder einer Zusammensetzung von nanopartikulärem Sildenafilcitrat, die Zusammensetzung von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil, verabreicht bei gleicher Dosis, eine AUC aufweist, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus größer als etwa 5%, größer als etwa 10%, größer als etwa 15%, größer als etwa 20%, größer als etwa 30%, größer als etwa 40%, größer als etwa 50%, größer als etwa 60%, größer als etwa 70%, größer als etwa 80%, größer als etwa 90%, größer als etwa 100%, größer als etwa 110%, größer als etwa 120%, größer als etwa 130%, größer als etwa 140% und größer als etwa 150% der AUC, die die Zusammensetzung von nicht-nanopartikulärem Sildenafil oder die Zusammensetzung von nanopartikulärem Sildenafilcitrat aufweist.

21. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 20, in Kombination mit mindestens einem pharmazeutisch geeigneten Hilfsstoff umfasst.

22. Verwendung einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach Anspruch 21 zur Herstellung eines Medikamentes.

23. Verwendung nach Anspruch 22, wobei das Medikament in der Behandlung eines Zustandes verwendbar ist, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus einem Zustand, wo ein selektiver PDE5 Inhibitor indiziert ist, männliche Erektionsdysfunktion, Impotenz, weibliche sexuelle Dysfunktion, klitorale Dysfunktion, weibliche hypoaktive Sexualtriebstörung, weibliche sexuelle Erregungsstörung, weibliche sexuelle Schmerzstörung, weibliche sexuelle orgasmische Dysfunktion, sexuelle Dysfunktion zurückzuführen auf Verletzungen des Rückenmarks, verfrühten Wehen, Dysmenorrhoe, gutartige prostatiche Hyperplasie, Verlagerung des Blasenausgangs, Inkontinenz, stabile Angina, instabile Angina, variierende (Prinzmetal-)Angina, Hypertonie, pulmonare Hypertonie, chronische pulmonale Verschlusskrankungen, Erkrankungen der Koronararterien, kongestive Herzinsuffizienz, Arteriosklerose, Zustände von reduzierter Durchgängigkeit der Blutgefäße, post-perkutane transluminale koronare Angioplastie, periphere Gefäßerkrankung, Schlaganfall, Nitrat-induzierte Toleranz, Bronchitis, allergisches Asthma, chronisches Asthma, allergische Rhinitis, Glaukom, diabetische Gastroparese, Präeklampsie, Kawasaki's Syndrom, Nitrat Toleranz, Multiple Sklerose, diabetische Nephropatie, periphere diabetische Neuropathie, Alzheimer Krankheit, akutes Atemversagen, Psoriasis, Hautnekrose, Krebs, Metastasierung, Haarausfall, Nussknacker-Ösophagus, Analfissur, Hämorrhoiden, hypoxische Vasokonstriktion, Krankheiten charakterisiert durch Störungen der Darmperistaltik, und reizbares Bowel Syndrom.

24. Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil umfassend, das in Kontakt bringen von Partikeln von freier Base von Sildenafil mit mindestens einem Oberflächenstabilisator für eine Zeitdauer und unter Bedingungen, die geeignet sind, eine Zusammensetzung, die Sildenafil freie Base Partikel mit einer effektiven durchschnittlichen Partikelgröße von weniger als etwa 2 μm umfasst, bereit zu stellen, wobei die resultierende Zusammensetzung von nanopartikulärer freier Base von Sildenafil keine signifikant unterschiedliche Absorptionsspiegel bei Verabreichung nach Nahrungsaufnahme im Vergleich zu nüchternen Bedingungen erzeugt.

25. Verfahren nach Anspruch 24, wobei das in Kontakt bringen Mahlen, nasses Mahlen, Homogenisieren oder Präzipitieren umfasst.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen