



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

03-40728

21. EXPEDIENTE N°

54. TÍTULO

COMPOSICIONES QUE CONTIENEN IMIDAZOTRIAZINONA PARA

ADMINISTRACION NASAL

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT

DOMICILIO

Leverkusen, República Federal de Alemania.

74. APODERADO

EMILIO FERRERO

Código No. 1092

22. BOGOTÁ, D. C.

20099

(FORMA P 10)

SS



03 090728 00

PETITORIO

INDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación: 03090728 0000000

Folios: 08

Fecha (IMP): 2004-10-10 16:27:10Z

Tramite: 031 PCI-PRIME 1/3 FASE NACI 411 PRESENTE

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

licación

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: BAYER AKTIENGESellschaft
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de la República Federal de
Alemania.

Dirección: 51368 Leverkusen,
República Federal de Alemania

Domicilio: Leverkusen,
República Federal de Alemania.

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número:

3

REPRESENTANTE
APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax:: 217 92 11

E-mail: clientes@camyp.com.

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número: 438.019 T.P. 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1- Peter SERNO
Offenbachstr. 12,
D-51467 Bergisch Gladbach,
República Federal de Alemania.
3- Wolfgang BARTH
Berghauser Str. 37,
D-42349 Wuppertal,
República Federal de Alemania.
5- Hans-Martin SIEFERT
Briller str. 99,
D-42105 Wuppertal,
República Federal de Alemania.

2- Andreas OHM
St.-Georg-Str. 36,
D-41468 Neuss,
República Federal de Alemania.
4- Richard-Josef BAUER
Kopernikusstr. 31 a
D-40699 Erkrath,
República Federal de Alemania.
6- Dieter ZIMMER
Gerstenstr. 30 a
D-42119 Wuppertal
República Federal de Alemania.

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP02/03683Publicación Internacional No. WO 02/083674 A2Fecha: 3 de abril de 2002Fecha: 24 de octubre de 2002

6

Título (54) COMPOSICIONES QUE CONTIENEN IMIDAZOTRIAZINONA PARA
ADMINISTRACIÓN NASAL

7

Clasificación Internacional (51) C07D 487/000

161 K 31/4164.

8

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

DE.

(32) Fecha

12 de abril de 2001

(31) Número de Solicitud

101 18 308.2



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



03 090728 00

PETITORIO

Industria y Comercio
Industria y Comercio
Industria y Comercio

Teléfono 06

Industria y Comercio

Fecha (PCT): 2002-10-10 10:27:10

Industria y Comercio
Industria y Comercio
Industria y Comercio

Dependencia: EN DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: BAYER AKTIENGESellschaft
sociedad constituida y existente bajo las
leyes de la República Federal de
Alemania.

Dirección: 51368 Leverkusen,
República Federal de Alemania

Domicilio: Leverkusen,
República Federal de Alemania.

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número:

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: EMILIO FERRERO

Dirección: Carrera 4ª. No. 72-35

Teléfono: 347 36 11

Fax: 217 92 11

E-mail: clientes@camyo.com.

Domicilio: Bogotá, Colombia.

IDENTIFICACION

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual

Número: 438.019 T.P. 31.929

4

INVENTOR (ES)
(72)

1- Peter SERNO
Offenbachstr. 12,
D-51467 Bergisch Gladbach,
República Federal de Alemania.
3- Wolfgang BARTH
Berghauser Str. 37,
D-42349 Wuppertal,
República Federal de Alemania.
5- Hans-Martin SIEFERT
Briller str. 99,
D-42105 Wuppertal,
República Federal de Alemania.

2- Andreas OHM
St.-Georg-Str. 36,
D-41468 Neuss,
República Federal de Alemania.
4- Richard-Josef BAUER
Kopernikusstr. 31 a
D-40699 Erkrath,
República Federal de Alemania.
6- Dieter ZIMMER
Gerstenstr. 30 a
D-42119 Wuppertal
República Federal de Alemania.

5

PCT (88)

Solicitud Internacional No. PCT/EP02/03663

Publicación Internacional No. WO 02/083674 A2

Fecha: 3 de abril de 2002

Fecha: 24 de octubre de 2002

6

Título (54) COMPOSICIONES QUE CONTIENEN IMIDAZOTRIAZINONA PARA
ADMINISTRACIÓN NASAL

7

Clasificación Internacional (51) C07D 487/000

A61K 31/4164.

8

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

DE.

(32) Fecha

12 de abril de 2001

(31) Número de Solicitud

101 18 306.2

9

Comprobante de pago No.: 03-70.883 Fecha: 29 de septiembre de 2003

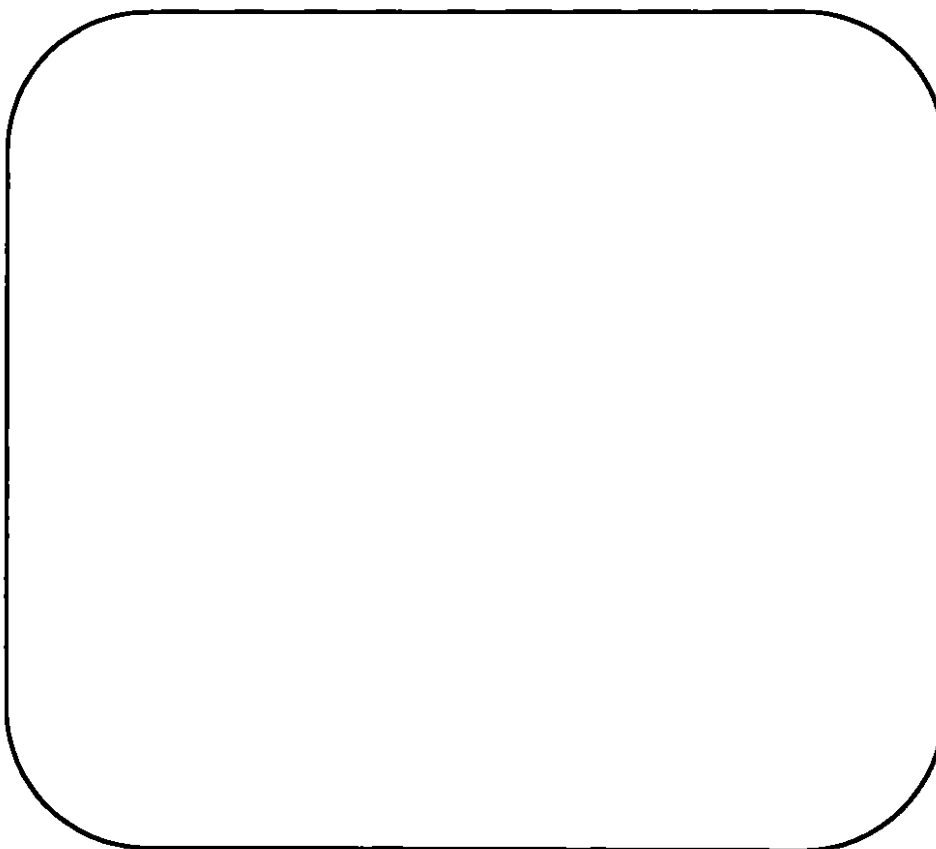
10

Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud por \$ 400.000.00.
- ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Poderes, si fuere el caso.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☒ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☒ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12
- ☐ De ser el caso, Información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ Otros

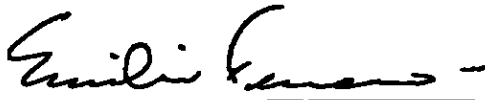
11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

NOMBRE: EMILIO FERRERO

FIRMA: 
C.C. 438.019 de Usaquén T.P. 31.929

1212

0698
6028

CONSULADO DE COLOMBIA

CERTIFICACION

N . 145

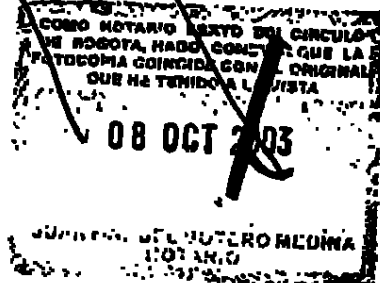
Bonn, 8 de agosto de 1996

El suscrito Segundo Secretario Encargado de las Funciones Consulares de Colombia en Bonn, vistos los documentos presentados por los interesados, CERTIFICA: Que el señor Dirk Heiderhoff quien como Notario en Leverkusen autentico la firma de los signatarios DR. ROLF BRAUN y DR. JOACHIM GREMM del documento precedente, ejercian en la fecha las funciones indicadas y su firma corresponde a la registrada en este Consulado; que la empresa BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT está constituida de acuerdo con las leyes de la República Federal de Alemania y cumple su objeto conforme a las mismas según el Registro Comercial HRB 1122 del Tribunal de Primera Instancia de Leverkusen; que los señores BRAUN y GREMM, quienes firmaron el documento precedente, son los representantes legales de la empresa arriba mencionada.

El suscrito Segundo Secretario Encargado de las Funciones Consulares no asume responsabilidad alguna por el contenido del documento.

Pagado el impuesto de timbre
y derechos consulares.
Val r US\$106,00 = DM\$169,60

JUAN PABLO GONZALEZ
Segundo Secretario
Encargado de las Funciones Consulares



JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA N.C.
1996 AGO 23 A L: 56
NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD EN EL TEXTO

CUYA FIRMA AUTENTICA EN LAS FUNCIONES INDICADAS
DOCUMENTO DESMPEÑA

198692
CARRERAS

Dirk Heiderhoff

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª N° 72-35

BOGOTÁ, 8 - COLOMBIA

N. C. K

For patents, utility models, industrial designs, trademarks, commercial names, trade emblems, slogans.

Para patentes, modelos de utilidad, diseños industriales, marcas de fábrica, nombres comerciales, enseñas, lemas comerciales.

REPRESENTATION AND
POWER OF ATTORNEY

REPRESENTACION Y PODER

I (we), the undersigned /Yo (nosotros), abajo firmado(s)

BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT

of/domiciliado (s) en D-51368 Leverkusen,
GERMANY,

por el presente nombramos a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciliados en la Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, en obediencia a lo dispuesto en el parágrafo 1º del Artículo 543 del Código de Comercio, el primero como principal y los demás como suplentes, en su orden, como mis (nuestros) representantes en todos los asuntos de propiedad industrial con facultad para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales. El primer representante suplente reemplazará al principal en caso de ausencia o impedimento temporal o definitivo de aquél. La misma regla se aplicará cuando el segundo representante suplente haya de reemplazar al primero, o el tercero al segundo. En tales casos, el representante principal, o el primero, o segundo suplente, en su caso, o ambos, declararán su intención de no ejercer la representación mediante declaración autenticada por Notario Público en Colombia, o por Notario u otro Funcionario Público, o Cónsul de Colombia, en el extranjero; y si se tratare de impedimento, con el certificado respectivo. Si alguno de los nombrados faltare definitivamente, el siguiente tomará su lugar. Cuando cesare la ausencia o impedimento del representante principal, o de su primero o segundo suplentes, en su caso, podrán ejercer la representación, en su orden, uno u otros según el caso, asumiéndola por el solo hecho de ejercerla, cesando en ese momento el ejercicio de la representación por el primero, segundo o tercer suplente en su caso.

Además, confiero (conferimos) poder a los abogados arriba nombrados, para obtener la protección de mi (nuestra) propiedad industrial y contra la competencia desleal, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera entidades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como ante tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de patentes de invención, modelos de utilidad, y diseños industriales; el registro de marcas de fábrica, colectivas, defensivas, de servicio, lemas comerciales, nombres comerciales, enseñas, variedades vegetales y denominaciones de origen; su renovación, traspaso, cambio de nombre o domicilio, cancelación voluntaria; y el registro de licencias de uso de esos derechos; b) Las acciones de competencia desleal, protección del consumidor, oposiciones u observaciones, cancelación administrativa y judicial, nulidad, medidas cautelares, concesión de licencias, la tutela, la protección de secretos industriales, y en general los juicios civiles, penales, administrativos o contencioso-administrativos relacionados con estos derechos; acciones y procesos que promovamos o se nos promuevan. Y para que en todos los asuntos arriba determinados, puedan sustituir este mandato, transigir, conciliar, admitir los hechos del proceso, desistír, cancelar, recibir, renunciar, y ratificar los actos de agentes oficiosos.

in due compliance with the terms of paragraph 1st of article 543 of the Commercial Code, do hereby appoint GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO, tpa. 31929; and LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa. 23555; domiciled at Carrera 4ª N° 72-35, Bogotá, Colombia, the first as principal and the others as alternates, in the order of their appointment, as our representatives for all industrial property matters with faculty to receive notifications and to appoint attorneys in and out of Court. The first alternate shall replace the principal in case of his absence or of temporal or definitive impediment. The same rule will apply when the second alternate representative is to replace the first one, or when the third is to replace the first or second alternates in their turn, or both of them, second. In such cases, the principal representative, or the first or second alternates in their turn, or both of them, shall state their intention not to act as representatives through a declaration given before a Notary Public in Colombia, or before a Notary or another Public Official or a Colombian Consul abroad; and in case of impediment, the appropriate certificate shall suffice. If any of the appointees were to be definitely absent, the following alternate shall take his place. When the absence or impediment of the principal representative, or of the first or second alternate in their turn ceases, the representation can be taken again in their sequence, by the principal, the first or second alternate depending on case, and the mere fact or its exercise will suffice. The exercise of the representation by the first, second or third alternates in their turn shall end at such time.

In addition, we grant a Power of Attorney in favor of the above-named attorneys-at-law so that they may obtain the protection of my (our) industrial property and against the unfair competition, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of patents, utility models and industrial designs; the registration of trademarks, collective, defensive and service marks, slogans, commercial names, trade emblems, vegetal varieties and denominations of origin; its renewal, assignment, change of name or domicile, voluntary cancellation; and the registration of licenses of use of the above rights; b) Actions of unfair competition, protection to the consumer, oppositions or observations, administrative or Court cancellation, nullity, infringement, granting of licenses, the action for writ mandamus, the protection of trade secrets, and in general the civil, penal, and administrative suits relating to those rights; actions and suits instituted by me (us) or against me (us). And that in all the above matters they may substitute this Power of Attorney, compromise, conciliate, admit the facts of the case, desist, cancel, receive, resign, and ratify acts done by representatives without a power of attorney.

Given and signed this/Dado y firmado hoy

31st July 1996

in/en Leverkusen

BAYER AKTIENGESSELLSCHAFT

Signature

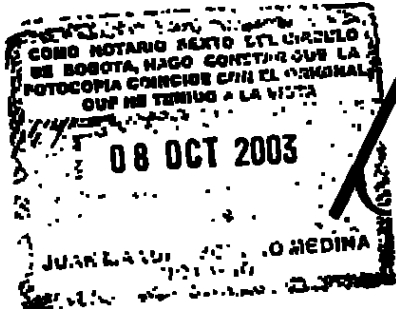
Prima

LEGALIZATION

El Señor Cónsul de Colombia debe expedir un certificado consular sobre (1) la existencia legal de la compañía que otorga el poder, (2) que esta ejerce su objeto social, y (3) que las personas que otorgan el poder están autorizadas para darlo. A este efecto las solicitudes que muestren al Señor Cónsul las pruebas que acreditan esos hechos (1), (2) y (3).

LEGALIZATION

The Colombia Consul must issue a consular certificate the legal existence of the company with (1) the Power-of-Attorney, (2) that it is in actual exercise, and (3) that the persons who are authorized to do so. To this effect, show the Consul the evidence to prove the above facts, and (3).



NOTA PARA EL SEÑOR CONSUL DE COLOMBIA: Según los artículos 65 del C. de P.C. y 480 del C. de Co., el poderdante es una sociedad, el Señor Cónsul debe certificar que tuvo a la vista las pruebas de su existencia, que ejerce su objeto social y que quien confiere el poder es su representante.

67
URNr. 799/1996

Ich beglaubige die vor mir vollzogenen Unterschriften der Herren :

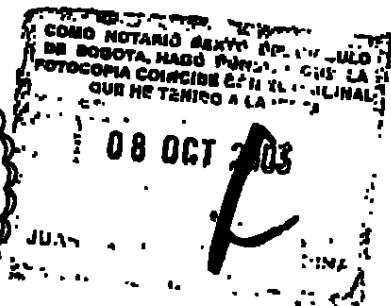
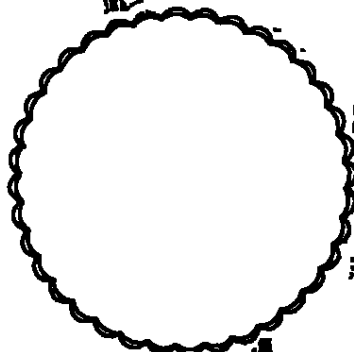
1. Dr. Rolf Braun, geschäftsansässig in D 51368
Leverkusen, Bayerwerk,
2. Dr. Joachim Gremm , geschäftsansässig in D 51368
Leverkusen, Bayerwerk,

- persönlich bekannt -.

Ich bescheinige aufgrund Einsicht vom heutigen Tage in das Handelsregister des Amtsgerichts Leverkusen - HRB 1122 -, daß die genannten Herren berechtigt sind, die Bayer Aktiengesellschaft in Leverkusen als Prokuristen gemeinschaftlich zu vertreten.

Leverkusen, den 31. Juli 1996

H. Schmidt
Notar



Die Echtheit der vorstehenden Unterschrift des Notars *H. Schmidt* in Leverkusen sowie die Echtheit des beigefügten Dienststempels - siegels werden hiermit bestätigt. Zugleich wird bescheinigt, daß der Notar zur Vornahme der Amtshandlung befugt war.

Köln, den 02. Aug. 1996

Der Präsident des Landgerichts

H. Wahnrich
(Dr. Wahnrich)



TRADUCCION OFICIAL No. 5424

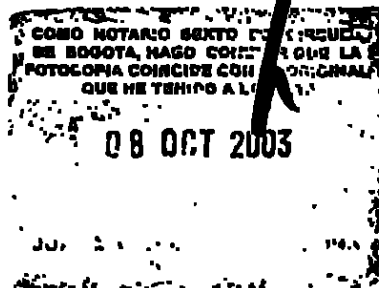
de un documento escrito en Alemán, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

(A continuación de la representación y poder conferido a GERMAN CAVELIER, tpa. 832; GONZALO PERDOMO, tpa. 831; EMILIO FERRERO tpa, 31929; y LUZ CLEMENCIA DE PAEZ, tpa 23555, domiciliados en la Carrera 4 No. 72-35, Bogotá, Colombia, el 31 de julio de 1996 por los señores Dr. Rolf Braun y Dr. Joachim Gremm, apoderados de la Bayer Aktiengesellschaft, Leverkusen, RFA:)

Protocolo notarial 1799/1996

Certifico la autenticidad de las firmas puestas ante mi por los señores

1. Dr. Rolf Braun, domiciliado en D 51368 Leverkusen, Bayerwerk,
2. Dr. Joachim Gremm, domiciliado en D 51368 Leverkusen, Bayerwerk,
- a quienes conozco en persona-.



Certifico por haber tenido a la vista el Registro de Comercio del Juzgado Municipal de Leverkusen - HRB 1122 - que los señores mencionados están facultados, en su calidad de apoderados, para representar conjuntamente a la Bayer Aktiengesellschaft, domiciliada en Leverkusen.

Leverkusen, 31 de julio de 1996

Fdo.: firma ilegible

Notario

(Hilo y oblea notarial en relieve:)

Dirke Heiderhoff - Notario de Leverkusen

(dorso:)

Se certifica la autenticidad de la firma antecedente del notario de Leverkusen, Dirke Heiderhoff, y la del sello oficial que la acompaña. Igualmente se certifica que el mencionado notario estaba facultado para realizar ese acto oficial.

Colonia, 02 de agosto de 1996

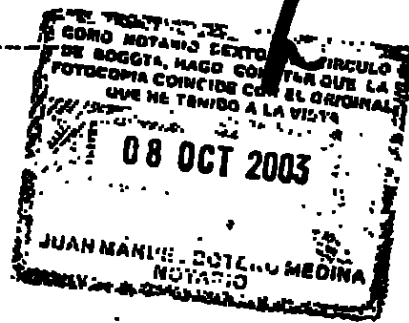
El Presidente del Juzgado Municipal

Fdo.: firma ilegible

(Dr. Wohlmich)

(sello redondo en tinata:)

El Presidente del Juzgado Municipal de Colonia



EN ESPAÑOL: La legalización de las firmas antecedentes por el Consulado de Colombia en Bonn bajo el No. 145 del 08 de agosto de 1996 y por el Ministerio de Relaciones Exteriores de Colombia bajo el No. 198692 del 23 de agosto de 1996.

Pagados Impuesto de timbre y derechos consulares US\$ 106,--

ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Santafé de Bogotá, 2 de septiembre de 1996

COMO NOTARIO SEXTO DE SNTAFE DE BOGOTA
HAGO CONSTAR QUE LA FIRMA DE

[Firma manuscrita]
COINCIDE CON LA REGISTRADA POR EL (ELLOS)
EN ESTA NOTARIA.

SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

1996 SET 14 12:16

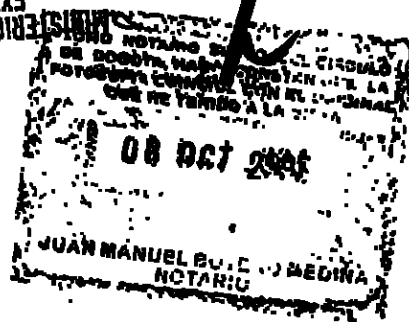
RESPONSABILIDAD ASUME
HO SE ASUME



COPIA FIRMA APTA PARA
DOCUMENTO DESEMPLE
LAS FUNCIONES INDICADAS

205398
d-ur A 27805

MINISTERIO DE RELACIONES
EXTERIORES



[Firma manuscrita]

P

CAVELIER

ABOGADOS

EDIFICIO SISKI

CARRERA 4ª, No. 72-38

BOGOTÁ 8, COLOMBIA

TELEFAX (57) (1) 2358880

CABLES CAVELEYES

TELEX 45479

CORREO ELECTRONICO MUNDIAL: CAVE

TELEFONO: (57) (1) 2120100

Señor Jefe de la
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

Poderdante: ~~BAYER AKTIENGESELLSCHAFT~~

Poder conferido el: 31-07-96

Yo, GERMAN CAVELIER, obrando en mi calidad de apoderado principal del poderdante arriba mencionado, atentamente manifiesto a Usted que sustituyo el poder que me ha sido conferido en la persona del doctor EMILIO FERRERO, Abogado con Tarjeta Profesional No. 31.929, con todas las facultades que me fueron conferidas.

Hago la anterior sustitución conforme al artículo 66 del Código de Procedimiento Civil ya que los otros sustitutos faltan en este momento.

Señor Jefe,



GERMAN CAVELIER

T.P.A. No. 832

C.C. No. 2.877.724 de Bogotá

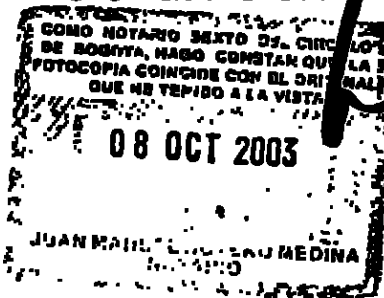
Acepto:



EMILIO FERRERO

T.P.A. No. 31.929

C.C. No. 438.019 de Usaquén



2e-780-2

NOTARIA SEXTA DE BOGOTA
RECONOCIMIENTO Y PRESENTACION PERSONAL

Santafé de Bogotá D. C. **06 SET 1986**
Ante mí JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA

Compareció (eron) personalmente, [Firma]

[Firma] [Firma]

quien(es) exhibió (eron) L. (s) C. 478019

y la(s) Libreta(s) milita. (os). 2877924

77852 7787924

domiciliado(s) en D. C. y (s) que la(s) firma(s) que
aparece(n) en el presente documento, la(s) suya(s), y que
el contenido es verídico y cierto.
En constancia es firmada esta diligencia.

[Firma]

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, ASO CONSTA QUE LA FOTOCOPIA CONCORDA CON EL ORIGINAL QUE SE TIENDE A LA VISTA
08 OCT 2003
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

[Firma]



(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationals Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
24. Oktober 2002 (24.10.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer

WO 02/083674 A2 not. JS

(51) Internationale Patentklassifikation: C07D 487/00

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/0441

(22) Internationales Anmeldedatum:
3. April 2002 (03.04.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 18 306.2 12. April 2001 (12.04.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT (DE/DE);
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SERNO, Peter
[DE/DE]; Offenbachstr. 12, 51467 Bergisch Gladbach
(DE). OHM, Andreas [DE/DE]; St.-Georg-Str. 36, 41468
Neuss (DE). BARTH, Wolfgang [DE/US]; 383, Waverly
Road, Shelton, CT 06484 (US). BAUER, Richard-Josef
[DE/DE]; Kopernikusstr. 31 a, 40699 Erkrath (DE).
SIEFERT, Hans-Martin [DE/DE]; Briller Str. 99, 42105
Wuppertal (DE). ZIMMER, Dieter [DE/DE]; Gerstenstr.
30 a, 42119 Wuppertal (DE).

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AL, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GI, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,

KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU,
SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG,
US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
europäisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärung gemäß Regel 4.17:

hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu
beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die
folgenden Bestimmungsstaaten AL, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX,
MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI,
SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA,
ZM, ZW; ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD,
SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), europäisches Patent (AM, AZ, BY,
KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE,
CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IT, LU, MC, NL,
PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

Veröffentlicht:

ohne internationalen Recherchebericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.

WO 02/083674 A2

LeA 35249

(54) Title: COMPOSITIONS CONTAINING IMIDAZOTRIAZINONE FOR NASAL APPLICATION

(54) Bezeichnung: IMIDAZOTRIAZINONHALTIGE ZUSAMMENSETZUNGEN ZUR NASALIEN APPLIKATION

(57) Abstract: The invention relates to compositions containing imidazotriazinone for nasal application. Said compounds contain a reduced amount of local anesthetic in addition to said cGMP PDE inhibitor.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft Imidazotriazinonhaltige Zusammensetzungen zur nasalen Applikation, welche neben dem cGMP PDE-Inhibitor eine geringe Menge eines Lokalanästhetikums enthalten.

Imidazotriazinonhaltige Zusammensetzungen zur nasalen Applikation

Die vorliegende Erfindung betrifft Imidazotriazinonhaltige Zusammensetzungen zur
5 nasalen Applikation, welche neben dem Imidazotriazinon eine geringe Menge eines
Lokalanästhetikums enthalten.

Cyclisches Guanosin-3',5'-monophosphat-Phosphodiesterase-Inhibitoren, abgekürzt
cGMP PDE-Inhibitoren, besitzen ein bekanntes Wirkspektrum (vgl. z.B. EP-A-0 463
10 756, WO 99/24433). Die von der vorliegenden Erfindung umfassten Imidazotriazinone
sind in der WO 99/24433 als derartige cGMP PDE-Inhibitoren beschrieben. Unter
anderem wurden vor wenigen Jahren die biochemischen Grundlagen des Prozesses der
penilen Erektion aufgeklärt und darauf basierend beschrieben, dass cGMP-PDE-
Inhibitoren, insbesondere PDE5-Inhibitoren, zur Behandlung der männlichen
15 erektilen Dysfunktion geeignet sind (vgl. Rajfer et al., New England J. Med. 326
(1992), 90; Murray, Drug News & Perspectives 6 (1993), 150). In WO 94/28902
wurde daraufhin die Verwendung bestimmter cGMP-PDE-Inhibitoren zur Behand-
lung der männlichen erektilen Dysfunktion beschrieben, von denen einer (Sildenafil-
Citrat, Viagra[®]) mittlerweile als oral applizierbares Medikament für diese Indikation
20 zugelassen ist. Ein Nachteil der oralen Applikation besteht allerdings im verzögerten
Wirkungseintritt, was insbesondere in dieser Indikation zu Lasten der vom Patienten
erwünschten Spontaneität geht. Zudem können First-Pass-Effekte oder Food-Effekte
die Effektivität des oral applizierten Medikaments beeinträchtigen.

Grundsätzlich sollte durch nasale Applikation eines Wirkstoffs eine schnellere Wirk-
stoffanflutung im Blutkreislauf und damit einhergehend ein beschleunigter
Wirkungseintritt erzielbar sein. Es fehlt daher im Stand der Technik nicht an Vor-
schlägen, cGMP-PDE-Inhibitoren nasal zu applizieren, insbesondere für die Behand-
lung von männlicher erektiler Dysfunktion (vgl. WO 96/32003; WO 97/03985, WO
30 98/53819, WO 99/24433, EP-A-0 967 214, WO 00/00199). Beispielsweise ist in der
EP-A-0 967 214 die nasale Applikation eines besser wasserlöslichen Salzes von

Sildenafil, nämlich von Sildenafil-Mesylat, und die dabei erzielbare schnellere Wirkstoffanflutung im Blutkreislauf bei einer im Vergleich zur oralen Route geringeren erforderlichen Wirkstoffmenge beschrieben.

- 5 Allerdings kann es bei der nasalen Applikation von cGMP PDE-Inhibitoren zu Problemen kommen. Aufgrund ihres Wirkmechanismus sind diese Substanzen Vasodilatoren. Da PDE5 auch im Gewebe der Nasenhöhle vorkommt, führt eine nasale Applikation von PDE 5-Inhibitoren zu einer lokalen Erweiterung der Gefäße der Nasenschleimhaut. Als Folge kommt es zu einem vom Patienten als unangenehm
10 empfundenen Zustand in der Nase, wie Jucken oder Brennen, zum Tränen der Augen, zu einer Erhöhung des nasalen Atemwiderstands und/oder zu einer nasalen Verstopfung, wenngleich aber zu keiner toxikologisch feststellbaren lokalen Irritation. Obwohl in der EP-A-0.967 214 beschrieben wurde, dass diese Effekte nicht zu einer Beeinträchtigung der schnellen Absorption von Sildenafil-Mesylat
15 führt, bleiben die gerade beim sexuellen Verkehr als störend empfundene unangenehmen Zustände in der Nase, die Erhöhung des nasalen Atemwiderstands beziehungsweise die nasale Verstopfung als nicht unerheblicher Nachteil.

- In der EP-A-0 992 240, welcher der WO 98/53819 entspricht, wird zur Vermeidung
20 einer aufgrund der vorstehenden Nachteile hervorgerufenen unzureichenden Absorption des cGMP PDE-Inhibitors der Zusatz von vasokonstriktorisches Wirkstoffen wie Epinephrin, Naphazolin-Nitrat, Tramazolin-Hydrochlorid oder Tetrizolin, von antiallergischen Stoffen wie Natriumcromoglikat oder Ketotifen-Fumarat, von Suppressoren der nasalmucosalen Sekretion wie Flutropiumbromid oder von
25 Steroiden wie beispielsweise Prednisolon vorgeschlagen, ohne dass exemplarisch gezeigt wird, dass dadurch das Auftreten des vorstehend beschriebenen unangenehmen Gefühls für den Patienten ausreichend verhindert wird.

- Die nasale Applikation von Lokalanästhetika ist bislang zur Oberflächenanästhesie
30 vor chirurgischen Eingriffen im Nasenbereich bekannt. Weiterhin wurde in der US-4,602,099 die Verwendung von Lokalanästhetika als Hilfstoffe in Antirhinovirus-

Medikamenten beschrieben, um zusätzlich die Symptome einer Antirhinovirus-Infektion zu behandeln. Als Beispiel für ein Lokalanästhetikum wurde in dieser Patentschrift lediglich Benzylalkohol verwendet. Es ist zu bemerken, dass Benzylalkohol auch als Konservierungsmittel beziehungsweise als Löslichkeitsverstärker bekannt ist und in diesen Funktionen in der EP-A-0 967 214 sowie der WO 00/00199 als einer von mehreren zusätzlich verwendbaren Hilfsstoffen für die dort genannten Formulierungen beschrieben ist. Zudem stellte sich im Rahmen der vorliegenden Erfindung heraus, dass Benzylalkohol nicht in der Lage ist, die bei der nasalen Applikation von cGMP PDE-Inhibitoren auftretenden vorstehend beschriebenen Nachteile zu vermindern oder zu vermeiden.

In der WO 99/15177 sind flüssigkristalline Nikotin-Zubereitungen beschrieben, denen zur Vermeidung von nachteiligen Effekten des Nikotins, die durch dessen lokale Reizwirkung verursacht werden, ein Lokalanästhetikum zugesetzt wird. Das Lokalanästhetikum wirkt hierbei durch Blockierung peripherer Schmerzrezeptoren. Es ist zu bemerken, dass cGMP PDE-Inhibitoren bei nasaler Applikation eine derartige lokale Reizwirkung nicht oder in nur geringem Maße hervorrufen.

In der GB-A-2 315 673 wurde die intranasale Applikation von Lokalanästhetika wie Lidocain zusätzlich zu einem 5-HT_{1D}-Agonisten zur Behandlung von Migräne vorgeschlagen. Neben dem für Lokalanästhetika bekannten Effekt der Unterbrechung der Schmerzleitung basiert dieser Vorschlag auf der vasodilatierenden Wirkung von Lokalanästhetika, welcher zu einer beschleunigten Absorption des 5-HT_{1D}-Agonisten und damit zu einem schnelleren Wirkeintritt führt.

Es wäre daher zu erwarten gewesen, dass die auf den vasodilatierenden Eigenschaften von cGMP PDE-Inhibitoren beruhenden vorstehend beschriebenen Nachteile durch die Anwesenheit eines Lokalanästhetikums aufgrund dessen vasodilatatorischer Wirkung noch verstärkt würden.

Es war die Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine Imidiazotriazinonhaltige Zu-

sammensetzung zur nasalen Applikation zu finden, deren Verwendung nicht mit Nachteilen wie einem als unangenehm empfundenen Nasenzustand, Tränen der Augen, einer Erhöhung des nasalen Atemwiderstands oder einer nasalen Verstopfung verbunden ist.

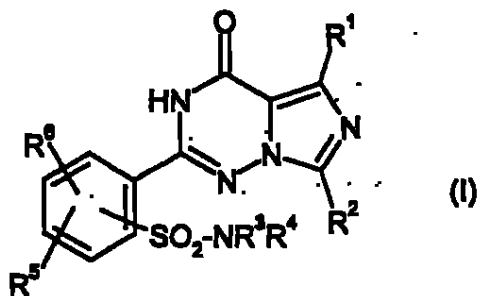
5

Die vorstehende Aufgabe wird durch eine Zusammensetzung gelöst, welche mindestens ein Imidiazotriazinon und mindestens ein Lokalanästhetikum umfasst, wobei es sich bei dem Lokalanästhetikum nicht um Benzylalkohol handelt.

- 10 Überraschend wurde gefunden, dass zur Überwindung der vorstehend beschriebenen Nachteile den Imidiazotriazinonhaltigen Zusammensetzungen nur eine geringe Menge eines Lokalanästhetikums zugesetzt werden muss. Die hierfür erforderlichen Dosen an Lokalanästhetikum liegen im allgemeinen deutlich unter denen, welche für eine Oberflächenanästhesie erforderlich sind. Ein Gefühl der lokalen Taubheit, wie es
- 15 nach der Blockade reizleitender Nerven durch beispielsweise ein Lokalanästhetikum eintritt, kann deshalb bei der Verwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen vermieden werden. Darüber hinaus führt der Zusatz von Lokalanästhetika zu nasalen Zusammensetzungen der erfindungsgemäßen cGMP PDE-Inhibitoren überraschend nicht zum Aufbau übermäßiger Plasmaspiegelspitzen, wie es aufgrund
- 20 der vasodilatorischen Eigenschaften von Lokalanästhetika und der damit zu erwartenden beschleunigten und erhöhten Absorption des cGMP PDE-Inhibitors in der Nase anzunehmen gewesen wäre. Es kommt daher bei der Verwendung der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen nicht zu Nachteilen hinsichtlich der Wirkungsdauer oder erhöhter Nebenwirkungen.

25

Gemäß der vorliegenden Erfindung ist der in den Zusammensetzungen enthaltene cGMP PDE-Inhibitor eine Verbindung der Formel (I)



in welcher

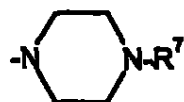
R^1 für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

R^2 für geradkettiges Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen stehen, die gegebenenfalls bis zu zweifach gleich oder verschieden durch Hydroxy oder Methoxy substituiert ist,

oder

R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Piperidinyl-, Morpholinyl-, Thiomorpholinylring oder einen Rest der Formel



bilden,

worin

5 R^7 Wasserstoff, Formyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxy-carbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder C_{3-8} -Cycloalkyl bedeutet,

10 und die unter R^3 und R^4 aufgeführten, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildeten Heterocyclen, gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, gegebenenfalls auch geminal, durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl oder Alkoxy-carbonyl mit bis jeweils zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

15 und/oder die unter R^3 und R^4 aufgeführten, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildeten Heterocyclen, gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Carboxyl substituiert ist,

20 und/oder die unter R^3 und R^4 aufgeführten, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildeten Heterocyclen, gegebenenfalls durch über N-verknüpftes Piperidinyl oder Pyrrolidinyl substituiert sind,

25 R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen,

sowie Salze, Isomere und/oder Hydrate davon.

30

Erfindungsgemäß insbesondere bevorzugt sind Zusammensetzungen, die als cGMP PDE-Inhibitor 2-{2-Ethoxy-5-[(4-ethylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on (Vardenafil), oder deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, Isomere und/oder Hydrate wie das entsprechende Hydrochlorid, Hydrochlorid-Trihydrat, Citrat oder Mesylat, enthalten.

Die Verbindungen der Formel (I) können beispielsweise wie in der WO 99/24433 beschrieben hergestellt werden.

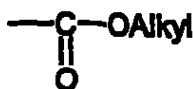
Im Rahmen der vorliegenden Erfindung haben die Substituenten soweit nicht anders angegeben im allgemeinen die folgende Bedeutung:

Alkyl steht im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, Pentyl, Isopentyl, Hexyl, Isohexyl genannt.

Acyl steht im allgemeinen für geradkettiges oder verzweigtes Niedrigalkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, das über eine Carbonylgruppe gebunden ist. Beispielsweise seien genannt: Acetyl, Ethylcarbonyl, Propylcarbonyl, Isopropylcarbonyl, Butylcarbonyl und Isobutylcarbonyl.

Alkoxy steht im allgemeinen für einen über ein Sauerstoffatom gebundenen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien Methoxy, Ethoxy, Propoxy, Isopropoxy, Butoxy, Isobutoxy, Pentoxy, Isopentoxy, Hexoxy, Isohexoxy genannt. Die Begriffe "Alkoxy" und "Alkyl-oxy" werden synonym verwendet.

Alkoxycarbonyl kann beispielsweise durch die Formel



dargestellt werden.

5 Alkyl steht hierbei im allgemeinen für einen geradkettigen oder verzweigten Kohlenwasserstoffrest mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispielsweise seien die folgenden Alkoxy-carbonylreste genannt: Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Isopropoxycarbonyl, Butoxycarbonyl oder Isobutoxycarbonyl.

10 Cycloalkyl steht im allgemeinen für einen cyclischen Kohlenwasserstoffrest mit 3 bis 8 Kohlenstoffatomen. Bevorzugt sind Cyclopropyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Beispielsweise seien Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl genannt.

15 Heterocyclus steht im Rahmen der Erfindung im allgemeinen für einen gesättigten, ungesättigten oder aromatischen 3- bis 6-gliedrigen, beispielsweise 5- oder 6-gliedrigen Heterocyclus, der bis zu 3 Heteroatome aus der Reihe S, N und/oder O enthalten kann und der im Fall eines Stickstoffatoms auch über dieses gebunden sein kann. Beispielsweise seien genannt: Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Thienyl, Furyl, Pyrrolyl, Pyrrolidinyl, Piperazinyl, Tetrahydropyran-
20 yl, Tetrahydrofuran-yl, 1,2,3 Triazolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Morpholinyl oder Piperidyl. Bevorzugt sind Thiazolyl, Furyl, Oxazolyl, Pyrazolyl, Triazolyl, Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl und Tetrahydropyran-yl. Der Begriff "Heteroaryl" (bzw. "Hetaryl") steht für einen aromatischen heterocyclischen Rest.

25 Die vorstehenden Verbindungen der Formel (I) können auch in Form ihrer Salze vorliegen. Im allgemeinen seien hier Salze mit organischen oder anorganischen Basen oder Säuren genannt.

30 Im Rahmen der vorliegenden Erfindung werden physiologisch unbedenkliche Salze bevorzugt. Physiologisch unbedenkliche Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen können Salze der erfindungsgemäßen Stoffe mit Mineralsäuren, Carbonsäuren oder Sulfonsäuren sein. Besonders bevorzugt sind z.B. Salze mit Chlorwasserstoffsäure,

Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Naphthalindisulfonsäure, Essigsäure, Propionsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Fumarsäure, Maleinsäure oder Benzoesäure sowie Zuckersäuren wie Glucuronsäure oder Lactobionsäure.

5

Physiologisch unbedenkliche Salze können ebenso Metall- oder Ammoniumsalze der erfindungsgemäßen Verbindungen sein, welche eine freie Carboxylgruppe besitzen. Besonders bevorzugt sind z.B. Natrium-, Kalium-, Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze, die abgeleitet sind von Ammoniak, oder organischen Aminen wie beispielsweise Ethylamin, Di- bzw. Triethylamin, Di- bzw. Triethanolamin, Dicyclohexylamin, Dimethylaminoethanol, Arginin, Lysin oder Ethylendiamin.

10

Die Verbindungen der Formel (I) können in isomeren Formen vorliegen. Gemäß der vorliegenden Erfindung sind darunter stereoisomere Formen, die sich entweder wie Bild und Spiegelbild (Enantiomere), oder die sich nicht wie Bild und Spiegelbild (Diastereomere) verhalten, zu verstehen. Die Erfindung betrifft sowohl die Enantiomeren oder Diastereomeren als auch deren jeweilige Mischungen. Die Racemformen lassen sich ebenso wie die Diastereomeren in bekannter Weise, beispielsweise durch Racematspaltung oder chromatographische Trennung, in die stereoisomer einheitlichen Bestandteile trennen. In den erfindungsgemäßen Verbindungen vorhandene Doppelbindungen können in der cis- oder trans- Konfiguration (Z- oder E-Form) vorliegen.

15

20

Weiterhin können die Verbindungen der Formel (I) auch als Hydrate vorliegen, wobei gemäß der vorliegenden Erfindung sowohl Hydrate der freien Verbindungen als auch Hydrate von deren Salzen umfasst sind. Ein Beispiel für ein Hydrat eines Salzes ist Vardenafil-Hydrochlorid-Trihydrat.

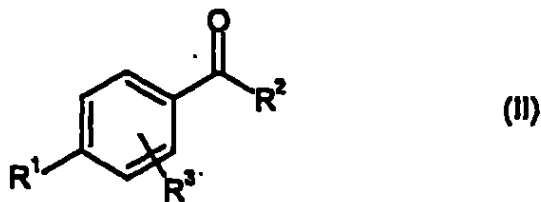
25

Im Vergleich zu für eine orale Applikation benötigten Mengen an cGMP PDE-Inhibitor sind bei den erfindungsgemäßen nasal zu applizierenden Zusammensetzungen vorzugsweise nur Mengen von 0,001 mg/kg bis zu 0,5 mg/kg an cGMP PDE-Inhibitor notwendig.

30

Die erfindungsgemäß verwendbaren Lokalanästhetika sind an sich bekannt und beispielsweise in Remington's Pharmaceutical Sciences 1990, S. 1048-1056, aufgeführt. Lokalanästhetika sind Verbindungen, die reversibel die Erregbarkeit sensorischer Nervenenden oder die neuronale Leitfähigkeit für Schmerz oder andere sensorische Stimuli in einem eingeschränkten Körperbereich ohne die Verursachung dauerhafter Schädigungen inhibieren (vgl. J.L. McGuire (Hrsg.), Pharmaceuticals, Band 2, Wiley-VCH, Weinheim 2000, S. 539 f.f., Helwig/Otto, Arzneimittel, Band II, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 2000, S. 37-1 f.f.). Als Lokalanästhetika im Sinne der vorliegenden Erfindung sollen vorzugsweise Stoffe verstanden werden, die im Index Nominum 2000, International Drug Directory, Scientific Publishers Stuttgart 2000 mit der therapeutischen Kategorie „local anesthetic“ verzeichnet sind. Auf den diesbezüglichen Inhalt dieser Referenz wird hier ausdrücklich Bezug genommen.

Gemäß der vorliegenden Erfindung bevorzugte Lokalanästhetika sind Verbindungen der Formel (II)



worin

R^1 für H, NH_2 , $NH(C_{1-6}\text{-Alkyl})$, $O-C_{1-6}\text{-Alkyl}$ oder CH_2OPh steht;

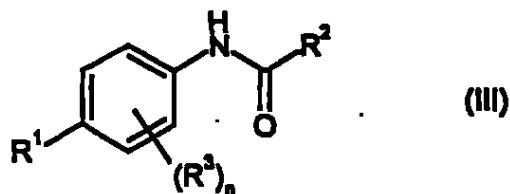
R^2 für $O-C_{1-6}\text{-Alkyl}$ steht, das gegebenenfalls einen Rest aus der Gruppe, bestehend aus $NH(C_{1-6}\text{-Alkyl})$, $N(C_{1-6}\text{-Alkyl})_2$ oder einem gesättigten 5- oder sechsgliedrigen Heterocyclus, der mindestens ein Stickstoffatom enthält und über dieses gebunden ist sowie gegebenenfalls ein oder zwei weitere Hetero-

atome aus der Gruppe, bestehend aus N, O, S, sowie gegebenenfalls ein bis drei weitere C₁₋₆-Alkylreste trägt, aufweisen kann, oder

5 für (CH₂)₁₋₆-Het steht, wobei Het für einen gesättigten 5-oder sechsgliedrigen Heterocyclus steht, der mindestens ein Stickstoffatom enthält und über dieses gebunden ist sowie gegebenenfalls ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Gruppe, bestehend aus N, O, S, sowie gegebenenfalls ein bis drei weitere C₁₋₆-Alkylreste trägt;

10 R³ für H, Halogen oder O-C₁₋₆-Alkyl steht;

oder Verbindungen der Formel (III)



15

worin

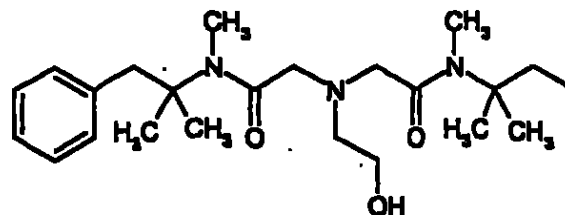
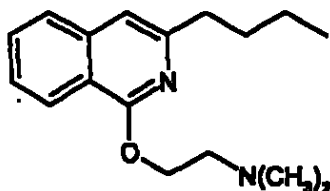
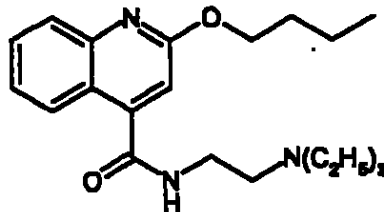
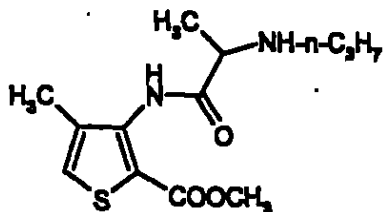
R¹ für H oder OH steht;

20 R² für C₁₋₆-Alkyl-N(C₁₋₆-Alkyl)₂ steht, wobei die verbrückende Alkylkette gegebenenfalls einen oder mehrere C₁₋₆-Alkylreste tragen kann, oder für einen gesättigten 5-oder sechsgliedrigen Heterocyclus steht, der mindestens ein Stickstoffatom enthält sowie gegebenenfalls ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Gruppe, bestehend aus N, O, S, sowie gegebenenfalls ein bis drei
25 weitere C₁₋₆-Alkylreste trägt,

R³ für C₁₋₆-Alkyl, Halogen oder COOC₁₋₆-Alkyl steht;

n für 1 oder 2 steht;

oder eine Verbindung aus der Gruppe, bestehend aus



5

sowie Polidocanol und Benoxinat, sowie physiologisch akzeptable Salze und/oder Hydrate davon.

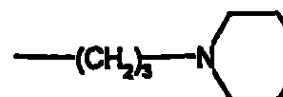
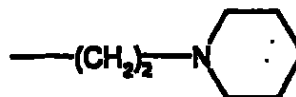
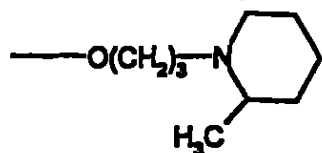
10 Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind Lokalanästhetika der Formel (II),

worin

R^1 für H, NH_2 , $NH-n-C_4H_9$, $O-n-C_3H_7$, $O-n-C_4H_9$, oder CH_2OPh steht;

15

R^2 für OC_2H_5 , $O-n-C_4H_9$, $O-(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$, $O(CH_2)_2N(CH_3)_2$, oder einen Rest aus der Gruppe, bestehend aus



20

R^3 für H, Cl, $O-n-C_3H_7$, oder $O-n-C_4H_9$ steht;

oder Verbindungen der Formel (III)

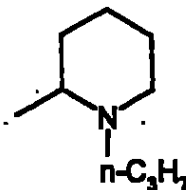
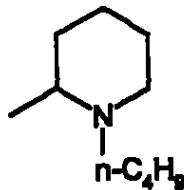
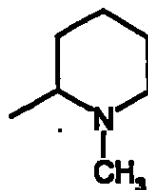
worin

5

R^1 für H oder OH steht;

R^2 für $\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$, $\text{CHCH}_3\text{NH}-n\text{C}_3\text{H}_7$, $\text{CH}_2\text{NH}-n\text{C}_4\text{H}_9$ oder einen Rest aus der Gruppe, bestehend aus

10



R^3 für CH_3 , Cl oder COOCH_3 steht;

15 n für 1 oder 2 steht;

sowie Benoxinat und physiologisch akzeptable Salze und/oder Hydrate davon.

Erfindungsgemäß besonders bevorzugt können als Lokalanästhetika eingesetzt werden: Benzocain, Butamben, Piperocain, Piperocain-Hydrochlorid, Procain, Procain-Hydrochlorid, Chlorprocain, Chlorprocain-Hydrochlorid, Oxybuprocain, Oxybuprocain-Hydrochlorid, Proxymetacain, Proxymetacain-Hydrochlorid, Tetracain, Tetracain-Hydrochlorid, Nirvanin, Lidocain, Lidocain-Hydrochlorid, Prilocain, Prilocain-Hydrochlorid, Mepivacain, Mepivacain-Hydrochlorid, Bupivacain, Bupivacain-Hydrochlorid, Ropivacain, Ropivacain-Hydrochlorid, Etidocain, Etidocain-Hydrochlorid, Butanilicain, Butanilicain-Hydrochlorid, Articain, Articain-Hydrochlorid, Cinchocain, Cinchocain-Hydrochlorid, Oxetacain, Oxetacain-Hydrochlorid, Propipocain, Propipocain-Hydrochlorid, Dyclonin,

Dyclonin-Hydrochlorid, Pramocain, Pramocain-Hydrochlorid, Fomocain, Fomocain-Hydrochlorid, Quinisocain, Quinisocain-Hydrochlorid, Benoxinat und Polidocanol. Diese Verbindungen sind gewerblich erhältlich oder können auf dem Fachmann bekanntem Weg hergestellt werden, beispielsweise wie in J.L. McGuire (Hrsg),
5 Pharmaceuticals, Band 2, Wiley-VCH 2000, S. 539 f.f. beschrieben.

Erfindungsgemäß bevorzugt können als Lokalanästhetika Benzocain, Lidocain, Tetracain, Benoxinat, Polidocanol oder deren pharmazeutisch akzeptablen Salze verwendet werden. Erfindungsgemäß besonders bevorzugt sind Lidocain-hydrochlorid
10 beziehungsweise Lidocain-Methansulfonat.

Es ist aber noch einmal zu bemerken, dass der gelegentlich das Lokalanästhetikum bezeichnete Benzylalkohol vom Gegenstand der vorliegenden Erfindung nicht umfasst ist, da er sich als zur Überwindung der vorstehend geschilderten Nachteile nicht
15 geeignet erwies und zusätzlich zu lokalen Irritationen an der Nasenschleimhaut führte.

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen enthalten das oder die Lokalanästhetika in geringerer Konzentration als die Standardmenge handelsüblicher
20 topischer Zubereitungen zur Oberflächenanästhesie, nämlich in einer Konzentration von weniger als 4 % (m/v), vorzugsweise weniger als 3 % (m/v), wobei % (m/v) für % Masse/Volumen steht, d.h. 3 % (m/v) bedeutet beispielsweise 3 g Substanz in 100 ml Lösung. Gemäß der vorliegenden Erfindung ist Lidocain in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in einer Konzentration von weniger als 4 % (m/v),
25 vorzugsweise von 0,5 bis 3,0 % (m/v) enthalten, was bei einem verabreichten Volumen von 100 µl einer Einzeldosis von weniger als 4 mg, vorzugsweise 0,5-3 mg entspricht. Dies liegt unter der Konzentration an Lidocain im Handelsprodukt Xylocain® 4 %, welches zur Oberflächenanästhesie im Hals-Nasen-Ohrenbereich 200 mg Lidocain pro 5 ml Volumen enthält (Rote Liste 1999, Editio Cantor,
30 Aulendorf). Gemäß der vorliegenden Erfindung ist Oxybuprocain (Benoxinat) in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in einer Konzentration von weniger als 1 %

(m/v) (entsprechend einer Einzeldosis von 0,5 mg/50 µl), vorzugsweise von 0,1-0,8 % (m/v) enthalten. Zum Vergleich wird bei der Oberflächenanästhesie in der Rhinologie eine Einzeldosis von bis zu 105 mg Benoxinat pro 70 kg Körpergewicht empfohlen (Fachinfoservice Novesine® Wander 1%, 1998, zitiert in: Drugdex Drug Evaluations, Micromedex 2001, Engelwood, Colorado, USA). Gemäß der vorliegenden Erfindung ist Tetracain in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in einer Konzentration von weniger als 0,5 mg pro Einzeldosis, bevorzugt zu weniger als 0,25 mg pro Einzeldosis enthalten. Zum Vergleich wird für die Schleimhautanästhesie der Nase bis zu 20 mg Tetracin empfohlen (Reynolds 1990, zitiert in: Drugdex Drug Evaluations, Micromedex 2001, Engelwood, Colorado, USA).

Intranasale Zubereitungen sind aus dem Stand der Technik bekannt. Analog können die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen als Lösung, Suspension, Emulsion oder Pulver zum Zerstäuben formuliert werden, um in die Nase gesprüht, eingesaugt, getropft oder auf die Nasenschleimwand aufgebracht zu werden. Formulierungen in Form einer Lösung, Suspension, beispielsweise einer Nanopartikel-Suspension, oder Emulsion können als Tropfzubereitung beispielsweise aus einer Nasentropfflasche oder einer Pipette, Pumpsprüh- oder Druckgaspackung (beispielsweise einem Aerosol oder einer Atomisiervorrichtung) verabreicht werden, welche so kalibriert werden können, dass die Abgabe einer festgelegten Menge des oder der Wirkstoffe möglich ist. Pulverzubereitungen können beispielsweise aus einer mit kleinen Löchern ausgestatteten Kapsel mit Hilfe eines beispielsweise durch einen Gummiball erzeugten Luftstroms in die Nase gesprüht werden. Alle Zubereitungsformen können Mehrdosenbehältnisse oder abgeteilte Einzeldosenbehältnisse darstellen.

Handelsübliche Nasal-Applikatoren sind beispielsweise das Pfeiffer-Unitdose und Bidosesystem, das Valois-Monospray-, Bidose- und Monopowdersystem oder das Becton-Dickinson-Accuspray®-System. Ferner geeignet sind auch Glas- oder Kunststoffflaschen mit handelsüblichen Pumpdosiersprühköpfen.

Nanopartikel-Suspensionen können durch Vermahlen pulverförmiger Bestandteile der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen oder durch fein verteiltes Ausfällen aus Lösungen von Bestandteilen der erfindungsgemäßen Formulierungen erhalten werden und weisen in der Regel verbesserte Löslichkeitseigenschaften auf.

5

Die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen enthalten bei Formulierung in flüssiger Form Lösungsmittel sowie gegebenenfalls ein oder mehrere Hilfsstoffe wie beispielsweise Puffer beziehungsweise Substanzen zur pH-Einstellung, viskositätserhöhende Stoffe, Konservierungsmittel, Tenside, Solubilisatoren, Isotonisierungsmittel, Antioxidantien und/oder Geschmacksstoffe.

10

Als Lösungsmittel können erfindungsgemäß Wasser, Glycerin, Polyethylenglykol, Propylenglykol oder mittelkettige Triglyceride verwendet werden.

15

Erfindungsgemäß bevorzugt werden flüssige Formulierungen der erfindungsgemäßen Zusammensetzungen auf einen pH-Wert im Bereich von 2 bis 9, vorzugsweise 3 bis 8 eingestellt, um Irritationen in der Nase zu vermeiden und die Absorption des cGMP PDE-Inhibitors zu optimieren. Gemäß der vorliegenden Erfindung kann dies durch Zusatz von Milchsäure- (Laktat-), Acetat-, Phosphat- oder Citratpuffern beziehungsweise durch Zusatz von Methansulfonsäure, Salzsäure, Schwefelsäure, Toluolsulfonsäure, Gluconsäure, Glucuronsäure, Lactobionsäure, Salpetersäure, Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Natriumcarbonat oder Trometamol erreicht werden.

20

25

Viskositätserhöhende Hilfsstoffe sind beispielsweise Polymere wie Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylcellulose, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Carbomer, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylalkohol oder Xanthangummi. Auch Zucker oder Zuckeralkohole wie Sorbitol können gemäß der vorliegenden Erfindung verwendet werden. Die Konzentration an viskositätserhöhenden Hilfsstoffen in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen kann in Abhängigkeit des verwendeten Stoffes und der gewünschten Viskosität der erfindungsgemäßen Zusammensetzung gewählt werden.

30

Weiterhin können die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen ein oder mehrere Konservierungsmittel wie beispielsweise Benzalkoniumchlorid, Sorbinsäure oder deren Salze oder Benzoesäure oder deren Salze, Parabene wie Methylparaben oder Propylparaben, Chlorbutanol oder Thiomersal enthalten. Die Konzentration des Konservierungsmittels in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen kann in Abhängigkeit des verwendeten Stoffes und der gewünschten Anwendung gewählt werden. Typischerweise ist ein Konservierungsmittel, falls verwendet, in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in einer Konzentration von bis zu 2 % (m/v) vorhanden.

Gemäß der vorliegenden Erfindung können die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen auch ein oder mehrere Tenside und/oder Solubilisatoren enthalten, um gegebenenfalls die Löslichkeit des verwendeten cGMP PDE-Inhibitors zu erhöhen. Beispielsweise können gemäß der vorliegenden Erfindung Polysorbate, Polyethylenglykol, Polyoxyethylenderivate von Fettsäurehalbestern von Sorbitolanhydriden wie beispielsweise Tween 80, Polyoxyl-40-stearat, Polyoxyethylen-50-stearat, Gallensalze, Octoxynol, polyoxyethyliertes Rhizinusöl, Polyoxystearat, Poloxamere, Phospholipid, Benzoesäure, Koffein, Vanilin, Harnstoff, Nikotinamid, Cyclodextrine oder Cyclodextrinether verwendet werden. Erfindungsgemäß können nichtionische, anionische oder kationische Zusatzstoffe der vorstehenden Kategorie verwendet werden. Die Konzentration der Tenside und/oder Solubilisatoren in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen kann in Abhängigkeit des verwendeten Stoffes und der gewünschten Anwendung gewählt werden. Typischerweise ist ein Tensid und/oder Solubilisator, falls verwendet, in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in einer Konzentration von 0,001 % (m/v) bis etwa 5 % (m/v) vorhanden.

Gemäß der vorliegenden Erfindung können die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen auch ein oder mehrere Isotonisierungsmittel enthalten. Gemäß der vorliegenden Erfindung können beispielsweise Natriumchlorid, Calciumchlorid, Glycerin, Mannitol oder Glucose hierfür verwendet werden. Die Konzentration der Isotonisie-

rungsmittel in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen kann in Abhängigkeit des verwendeten Stoffes und der gewünschten Anwendung gewählt werden. Typischerweise ist ein Isotonisierungsmittel, falls verwendet, in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in einer Konzentration von 0,001 % (m/v) bis etwa 5 % (m/v) vorhanden.

Gemäß der vorliegenden Erfindung können die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen auch ein oder mehrere Antioxidantien enthalten. Gemäß der vorliegenden Erfindung können beispielsweise Natriummetabisulfit, Natriumbisulfit, Ascorbinsäure und deren Salze, Butylhydroxytoluol, Butylhydroxyanisol, Metallchelatoren wie Ethylendiamintetraessigsäure, Butylhydroxyanisol, Propylgallat, Ascorbylpalmitat oder Tocopherol hierfür verwendet werden. Die Konzentration der Antioxidantien in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen kann in Abhängigkeit des verwendeten Stoffes und der gewünschten Anwendung gewählt werden. Typischerweise ist ein Antioxidans, falls verwendet, in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in einer Konzentration von 0,001 % (m/v) bis etwa 5 % (m/v) vorhanden.

Gemäß der vorliegenden Erfindung können die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen auch ein oder mehrere Geschmacksstoffe enthalten. Gemäß der vorliegenden Erfindung können beispielsweise Saccharin-Natrium, Aspartam, Acesulfam-Kalium oder Menthol hierfür verwendet werden. Die Konzentration der Geschmacksstoffe in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen kann in Abhängigkeit des verwendeten Stoffes und der gewünschten Anwendung gewählt werden. Typischerweise ist ein Geschmacksstoff, falls verwendet, in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in einer Konzentration von 0,001 % (m/v) bis etwa 5 % (m/v) vorhanden.

Werden die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in Form von Druckgaspackungen verabreicht, so enthalten diese Druckgaspackungen ferner Treibgase wie beispielsweise Propan, Butan, Stickstoff oder Lachgas.

Gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten erfindungsgemäße Zusammensetzungen in Pulverform ferner Trägerstoffe wie beispielsweise Glucose, Sucrose, Mannitol, kristalline Cellulose oder Lactose.

- 5 Gemäß der vorliegenden Erfindung können erfindungsgemäße Zusammensetzungen in Pulverform ferner Stoffe zur Verlängerung der Kontaktzeit mit der Nasenschleimhaut wie beispielsweise Polymere wie Carbomer, Chitosan oder Celluloseether enthalten. Die Konzentration dieser Hilfsstoffe in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen kann in Abhängigkeit des verwendeten Stoffes und der gewünschten Anwendung gewählt werden. Typischerweise ist ein derartiger Hilfsstoff, falls verwendet, in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in einer Konzentration von 10 0,001 % (m/v) bis etwa 5 % (m/v) vorhanden.

- 15 Gemäß der vorliegenden Erfindung können erfindungsgemäße Zusammensetzungen zudem auch Befeuchtungsmittel enthalten, um ein Austrocknen der Mucosalmembran zu verhindern oder zu verringern und somit deren Reizung zu vermeiden. Beispielsweise können gemäß der vorliegenden Erfindung hierfür Sorbitol, Propylenglykol oder Glycerin verwendet werden. Die Konzentration der Befeuchtungsmittel in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen kann in Abhängigkeit des verwendeten Stoffes und der gewünschten Anwendung gewählt werden. Typischerweise ist ein Befeuchtungsmittel, falls verwendet, in den erfindungsgemäßen Zusammensetzungen in einer Konzentration von 0,001 % (m/v) bis etwa 5 % (m/v) vorhanden. 20

- 25 Die vorliegende Erfindung wird nachstehend anhand von nicht einschränkenden bevorzugten Beispielen näher dargestellt. Soweit nicht anderweitig angegeben, beziehen sich alle Mengenangaben auf Gewichtsprozent.

Beispiele

Lösliche Formulierungen können auf einfache Weise hergestellt werden, indem die Inhaltsstoffe im gewählten Lösungsmittel gelöst werden, die Lösung anschließend
5 filtriert, unter aseptischen Bedingungen in die vorgesehenen Behältnisse gefüllt und gegebenenfalls hitzesterilisiert wird.

Der cGMP PDE-Inhibitor kann hierbei in Form seines für die Formulierung gewählten Salzes eingesetzt werden. Alternativ kann die freie Base zusammen mit einer ent-
10 sprechenden Säure zu der vorstehenden Lösung gegeben werden, so dass sich das entsprechende Salz erst in der Lösung bildet. Die anschließende Weiterverarbeitung erfolgt analog zur vorstehend beschriebenen Vorgehensweise. Beispielsweise kann also der cGMP PDE-Inhibitor Vardenafil in Form seines Hydrochlorid-Trihydrats oder als freie Base zusammen mit Salzsäure in die vorstehende Lösung gegeben werden.

15 Zur Verabreichung höherer Dosen und zur Vermeidung von Stabilitätsproblemen kann es vorteilhaft sein, die erfindungsgemäßen Zusammensetzungen als Pulver zu formulieren. In diesem Fall ist eine Teilchengrößenverteilung der Pulver-Formulierung im Bereich von 1 bis 100 µm, vorzugsweise von 5 bis 40 µm, erwünscht, da kleinere Teil-
20 chen durch die Nase hindurch in die Lungen gelangen können, während größere Teilchen teilweise nicht ausreichend absorbiert werden.

Die entsprechenden Behältnisse für die fertigen Formulierungen sind dem Fachmann bekannt und herkömmlich verwendete Einzel- oder Mehrfachdosisbehältnisse.

25 Unter gereinigtem Wasser ist gereinigtes Wasser im Sinn des Europäischen Arzneibuches (Ph. Eur.) zu verstehen, welches dem Fachmann bekannt ist. Es handelt sich hierbei um entmineralisiertes Wasser von normierter Qualität.

30

Beispiel 1

Es wurde eine Lösung aus folgenden Inhaltsstoffen hergestellt:

	Vardenafil-Hydrochlorid Trihydrat	1,778 g
5	Benoxinat HCl	0,500 g
	Milchsäure 20%	0,805 g
	Glycerin wasserfrei	2,100 g
	gereinigtes Wasser	<u>95,657 g</u>
		100,840 g = 100 ml

10

Die Lösung wurde anschließend sterilfiltriert und in Einzeldosis-Nasalapplikationen abgefüllt. 67 µl dieser Lösung enthielten 1 mg des eingesetzten cGMP PDE-Inhibitors.

Vergleichsbeispiel 1

15

Es wurde eine Lösung analog zu Beispiel 1 hergestellt, wobei jedoch das Benoxinat HCl durch gereinigtes Wasser ersetzt worden war.

Beispiel 2

Es wurde eine Lösung aus folgenden Inhaltsstoffen hergestellt:

20

	Vardenafil	2,000 g
	Lidocain	1,000 g
	Methansulfonsäure	0,902 - 1,000 g (ad pH 3,7)
	Glycerin wasserfrei	2,000 g
25	gereinigtes Wasser	<u>95,168 - 95,070 g</u>
		101,07 g

30

100 µl dieser Lösung wurden zusammen mit einem Überschuss von 20 % in das Produktbehältnis eines Einzeldosis-Nasalsprayapplikators gefüllt und bei einer Temperatur von mehr als 121°C für 15 Minuten hitzesterilisiert. Das Produktbehältnis wurde anschließend in einen Einzeldosis-Nasalsprayapplikator eingebaut. Nach Betätigung des Applikators werden jeweils 100 µl Lösung (was 2 mg des eingesetzten cGMP PDE-

Inhibitors entspricht) als Aerosol abgegeben.

Beispiel 3

Es wurde eine Lösung aus folgenden Inhaltsstoffen hergestellt:

5	Vardenafil	2,00 g
	Lidocain	1,00 g
	Methansulfonsäure ¹⁾	0,902 - 1,000 g
	Glycerin wasserfrei	1,20 g
10	Hygromellose	2,00 g
	gereinigtes Wasser	<u>94,418 - 94,320 g</u>
		101,52 g

¹⁾ ad pH 3,7

- 15 Die Inhaltsstoffe werden in Wasser gelöst, filtriert, zu jeweils 120 µl in Kunststoff-
 ben abgefüllt und hitzesterilisiert. Pro Tube können 100 µl Lösung entsprechend ei-
 ner Einzeldosis von 2 mg des eingesetzten cGMP PDE-Inhibitors entnommen und
 nasal appliziert werden.

20 Vergleichsbeispiel 2

Es wurde eine Lösung analog zu Beispiel 3 hergestellt, wobei jedoch Lidocain und
 die zur Salzbildung mit Lidocain notwendige Menge an Methansulfonsäure wegge-
 lassen wurde:

25	Vardenafil	2,00 g
	Methansulfonsäure ¹⁾	0,492 - 0,590 g
	Glycerin wasserfrei	2,00 g
	Hygromellose	2,00 g
	gereinigtes Wasser	<u>94,988 - 94,89 g</u>
30		101,48 g

¹⁾ ad pH 3,7

Beispiel 4

Es wurde eine Lösung aus folgenden Inhaltsstoffen hergestellt:

	Vardenafil	1,00 g
5	Lidocain	2,00 g
	Methansulfonsäure ¹⁾	1,0661 - 1,1152 g
	Glycerin wasserfrei	1,00 g
	gereinigtes Wasser	ad 100 ml

¹⁾ ad pH 3,7

10

100 µl dieser Lösung wurden zusammen mit einem Überschuss von 25 % in Einzeldosis - Nasalsprayapplikatoren gefüllt, verschlossen und bei einer Temperatur von 121°C für 15 Minuten hitzesterilisiert. Nach Betätigung des Applikators werden jeweils 100 µl Lösung (entsprechend 1 mg Vardenafil) als Aerosol abgegeben.

15

Beispiel 5

Es wurde eine Lösung aus folgenden Inhaltsstoffen hergestellt:

	Vardenafil	2,00 g
20	Polidocanol	0,10 g
	Glycerin wasserfrei	2,00 g
	Methansulfonsäure	0,492 - 0,590 g
	gereinigtes Wasser	<u>96,428 - 96,33 g</u>
		101,02 g

25

Die Lösung wurde durch ein 0,2 µm-Filter filtriert und zusammen mit einem Überschuss von 30 % in Einzeldosis-Nasalsprayapplikatoren zu 50 µl gefüllt, verschlossen und bei einer Temperatur von 121°C für 15 Minuten hitzesterilisiert. Nach Betätigung des Applikators werden jeweils 50 µl Lösung (entsprechend 1 mg Vardenafil)

30

als Aerosol abgegeben.

Biologische Tests

Test 1: Vergleichende Pharmakokinetik am Hund

Es wurden je 200 µl der Lösungen aus Beispiel 1 und Vergleichsbeispiel 1 (entsprechend 3 mg des eingesetzten cGMP PDE-Inhibitors) an weiblichen Hunden intranasal appliziert. Die pharmakokinetischen Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in nachstehender Tabelle 1 angegeben:

Tabelle 1

	Formulierung Beispiel 1	Formulierung Vergleichsbeispiel 1
AUC _{norm} [kg*h/l]	0,381	0,440
C _{max, norm} [kg/l]	0,204	0,263
t _{max} [h]	0,191	0,132

Hierbei bedeuten:

- AUC: Fläche unter der Plasmakonzentrations-Zeitkurve vom Zeitpunkt t=0 bis t= unendlich
- AUC_{norm}: AUC geteilt durch die applizierte Dosis (mg pro kg Körpergewicht)
- C_{max, norm}: maximale Wirkstoffkonzentration im Plasma geteilt durch die applizierte Dosis (mg pro kg Körpergewicht)
- t_{max}: Zeit bis zum Erreichen der maximalen Wirkstoffkonzentration

Die Ergebnisse aus Tabelle 1 zeigen, dass der erfindungsgemäße Zusatz eines Lokalanästhetikums nicht zu Nachteilen in der Pharmakokinetik der Zusammensetzung führt. Es entsteht kein übermäßiger Plasmakonzentrationspeak, der zu verstärkten Nebenwirkungen führen könnte. Zudem kommt es auch nicht zu einer unerwünscht schnellen Wirkstoffaufnahme durch den erfindungsgemäßen Zusatz eines Lokalanästhetikums.

Test 2: Vergleichende Verträglichkeitsprüfung an gesunden Probanden

19 gesunde Probanden erhielten im Doppelblind-Verfahren an zwei verschiedenen Studientagen jeweils 100 µl der Lösung des Beispiel 3 und 100 µl der Lösung des Vergleichsbeispiels 2. Anhand eines Fragebogens wurde die lokale Verträglichkeit der beiden Lösungen ermittelt und die Ergebnisse der Tabelle 2 erhalten.

Tabelle 2:

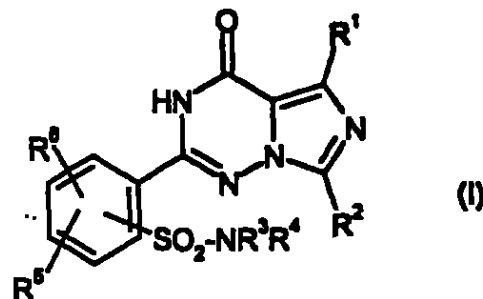
Nasale Verträglichkeit von Vardenafil-Lösungen (10 min. nach Applikation)

	Beispiel 3	Vergleichsbeispiel 2
Juckreiz in der Nase		
kein	14	8
leicht	5	6
mittel		4
stark		1
Tränende Augen		
nicht	13	2
mild	5	9
mittel	1	5
stark		3
Nasaler Atemwiderstand		
keine Beeinträchtigung	9	5
leichte Beeinträchtigung	8	9
starke Beeinträchtigung	2	5
Brennen in der Nase		
kein	14	8
leicht	5	6
mittel		4
stark		1

(jeweils Anzahl der Probanden)

Patentansprüche

1. Zusammensetzung, umfassend mindestens einen cGMP PDE-Inhibitor und mindestens ein Lokalanästhetikum, mit der Maßgabe, dass es sich bei dem Lokalanästhetikum nicht um Benzylalkohol handelt, wobei es sich bei dem cGMP PDE-Inhibitor um eine Verbindung der Formel (I)



in welcher

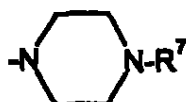
R^1 für Wasserstoff oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

R^2 für geradkettiges Alkyl mit bis zu 4 Kohlenstoffatomen steht,

R^3 und R^4 gleich oder verschieden sind und für eine geradkettige oder verzweigte Alkylkette mit bis zu 5 Kohlenstoffatomen stehen, die gegebenenfalls bis zu zweifach gleich oder verschieden durch Hydroxy oder Methoxy substituiert ist,

oder

R^3 und R^4 gemeinsam mit dem Stickstoffatom einen Piperidiny-, Morpholin-, Thiomorpholinylring oder einen Rest der Formel



bilden,

5

worin

10

R^7 Wasserstoff, Formyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, oder geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen bedeutet, das gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy oder Alkoxycarbonyl mit jeweils bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert ist, oder C_{3-6} -Cycloalkyl bedeutet,

15

20

und die unter R^3 und R^4 aufgeführten, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildeten Heterocyclen, gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden, gegebenenfalls auch geminal, durch Hydroxy, Formyl, Carboxyl, geradkettiges oder verzweigtes Acyl oder Alkoxycarbonyl mit bis jeweils zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind,

25

und/oder die unter R^3 und R^4 aufgeführten, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildeten Heterocyclen, gegebenenfalls durch geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen substituiert sind, das gegebenenfalls ein- bis zweifach, gleich oder verschieden durch Hydroxy, Carboxyl substituiert ist,

und/oder die unter R^3 und R^4 aufgeführten, gemeinsam mit dem Stickstoffatom gebildeten Heterocyclen, gegebenenfalls durch über N-verknüpftes PiperidinyI oder PyrrolidinyI substituiert sind,

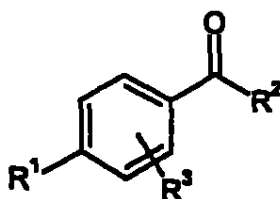
5 R^5 und R^6 gleich oder verschieden sind und für Wasserstoff, geradkettiges oder verzweigtes Alkyl mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen, Hydroxy oder für geradkettiges oder verzweigtes Alkoxy mit bis zu 6 Kohlenstoffatomen stehen,

10 sowie Salze, Isomere und/oder Hydrate davon handelt.

2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, umfassend als cGMP PDE-Inhibitor 2-{2-Ethoxy-5-[(4-ethylpiperazin-1-yl)sulfonyl]phenyl}-5-methyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-on oder ein Salz, Isomer und/oder Hydrat davon.

15

3. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 2, worin das Lokalanästhetikum ausgewählt ist aus Verbindungen der Formel (II)



(II)

20

worin

R^1 für H, NH_2 , $NH(C_{1-6}\text{-Alkyl})$, $O-C_{1-6}\text{-Alkyl}$ oder CH_2OPh steht;

25

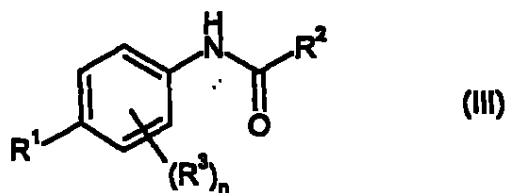
R^2 für $O-C_{1-6}\text{-Alkyl}$ steht, das gegebenenfalls einen Rest aus der Gruppe, bestehend aus $NH(C_{1-6}\text{-Alkyl})$, $N(C_{1-6}\text{-Alkyl})_2$ oder einem gesättigten 5- oder sechsgliedrigen Heterocyclus, der mindestens ein Stickstoff-

atom enthält und über dieses gebunden ist sowie gegebenenfalls ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Gruppe, bestehend aus N, O, S, sowie gegebenenfalls ein bis drei weitere C₁₋₆-Alkylreste trägt, aufweisen kann, oder

für (CH₂)₁₋₆-Het steht, wobei Het für einen gesättigten 5-oder sechsgliedrigen Heterocyclus steht, der mindestens ein Stickstoffatom enthält und über dieses gebunden ist sowie gegebenenfalls ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Gruppe, bestehend aus N, O, S, sowie gegebenenfalls ein bis drei weitere C₁₋₆-Alkylreste trägt;

R³ für H, Halogen oder O-C₁₋₆-Alkyl steht;

oder Verbindungen der Formel (III)



worin

R¹ für H oder OH steht;

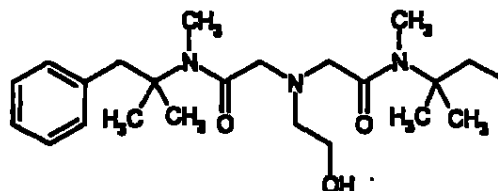
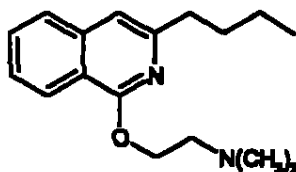
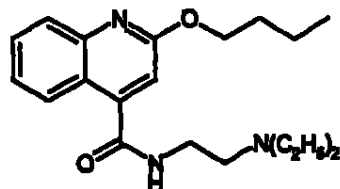
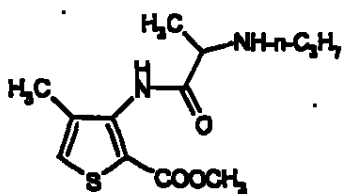
R² für C₁₋₆-Alkyl-N(C₁₋₆-Alkyl)₂ steht, wobei die verbrückende Alkylkette gegebenenfalls einen oder mehrere C₁₋₆-Alkylreste tragen kann, oder für einen gesättigten 5-oder sechsgliedrigen Heterocyclus steht, der mindestens ein Stickstoffatom enthält sowie gegebenenfalls ein oder zwei weitere Heteroatome aus der Gruppe, bestehend aus N, O, S, sowie gegebenenfalls ein bis drei weitere C₁₋₆-Alkylreste trägt,

R³ für C₁₋₆-Alkyl, Halogen oder COOC₁₋₆-Alkyl steht;

n für 1 oder 2 steht;

oder einer Verbindung aus der Gruppe, bestehend aus

5



sowie Polydocanol und Benoxinat,, sowie physiologisch akzeptable Salze und/oder Hydrate davon.

10

4. Zusammensetzung nach Anspruch 3, worin das Lokalanästhetikum ausgewählt ist aus Verbindungen der Formel (II),

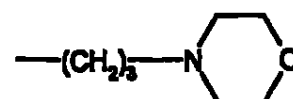
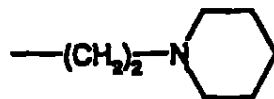
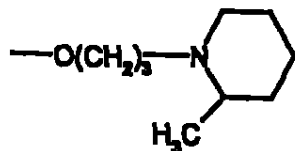
worin

15

R¹ für H, NH₂, NH-n-C₄H₉, O-n-C₃H₇, O-n-C₄H₉ oder CH₂OPh steht;

R² für OC₂H₅, O-n-C₄H₉, O-(CH₂)₂N(C₂H₅)₂, O(CH₂)₂N(CH₃)₂, oder einen Rest aus der Gruppe, bestehend aus

20



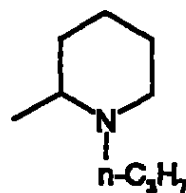
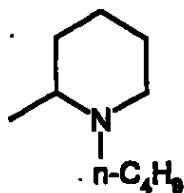
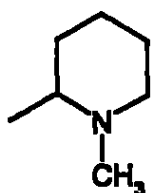
R^3 für H, Cl, O-n-C₃H₇ oder O-n-C₄H₉ steht;

oder Verbindungen der Formel (III)

5 worin

R^1 für H oder OH steht;

10 R^2 für CH₂N(C₂H₅)₂, CHCH₃NH-n-C₃H₇, CH₂NH-n-C₄H₉ oder einen Rest aus der Gruppe, bestehend aus



15 R^3 für CH₃, Cl oder COOCH₃ steht;

n für 1 oder 2 steht;

sowie Benoxinat und physiologisch akzeptable Salze und/oder Hydrate davon.

20

5. Zusammensetzung nach Anspruch 3, worin das Lokalanästhetikum ausgewählt ist aus Benzocain, Butamben, Piperocain, Piperocain-Hydrochlorid, Procain, Procain-Hydrochlorid, Chlorprocain, Chlorprocain-Hydrochlorid, Oxybuprocain, Oxybuprocain-Hydrochlorid, Proxymetacain, Proxymetacain-Hydrochlorid, Tetracain, Tetracain-Hydrochlorid, Nirvanin, Lidocain, Lidocain-Hydrochlorid, Prilocain, Prilocain-Hydrochlorid, Mepivacain, Mepivacain-Hydrochlorid, Bupivacain, Bupivacain-Hydrochlorid, Ropivacain, Ropivacain-Hydrochlorid, Etidocain, Etidocain-Hydrochlorid,
- 25

- Butanilicain, Butanilicain-Hydrochlorid, Articain, Articain-Hydrochlorid, Cinchocain, Cinchocain-Hydrochlorid, Oxetacain, Oxetacain-Hydrochlorid, Propipocain, Propipocain-Hydrochlorid, Dyclonin, Dyclonin-Hydrochlorid, Pramocain, Pramocain-Hydrochlorid, Fomocain, Fomocain-Hydrochlorid, Quinisocain, Quinisocain-Hydrochlorid, Benoxinat und Polidocanol.
- 5
6. Zusammensetzung nach Anspruch 3, worin das Lokalanästhetikum aus der Gruppe, bestehend aus Benzocain, Lidocain, Tetracain, Benoxinat, Polidocanol oder deren pharmazeutisch akzeptablen Salze, ausgewählt ist.
- 10
7. Zusammensetzung nach Anspruch 3, wobei das Lokalanästhetikum Lidocain-Hydrochlorid oder Lidocain-Methansulfonat ist.
8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei das Lokalanästhetikum in einer Konzentration von weniger als 4 % (m/v) enthalten ist.
- 15
9. Zusammensetzung nach Anspruch 8, wobei das Lokalanästhetikum in einer Konzentration von weniger als 3 % (m/v) enthalten ist.
- 10
10. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei der cGMP PDE-Inhibitor in einer Menge von 0,5 g/kg bis zu 200 g/kg enthalten ist.
11. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 10, ferner umfassend Lösungsmittel sowie einen oder mehrere Hilfsstoffe aus der Gruppe, bestehend aus Puffern beziehungsweise Substanzen zur pH-Einstellung, viskositätserhöhenden Stoffen, Konservierungsmitteln, Tensiden, Solubilisatoren, Isotonisierungsmitteln, Antioxidantien, Geschmacksstoffen, Stoffen zur Verlängerung der Kontaktzeit und Befeuchtungsmitteln.
- 25
12. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 11, ferner umfassend einen oder mehrere Hilfsstoffe aus der Gruppe, bestehend aus Puffern be-
- 30

ziehungsweise Substanzen zur pH-Einstellung, viskositätserhöhenden Stoffen, Konservierungsmitteln, Tensiden, Solubilisatoren, Isotonisierungsmitteln, Antioxidantien, Geschmacksstoffen, Trägerstoffen, Stoffen zur Verlängerung der Kontaktzeit und Befeuchtungsmitteln.

5

13. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 12 zur Behandlung von Krankheiten.

10

14. Pharmazeutische Zusammensetzung zur nasalen Applikation, enthaltend eine Zusammensetzung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 13.

15

15. Verwendung einer Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 14 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung der männlichen erektilen Dysfunktion.

16. Verwendung nach Anspruch 15, wobei die Behandlung per nasaler Applikation erfolgt.

20

17. Nasalsprayapplikator, enthaltend eine Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 14.

18. Nasalsprayapplikator nach Anspruch 17, wobei es sich um einen Einzeldosis-Nasalsprayapplikator handelt.

25

19. Pulverinsufflator, enthaltend eine Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 14.

20. Pulverinsufflator nach Anspruch 19, wobei es sich um einen Einzeldosis-Pulverinsufflator handelt.

30

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 02/03663

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/505 A61K9/00 A61P15/10 //(A61K31/505,31:165),
(A61K31/505,31:245),(A61K31/505,31:445),(A61K31/505,31:46)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data bases consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

BIOSIS, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	SOMMER FRANK ET AL: "Vardenafil Bayer Yakuhin." CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS (LONDON, ENGLAND: 2000) ENGLAND APR 2002, vol. 3, no. 4, April 2002 (2002-04), pages 607-613, XP001119414 ISSN: 1472-4472 abstract	1-20
A	EP 0 992 240 A (MOCHIDA PHARM CO LTD) 12 April 2000 (2000-04-12) cited in the application page 115, line 55 -page 123, line 10; claims 1-16; figures 1-3; example 57 -/-	1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- 'Z' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

30 October 2002

Date of mailing of the international search report

13/11/2002

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. Box 5518 Patentplan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-8040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-8018

Authorized officer

Kling; I

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/EP 02/03663

C-(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 00199 A (ROMEO VINCENT D ;BEHL CHARANJIT R (US); NASTECH PHARM CO (US)) 6 January 2000 (2000-01-06) cited in the application claims 1-31	1-20
A	EP 0 967 214 A (PFIZER LTD ;PFIZER RES & DEV (IE)) 29 December 1999 (1999-12-29) cited in the application claims 1-10	1-21
A	US 4 602 099 A (PARKER ROGER A) 22 July 1986 (1986-07-22) column 6, line 32-68; example 22	1-20
A	GB 2 315 673 A (MERCK & CO INC) 11 February 1998 (1998-02-11) cited in the application claims 1-14	1-20

Form PCT/ISA/210 (continuation of annexed sheet) (July 1992)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No
PCT/EP 02/03663

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0992240	A	12-04-2000	AU 739417 B2 11-10-2001
		AU 7454898 A 30-12-1998	
		BR 9809508 A 20-06-2000	
		CN 1309561 T 22-08-2001	
		EP 0992240 A1 12-04-2000	
		NO 995823 A 28-01-2000	
		NZ 501326 A 28-09-2001	
		WO 9853819 A1 03-12-1998	
WO 0000199	A	06-01-2000	AU 4717299 A 17-01-2000
			WO 0000199 A1 06-01-2000
EP 0967214	A	29-12-1999	AU 746865 B2 02-05-2002
			AU 3579499 A 06-01-2000
			BG 103510 A 31-01-2000
			BR 9903273 A 09-05-2000
			EP 0967214 A1 29-12-1999
			HR 990195 A1 29-02-2000
			HU 9902076 A2 28-05-2000
			JP 3263379 B2 04-03-2002
			JP 2000034232 A 02-02-2000
			KR 2000006310 A 25-01-2000
			NO 993051 A 23-12-1999
			NZ 336382 A 29-11-1999
			SG 77246 A1 19-12-2000
			SK 81999 A3 18-01-2001
			TR 9901444 A2 21-01-2000
			US 2002040139 A1 04-04-2002
			ZA 9904077 A 21-12-2000
US 4602099	A	22-07-1986	US 4000164 A 28-12-1976
			US 4032647 A 28-06-1977
			US 4011334 A 08-03-1977
			AU 473144 B 17-06-1976
			AU 6649674 A 11-09-1975
			BE 813041 A1 15-07-1974
			CA 1031355 A1 16-05-1978
			CH 603615 A5 31-08-1978
			DE 2414252 A1 17-10-1974
			FR 2223031 A1 25-10-1974
			GB 1417103 A 10-12-1975
			JP 1210997 C 12-06-1984
			JP 49127964 A 07-12-1974
			JP 58044663 B 04-10-1983
			NL 7404218 A 04-10-1974
			PH 24978 A 26-12-1990
			SE 415255 B 22-09-1980
			US 4738984 A 19-04-1988
			ZA 7401421 A 29-01-1975
			AU 497833 B2 11-01-1979
			AU 1368676 A 10-11-1977
			BE 842969 A1 01-10-1976
			CA 1078853 A1 03-06-1980
			DE 2626385 A1 30-12-1976
			ES 448667 A1 01-07-1977
			FR 2314714 A1 14-01-1977
			GB 1496307 A 30-12-1977
			JP 52000258 A 05-01-1977

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International

Application No

PCT/EP 02/03663

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 4602099	A	NL 7605837 A	20-12-1976
		PH 13873 A	24-10-1980
		PT 65104 A ,B	01-06-1976
		ZA 7602789 A	27-04-1977
GB 2315673	A	11-02-1998	NONE

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat. lateinisch
PCT/EP 02/03663

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 A61K31/505 A61K9/00 A61P15/10 //(A61K31/505,31:165), (A61K31/505,31:245), (A61K31/505,31:445), (A61K31/505,31:46)		
Nach der internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RESEARCHIERTE GEBIETE Researchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole) IPK 7 A61K A61P		
Researchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die researchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Namen der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe) BIOSIS, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, MEDLINE		
C. ALS WESENTLICH ANGESIEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, A	SOMMER FRANK ET AL: "Vardenafil Bayer Yakuhin." CURRENT OPINION IN INVESTIGATIONAL DRUGS (LONDON, ENGLAND: 2000) ENGLAND APR 2002, Bd. 3, Nr. 4, April 2002 (2002-04), Seiten 607-613, XP001119414 ISSN: 1472-4472 Zusammenfassung	1-20
A	EP 0 992 240 A (MOCHIDA PHARM CO. LTD) 12. April 2000 (2000-04-12) in der Anmeldung erwähnt Seite 115, Zeile 55 -Seite 123, Zeile 10; Ansprüche 1-16; Abbildungen 1-3; Beispiel 57	1-20
-/-		
☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen ☒ Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "I" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie angegeben) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Abgabedatum des internationalen Recherchenberichts
30. Oktober 2002		13/11/2002
Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patenten 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel (+31-70) 340-3040, Tx 31 051 epo nl, Fax (+31-70) 340-3018		Berechtigter Beauftragter Kling, I

C. (Fortsetzung) ALB WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 00 00199 A (ROMEO VINCENT D ;BEHL CHARANJIT R (US); NASTECH PHARM CO (US)) 6. Januar 2000 (2000-01-06) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-31	1-20
A	EP 0 967 214 A (PFIZER LTD ;PFIZER RES & DEV (IE)) 29. Dezember 1999 (1999-12-29) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-10	1-21
A	US 4 602 099 A (PARKER ROGER A) 22. Juli 1986 (1986-07-22) Spalte 6, Zeile 32-68; Beispiel 22	1-20
A	GB 2 315 673 A (MERCK & CO INC) 11. Februar 1998 (1998-02-11) in der Anmeldung erwähnt Ansprüche 1-14	1-20

Fortsetzung PCT/EP 02/03663 (Fortsetzung von Blatt 1) (Juli 1999)

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Information Kennzeichen
PCT/EP 02/03663

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0992240	A	12-04-2000	AU	739417 B2	11-10-2001
			AU	7454898 A	30-12-1998
			BR	9809508 A	20-06-2000
			CN	1309561 T	22-08-2001
			EP	0992240 A1	12-04-2000
			NO	995823 A	28-01-2000
			NZ	501326 A	28-09-2001
			WO	9853819 A1	03-12-1998
WO 0000199	A	06-01-2000	AU	4717299 A	17-01-2000
			WO	0000199 A1	06-01-2000
EP 0967214	A	29-12-1999	AU	746865 B2	02-05-2002
			AU	3579499 A	06-01-2000
			BG	103510 A	31-01-2000
			BR	9903273 A	09-05-2000
			EP	0967214 A1	29-12-1999
			HR	990195 A1	29-02-2000
			HU	9902076 A2	28-05-2000
			JP	3263379 B2	04-03-2002
			JP	2000034232 A	02-02-2000
			KR	2000006310 A	25-01-2000
			NO	993051 A	23-12-1999
			NZ	336382 A	29-11-1999
			SG	77246 A1	19-12-2000
			SK	81999 A3	18-01-2001
			TR	9901444 A2	21-01-2000
			US	2002040139 A1	04-04-2002
			ZA	9904077 A	21-12-2000
US 4602099	A	22-07-1986	US	4000164 A	28-12-1976
			US	4032647 A	28-06-1977
			US	4011334 A	08-03-1977
			AU	473144 B	17-06-1976
			AU	6649674 A	11-09-1975
			BE	813041 A1	15-07-1974
			CA	1031355 A1	16-05-1978
			CH	603615 A5	31-08-1978
			DE	2414252 A1	17-10-1974
			FR	2223031 A1	25-10-1974
			GB	1417103 A	10-12-1975
			JP	1210997 C	12-06-1984
			JP	49127964 A	07-12-1974
			JP	58044663 B	04-10-1983
			NL	7404218 A	04-10-1974
			PH	24978 A	26-12-1990
			SE	415255 B	22-09-1980
			US	4738984 A	19-04-1988
			ZA	7401421 A	29-01-1975
			AU	497833 B2	11-01-1979
			AU	1368676 A	10-11-1977
			BE	842969 A1	01-10-1976
			CA	1078853 A1	03-06-1980
			DE	2626385 A1	30-12-1976
			ES	448667 A1	01-07-1977
			FR	2314714 A1	14-01-1977
			GB	1496307 A	30-12-1977
			JP	52000258 A	05-01-1977

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 4602099	A	NL 7605837 A	20-12-1976
		PH 13873 A	24-10-1980
		PT 65104 A ,B	01-06-1976
		ZA 7602789 A	27-04-1977
GB 2315673	A	11-02-1998	KEINE

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference LEA35249-WO	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/EP02/03663	International filing date (day/month/year) 03 April 2002 (03.04.02)	Priority date (day/month/year) 12 April 2001 (12.04.01)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/505		
Applicant BAYER AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>2</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.	
3. This report contains indications relating to the following items: I ☒ Basis of the report II ☐ Priority III ☐ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV ☐ Lack of unity of invention V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement VI ☐ Certain documents cited VII ☐ Certain defects in the international application VIII ☐ Certain observations on the international application	

Date of submission of the demand 02 October 2002 (02.10.02)	Date of completion of this report 15 January 2003 (15.01.2003)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT**

International application No. PCT/EP02/03663

I. Basis of the report

The basis of international preliminary examination report is the application as originally filed.

**V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or
Industrial applicability**

In light of the documents cited in the international search report, it is considered that the invention as defined in the claims meets the criteria mentioned in Article 33(1) PCT, i.e. it appears to be novel and to involve an inventive step.

35

TRATADO DE COOPERACIÓN SOBRE PATENTES
PCT
INFORME DE EXAMEN INTERNACIONAL PRELIMINAR
(PCT Artículo 36 y Norma 70)

Referencia Expediente Solicitante o Agente LEA35249-WO	Véase notificación transmisión Informe Examen PARA OTRAS ACCIONES Internacional Preliminar (Formato PCT/IPEA/416)		
Solicitud Internacional No. PCT/EP02/03663	Fecha Presentación Internacional (día/mes/año) 03 abril 2002 (03.04.02)	Fecha (día/mes/año) 12 abril 2001 (12.04.01)	Prioridad
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC A61K 31/505			
Solicitante BAYER AKTIENGESELLSCHAFT			

1. Este informe de examen internacional preliminar ha sido preparado por la Autoridad encargada de Exámenes Internacionales Preliminares y se transmite al solicitante de acuerdo con el Artículo 36.

2. Este INFORME comprende un total de 2 páginas, incluyendo esta carátula.

☐ Este informe también lleva ANEXOS, v.g., hojas de descripción, reivindicaciones y/o dibujos que han sido modificados y son la base de este informe y/u hojas con rectificaciones efectuadas ante esta Autoridad (véase norma 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones administrativas bajo el PCT).

Estos anexos consisten en un total de _____ páginas.

Este informe contiene indicaciones relacionadas con los siguientes puntos:

- | | | |
|------|-------------------------------------|---|
| I | ☒ | Base del informe |
| II | ☐ | Prioridad |
| III | ☐ | No establecimiento de concepto sobre novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial |
| IV | ☐ | Falta de unidad de invención |
| V | ☒ | Declaración fundamentada bajo el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; referencias y explicaciones que respaldan dicha declaración |
| VI | ☐ | Ciertos documentos citados |
| VII | ☐ | Ciertos defectos en la solicitud internacional |
| VIII | ☐ | Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional |

Fecha de presentación de la demanda 02 de octubre de 2002 (02.10.02)	Fecha terminación de este informe 15 de enero de 2003 (15.01.2003)
Nombre y dirección postal de IPEA/EP	Funcionario autorizado
Facsímil No.	Teléfono No.

Formato PCT/IPEA/409 (carátula) (julio 1998)

**REPORTE DE EXAMEN
PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud Internacional No. PCT/EP02/03883

I. Base del informe

La base del informe de examen internacional preliminar es la solicitud tal como fue presentada originalmente

V. Declaración fundamentada bajo la Regla 66.2(a)(ii) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial

A la luz de los documentos citados en el informe de búsqueda internacional, se considera que la invención definida en las reivindicaciones cumple con los criterios mencionados en el Artículo 33(1) PCT, v.g., parece ser novedosa e involucrar nivel inventivo.

COLO 00698-841-021-0

MRE/trad.IPERof.europ

38
37

COMPOSICIONES QUE CONTIENEN IMIDAZOTRIAZINONA PARA
ADMINISTRACIÓN NASAL

La presente invención se refiere a composiciones que contienen
5 Imidazotriazinona para administración nasal que además de la
imidazotriazinona contienen una pequeña cantidad de un anestésico local.

Los inhibidores de fosfodiesterasa de 3',5'-monofosfato de guanosina
cíclico, abreviado inhibidores de PDE de GMPc, poseen un amplio espectro de
10 acción conocido (véanse por ejemplo los documentos EP-A-0463756, WO
99/24433). Las imidazotriazinonas comprendidas en la presente invención se
describen en el documento WO 99/24433 como dichos inhibidores de PDE de
GMPc. Entre otras cosas, se han aclarado hace pocos años las bases
bioquímicas del proceso de la erección peneana, y se ha descrito basándose
15 en ello que los inhibidores de PDE de GMPc, especialmente inhibidores de
PDE5, son adecuados para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina
(véanse, por ejemplo, Rajfer *et al.*, New England J. Med., 326 (1992), 90;
Murray, Drug News & Perspectives 6 (1993), 150). En el documento WO
94/28902, se describía además el uso de determinados inhibidores de PDE5 de
20 GMPc para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina, de los cuales
(citrato de sildenafil, Viagra®) se ha aprobado mientras tanto uno como
medicamento de administración oral para esta indicación. Una desventaja de la
administración oral consiste sin embargo en un inicio retardado de la acción, lo
que especialmente en esta indicación supone una carga para la espontaneidad
25 deseada del paciente. Además, el efecto de primera pasada o el efecto de la

comida pueden perjudicar la eficacia del medicamento de administración oral.

En principio, debería ser alcanzable mediante la administración nasal de un principio activo una entrada más rápida del principio activo en la corriente sanguínea, y acompañado de ello un inicio de la acción más acelerado. No faltan por tanto en el estado de la técnica propuestas para administrar nasalmente inhibidores de PDE de GMPc, especialmente para el tratamiento de disfunción eréctil masculina (véanse los documentos WO 96/32003, WO 97/03985, WO 98/53819, WO 99/24433, EP-A-0967214, WO 00/00199). Por ejemplo, se describe en el documento EP-A-0967214 la administración nasal de una sal más soluble en agua de sildenafil, a saber de mesilato de sildenafil, y la entrada más rápida en la corriente sanguínea alcanzable con ella con una cantidad de principio activo necesaria menor en comparación con la vía oral.

15

Sin embargo, puede haber problemas en la administración nasal de inhibidores de PDE de GMPc. A causa de su mecanismo de acción, estas sustancias son vasodilatadoras. Puesto que la PDE5 se halla también en los tejidos de la cavidad nasal, una administración nasal de inhibidores de PDE5 conduce a una dilatación local de los vasos de la mucosa nasal. Como consecuencia, se produce un estado de la nariz percibido por el paciente como incómodo, como picazón o quemazón, lagrimeo ocular, un aumento de la resistencia respiratoria nasal y/o una obstrucción nasal, aunque sin irritación local determinable toxicológicamente. A pesar de que se ha descrito en el documento EP-A-0967214 que estos efectos no conducen a una disminución

25

de la rápida absorción del mesilato de sildenafil, los estados incómodos de la nariz percibidos como molestos, el aumento de la resistencia respiratoria nasal o la obstrucción nasal justo en el intercambio sexual siguen siendo desventajas no insignificantes.

5

En el documento EP-A-0992240, que corresponde al documento WO 98/53819, se propone para evitar una absorción insuficiente del inhibidor de PDE de GMPc originada a causa de las desventajas anteriores la adición de principios activos vasoconstrictores como epinefrina, nitrato de nafazolina, clorhidrato de tramazolina o tetrazolina, de sustancias antialérgicas como cromoglicato de sodio o fumarato de cetotifeno, de supresores de la secreción mucosa nasal como bromuro de flutropio o de esteroides como por ejemplo prednisolona, sin mostrar ejemplarmente que se reduce así suficientemente la aparición de las sensaciones incómodas descritas anteriormente para el paciente.

15

La administración nasal de anestésicos locales es conocida hasta ahora para anestesia superficial antes de intervenciones quirúrgicas en la zona de la nariz. Además, se ha descrito en el documento US-4.602.099 el uso de anestésicos locales como coadyuvantes de medicamentos anti-rinovirus, y adicionalmente para tratar los síntomas de una infección por rinovirus. Como ejemplo de un anestésico local se utilizaba en este documento de patente únicamente alcohol bencílico. Ha de observarse que el alcohol bencílico es conocido también como agente conservante o como reforzador de la solubilidad, y se describe con estas funciones en el documento EP-A-0967214

20

25

así como WO 00/00199 como uno de varios coadyuvantes adicionales utilizables para las formulaciones allí citadas. Además, se ha mostrado en el marco de la presente invención que el alcohol bencílico no es capaz de reducir o evitar las desventajas descritas anteriormente que aparecen en la
5 administración nasal de inhibidores de PDE de GMPc.

En el documento WO 99/15177 se describen preparados de nicotina cristalina fluidos a los que se añade un anestésico local para evitar los efectos desventajosos de la nicotina, que mediante estos causa una acción de irritación
10 local. El anestésico local actúa a este respecto mediante el bloqueo de los receptores periféricos del dolor. Ha de observarse que los inhibidores de PDE de GMPc en la administración nasal no causan uno de dichos efectos de irritación local o sólo en pequeña medida.

15 En el documento GB-A-2315673 se ha propuesto la administración intranasal de anestésicos locales como lidocaína adicionalmente a un agonista de 5-HT_{1D} para el tratamiento de migraña. Además del efecto conocido para los anestésicos locales de interrupción de la transmisión del dolor, esta propuesta se basa en la acción vasodilatadora de los anestésicos locales, que
20 conduce a una absorción acelerada del agonista de 5-HT_{1D} y por tanto a un inicio más rápido de la acción.

Sería por tanto de esperar que las desventajas descritas anteriormente basadas en las propiedades vasodilatadoras de los inhibidores de PDE de
25 GMPc se reforzaran aún más por la presencia de un anestésico local a causa

de su acción vasodilatadora.

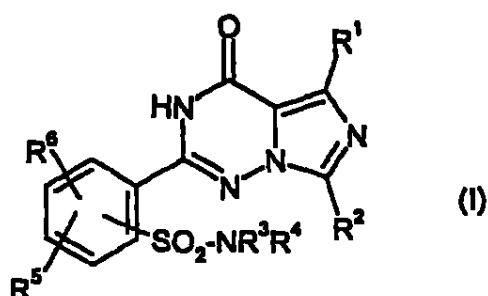
Era el cometido de la presente invención encontrar una composición que contiene Imidazotriazinona para administración nasal cuyo uso no estuviera
5 ligado a desventajas como un estado de la nariz percibido como incómodo, lagrimeo ocular, un aumento de la resistencia respiratoria nasal o una obstrucción nasal.

El anterior cometido se resuelve mediante una composición que
10 comprende al menos una imidazotriazinona y al menos un anestésico local, no tratándose el anestésico local de alcohol bencílico.

Se ha encontrado sorprendentemente que para la superación de las desventajas anteriormente descritas de las composiciones que contienen
15 imidazotriazinona debe utilizarse sólo una pequeña cantidad de un anestésico local. Las dosis necesarias a este respecto de anestésico local se encuentran en general claramente por debajo de las necesarias para una anestesia superficial. Puede evitarse por tanto una sensación de entumecimiento local, como aparece por ejemplo después del bloqueo de los nervios conductores de
20 la irritación mediante un anestésico local, con el uso de composiciones según la invención. Además, la adición de anestésicos locales sorprendentemente no conduce con composiciones nasales de inhibidores de PDE de GMPc según la invención a la formación de picos de nivel plasmático excesivo, como se adoptarían a causa de las propiedades vasodilatadoras de los anestésicos
25 locales y de la absorción acelerada y aumentada esperable por ello de los

inhibidores de PDE de GMPc en la nariz. No se producen por tanto en el uso de las composiciones según la invención desventajas respecto a la duración de la acción ni a efectos secundarios aumentados.

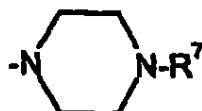
- 5 Según la presente invención, el inhibidor de PDE de GMPc contenido en las composiciones es un compuesto de fórmula (I)



en la que

- 10 R¹ representa hidrógeno o alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 4 átomos de carbono,
- R² representa alquilo de cadena lineal de hasta 4 átomos de carbono,
- 15 R³ y R⁴ son iguales o diferentes y representan cadenas alquilo lineales o ramificadas de hasta 5 átomos de carbono que están eventualmente sustituidas hasta dos veces de forma igual o distinta con hidroxil o metoxi,

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo de piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o un resto de fórmula



en la que

5

R^7 significa hidrógeno, formilo, acilo o alcóxicarbonilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono respectivamente, o alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono, que está eventualmente sustituido una a dos veces, de forma igual o distinta, con hidroxilo, carboxilo, alcoxi o alcóxicarbonilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono respectivamente, o significa cicloalquilo C_3-C_6 ,

10

15

y los heterociclos citados formados entre R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno están sustituidos eventualmente una a dos veces de forma igual o distinta, eventualmente también geminal, con hidroxilo, formilo, carboxilo, acilo o alcóxicarbonilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono respectivamente,

20

y/o los heterociclos citados formados entre R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno están sustituidos eventualmente con alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono, que eventualmente está sustituido una a dos veces de forma igual o distinta con hidroxilo o

44
44

-8-

carboxilo,

y/o los heterociclos citados formados entre R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno están sustituidos eventualmente con piperidinilo o pirrolidinilo
5 unido por N,

R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono, hidroxi o alcoxi de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono,

10

así como sales, isómeros y/o hidratos del mismo.

Son especialmente preferidas según la invención composiciones que contienen como Inhibidor de PDE de GMPc 2-{2-etoxi-5-[(4-etilpiperazin-1-
15 ii)sulfonil]fenil}-5-metil-7-propilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona (varденаfilo) o sus sales, isómeros y/o hidratos farmacéuticamente aceptables, como el correspondiente clorhidrato, clorhidrato trihidratado, citrato o mesilato.

Los compuestos de fórmula (I) pueden prepararse por ejemplo como se
20 describe en el documento WO 99/24433.

En el marco de la presente invención, los sustituyentes tienen en general los siguientes significados si no se indica otra cosa:

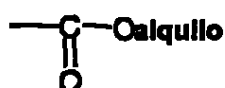
25 Alquilo representa en general un resto hidrocarburo de cadena lineal o

ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Se citan como ejemplos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, pentilo, isopentilo, hexilo, isohexilo.

Acilo representa en general un resto alquilo inferior de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono que está unido por un grupo carbonilo. Se citan como ejemplos: acetilo, etilcarbonilo, propilcarbonilo, isopropilcarbonilo, butilcarbonilo e isobutilcarbonilo.

Alcoxi representa en general un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono unido por un átomo de oxígeno. Se citan como ejemplos metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, pentoxi, isopentoxi, hexoxi, isohexoxi. Los términos "alcoxi" y "alquiloxi" son sinónimos.

Alcoxycarbonilo puede representarse por ejemplo mediante la fórmula



Alquilo representa a este respecto en general un resto hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Se citan como ejemplos los siguientes restos alcoxycarbonilo: metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, propoxycarbonilo, isopropoxycarbonilo, butoxycarbonilo o isobutoxycarbonilo.

Cicloalquilo representa en general un resto hidrocarburo cíclico de 3 a 8 átomos de carbono. Se prefieren ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Se citan como ejemplos ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

Heterociclo representa en el marco de la invención en general un heterociclo saturado, insaturado o aromático de 3 a 6 miembros, por ejemplo de 5 ó 6 miembros, que puede contener hasta 3 heteroátomos del grupo de S, N y/o O y que en caso de tener un átomo de nitrógeno puede estar unido también por éste. Se citan como ejemplos: oxadiazolilo, tiadiazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, tienilo, furilo, pirrolilo, pirrolidinilo, piperazinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo, 1,2,3-triazolilo, tiazolilo, oxazolilo, imidazolilo, morfolinilo o piperidilo. Se prefieren tiazolilo, furilo, oxazolilo, pirazolilo, triazolilo, piridilo, pirimidinilo, piridazinilo y tetrahidropiranilo. El término "heteroarilo" (o "hetarilo") representa un resto heterocíclico aromático.

Los anteriores compuestos de fórmula (I) pueden presentarse también en forma de sus sales. En general, se citan aquí sales con bases o ácidos orgánicos o inorgánicos.

En el marco de la presente invención se prefieren sales fisiológicamente inocuas. Las sales fisiológicamente inocuas de los compuestos según la invención pueden ser sales de sustancias según la invención con ácidos minerales, ácidos carboxílicos o ácidos sulfónicos. Se prefieren especialmente por ejemplo sales con ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido

fumárico, ácido maleico o ácido benzoico, así como ácidos de azúcares como ácido glucurónico o ácido lactoblónico.

Las sales fisiológicamente inocuas pueden ser igualmente sales de
5 metales o amonio de compuestos según la invención que posean un grupo
carboxilo libre. Se prefieren especialmente, por ejemplo, sales de sodio,
potasio, magnesio o calcio, así como sales de amonio que derivan de
amoníaco o aminas orgánicas como por ejemplo etilamina, dietilamina o
trietilamina, dietanolamina o trietanolamina, dicitclohexilamina,
10 dimetilaminoetanol, arginina, lisina o etilendiamina.

Los compuestos de fórmula (I) pueden presentarse en formas
isoméricas. Según la presente invención, debe entenderse entre ellas formas
estereoisoméricas que se comportan como objeto e imagen especular
15 (enantiómeros) o que no se comportan como objeto e imagen especular
(diastereoisómeros). La invención se refiere tanto a los enantiómeros y
diastereoisómeros como a sus mezclas correspondientes. Las formas racémicas
pueden separarse igualmente que los diastereoisómeros de modo conocido,
por ejemplo mediante resolución de racemato o separación cromatográfica, en
20 los componentes individuales estereoisoméricos. En los compuestos según la
invención, los dobles enlaces presentes pueden presentarse en configuración
cis o trans (en forma Z o E).

Además, los compuestos de fórmula (I) pueden presentarse también en
25 forma de hidratos, estando comprendidos según la presente invención tanto

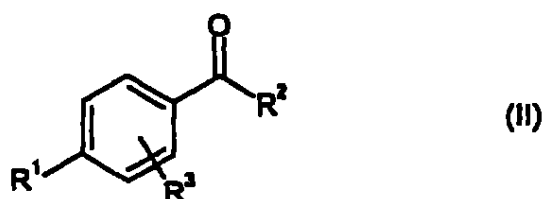
hidratos de compuestos libres como hidratos de sus sales. Es un ejemplo de un hidrato de una sal el clorhidrato de vardenafilo trihidratado.

En comparación con las cantidades necesarias de inhibidor de PDE de
5 GMPc para una administración oral, en las composiciones según la invención de aplicación nasal son necesarias sólo cantidades de 0,001 mg/kg a 0,5 mg/kg de inhibidor de PDE de GMPc.

Los anestésicos locales utilizables según la invención son conocidos por
10 sí mismos y se citan por ejemplo en "Pharmaceutical Sciences", Remington, 1990, pág. 1048-1056. Los anestésicos locales son compuestos que inhiben reversiblemente la sensibilidad de las terminaciones nerviosas sensoriales o la capacidad de transporte neuronal del dolor u otros estímulos sensoriales en una zona corporal limitada sin causar daños duraderos (véase J.L. McGuire
15 (Ed.), Pharmaceuticals, vol. 2, Wiley-VCH, Weinheim 2000, pág. 539 y siguientes, Helwig/Otto, Arzneimittel, Vol. II, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 2000, pág. 37-1 y siguientes). Como anestésicos locales en el sentido de la presente invención debe entenderse preferiblemente sustancias incluidas en el Index Nominum 2000, International
20 Drug Directory, Scientific Publishers, Stuttgart 2000, con la categoría terapéutica "anestésico local". Se hace referencia explícita aquí al correspondiente contenido de esta referencia.

Según la presente invención, los anestésicos locales preferidos son
25 compuestos de fórmula (II)

-13-

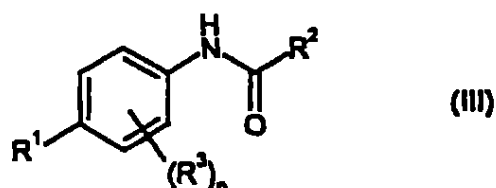


en la que

- 5 **R¹** representa H, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), O-alquilo C₁₋₆ o CH₂OPh;
- R²** representa O-alquilo C₁₋₆ que puede presentar eventualmente un resto del grupo compuesto por NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂ o un heterociclo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno y está unido por éste, así como porta eventualmente uno o
- 10 dos heteroátomos adicionales del grupo compuesto por N, O, S, así como eventualmente uno a tres restos alquilo C₁₋₆, o
- representa (CH₂)₁₋₆-Het, en el que Het representa un heterociclo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno y está unido por éste, así como porta eventualmente uno o dos
- 15 heteroátomos adicionales del grupo compuesto por N, O, S, así como eventualmente uno a tres restos alquilo C₁₋₆ adicionales;
- R³** representa H, halógeno o O-alquilo C₁₋₆;
- 20 o compuestos de fórmula (III)

57
50

-14-



en la que

R¹ representa H o OH;

5

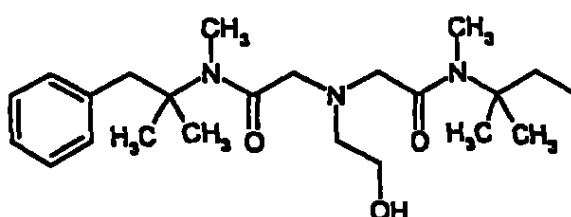
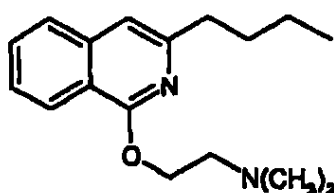
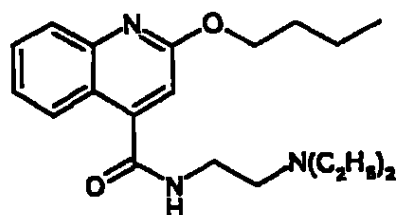
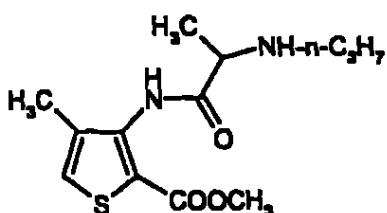
R² representa alquil C₁₋₈-N(alquilo C₁₋₈), pudiendo portar la cadena alquilo puente eventualmente uno o varios restos alquilo C₁₋₈, o representa un heterociclo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, así como porta eventualmente uno o dos heteroátomos adicionales del grupo compuesto por N, O, S, así como eventualmente uno a tres restos alquilo C₁₋₈ adicionales,

10

R³ representa alquilo C₁₋₈, halógeno o COOalquilo C₁₋₈;

15 n representa 1 ó 2;

o un compuesto del grupo compuesto por



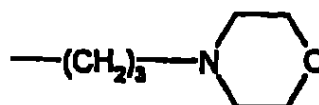
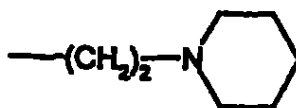
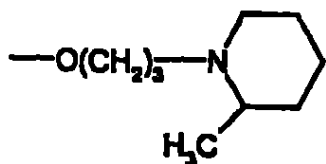
así como polidocanol y benoxinato, así como sales y/o hidratos fisiológicamente aceptables de los mismos.

5 Son especialmente preferidos según la invención anestésicos locales de fórmula (II)

en la que

10 R¹ representa H, NH₂, NH-n-C₄H₉, O-n-C₃H₇, O-n-C₄H₉ o CH₂OPh;

R² representa OC₂H₅, O-n-C₄H₉, O-(CH₂)₂N(C₂H₅)₂, O(CH₂)₂N(CH₃)₂ o un resto del grupo compuesto por



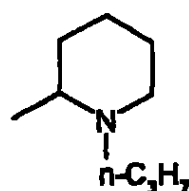
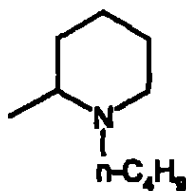
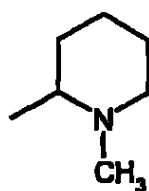
R^3 representa H, Cl, O-n-C₃H₇ o O-n-C₄H₉;

o compuestos de fórmula (III)

5 en la que

R^1 representa H o OH;

10 R^2 representa CH₂N(C₂H₅)₂, CHCH₃NH-nC₃H₇, CH₂NH-n-C₄H₉ o un resto del grupo compuesto por



R^3 representa CH₃, Cl o COOCH₃;

n representa 1 ó 2;

15

así como benoxinato y sales y/o hidratos fisiológicamente aceptables de los mismos.

20 Según la invención, pueden utilizarse de forma especialmente preferida como anestésicos locales: benzocaína, butambén, piperocaína, clorhidrato de piperocaína, procaína, clorhidrato de procaína, cloroprocaína, clorhidrato de cloroprocaína, oxibuprocaína, clorhidrato de oxibuprocaína, proximetacaína,

clorhidrato de proximetacaína, tetracaína, clorhidrato de tetracaína, nirvanina, lidocaína, clorhidrato de lidocaína, prilocaína, clorhidrato de prilocaína, mepivacaína, clorhidrato de mepivacaína, bupivacaína, clorhidrato de bupivacaína, ropivacaína, clorhidrato de ropivacaína, etidocaína, clorhidrato de etidocaína, butanilicaína, clorhidrato de butanilicaína, articaína, clorhidrato de articaína, cincocaína, clorhidrato de cincocaína, oxetacaína, clorhidrato de oxetacaína, propipocaína, clorhidrato de propipocaína, diclonina, clorhidrato de diclonina, pramocaína, clorhidrato de pramocaína, fomocaína, clorhidrato de fomocaína, quinísocaína, clorhidrato de quinísocaína, benoxinato y polidocanol.

Estos compuestos pueden obtenerse industrialmente o pueden prepararse de modo conocido por el experto, por ejemplo como se describe en J.L. McGuire (Ed.) Pharmaceuticals, vol. 2, Wiley-VCH 2000, pág. 539 y siguientes.

Según la invención, pueden utilizarse preferiblemente como anestésicos locales benzocaína, lidocaína, tetracaína, benoxinato, polidocanol o sus sales farmacéuticamente aceptables. Son especialmente preferidos según la invención clorhidrato de lidocaína o metanosulfonato de lidocaína.

Pero ha de observarse de nuevo que el alcohol bencílico a veces designado como anestésico local no está comprendido en el objeto de la presente invención, puesto que no se ha mostrado adecuado para superar las desventajas mencionadas anteriores y además conducía a irritaciones locales en la mucosa nasal.

Las composiciones según la invención contienen el o los anestésicos

locales en concentración menor que la cantidad estándar de preparados
tópicos comerciales para anestesia superficial, a saber en una concentración
menor de 4% (m/v), preferiblemente menor de 3% (m/v), representando (m/v) el
% de masa / volumen, es decir, 3% (m/v) significa por ejemplo 3 g de sustancia
5 en 100 ml de solución. Según la presente invención, la lidocaína está contenida
en las composiciones según la invención a una concentración menor de 4%
(m/v), preferiblemente de 0,5 a 3,0% (m/v), lo que para un volumen
administrado de 100 µl corresponde a una dosis única a menos de 4 mg,
preferiblemente 0,5-3 mg. Esto se encuentra por debajo de la concentración de
10 lidocaína en el producto comercial Xylocain® al 4%, que contiene 200 mg de
lidocaína por 5 ml de volumen para anestesia superficial en la zona
otorrinolaringológica (Rote Liste 1999, Editio Cantor, Aulendorf). Según la
presente invención, la oxibuprocaina (benoxinato) está contenida en las
composiciones según la invención a una concentración de menos de 1% (m/v)
15 (correspondiente a una dosis única de 0,5 mg / 50 µl), preferiblemente de 0,1-
0,8% (m/v). En comparación, en la anestesia superficial en rinología se
recomienda una dosis única de hasta 105 mg de benoxinato por 70 kg de peso
corporal (Fachinfoservice Novesine® Wander al 1%, citada en: Drugdex Drug
Evaluations, Micromedex 2001, Engelwood, Colorado, EE.UU.). Según la
20 presente invención, la tetracaína está contenida en las composiciones según la
invención a una concentración menor de 0,5 mg por dosis única,
preferiblemente menor de 0,25 mg por dosis única. En comparación, se
recomienda para la anestesia de la mucosa de la nariz hasta 20 mg de
tetracina (Reynolds 1990, citado en Drugdex Drug Evaluation, Micromedex
25 2001, Engelwood, Colorado, EE.UU.).

Los preparados intranasales son conocidos en el estado de la técnica. Las composiciones según la invención pueden formularse análogamente en forma de solución, suspensión, emulsión o polvo para pulverización, para 5 pulverizar en, inhalar por, gotear en la nariz o administrar a la pared de la mucosa nasal. Las formulaciones en forma de una solución o suspensión, por ejemplo una suspensión de nanopartículas, o emulsión pueden administrarse en forma de preparado en gotas, por ejemplo con un gotero nasal o una pipeta, envase pulverizador por bombeo o de gas a presión (por ejemplo un aerosol o 10 un dispositivo de atomización), que pueden calibrarse de modo que sea posible la provisión de una cantidad fijada del principio o principios activos. Los preparados en polvo pueden pulverizarse en la nariz por ejemplo a partir de una cápsula provista de pequeños orificios con ayuda por ejemplo de una corriente de aire creada por una bola de goma. Todas las formas de preparado 15 pueden presentarse en recipientes multidosis o recipientes monodosis separados.

Los aplicadores nasales comerciales son por ejemplo la dosis unitaria Pfeiffer y el sistema bidosis, el sistema de monopulverización, bidosis y 20 monopulverización Valois o el sistema Becton Dickinson Accuspray®. Además, son adecuados también frascos de plástico o vidrio con tapones de pulverización dosificadores por bombeo comerciales.

Las suspensiones de nanopartículas pueden obtenerse mediante 25 mollienda de componentes en forma de polvo de los preparados según la

invención o mediante la precipitación de partículas finas a partir de soluciones de componentes de las formulaciones según la invención, y presentan generalmente propiedades de solubilidad mejoradas.

5 Las composiciones según la invención contienen en la formulación en forma líquida disolvente, así como eventualmente uno o varios coadyuvantes como por ejemplo tampones o sustancias para el ajuste del pH, sustancias potenciadoras de la viscosidad, agentes conservantes, tensioactivos, solubilizantes, agentes de isotonicidad, antioxidantes y/o saborizantes.

10

Como disolvente pueden utilizarse según la invención agua, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol o triglicéridos de cadena media.

Según la invención, se prefiere ajustar las formulaciones líquidas de los
15 preparados según la invención a un valor de pH en el intervalo de 2 a 9, preferiblemente de 3 a 8, para evitar irritaciones en la nariz y optimizar la absorción de los inhibidores de PDE de GMPc. Según la presente invención, esto puede conseguirse mediante la adición de tampones de ácido láctico (lactato), acetato, fosfato o citrato o bien mediante la adición de ácido
20 metanosulfónico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido toluenosulfónico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido lactobiónico, ácido nítrico, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, carbonato de potasio o trometamol.

Los coadyuvantes potenciadores de la viscosidad son por ejemplo
25 polímeros como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxopropilcelulosa, metilcelulosa,

hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, carbómero, poli(vinilpirrolidona), poli(alcohol vinílico) o goma xantana. También pueden utilizarse azúcares o alcoholes de azúcar como sorbitol según la presente invención. La concentración de coadyuvantes potenciadores de la viscosidad en los
5 preparados según la invención puede seleccionarse dependiendo de la sustancia utilizada y de la viscosidad deseada del preparado según la invención.

Además, las composiciones según la invención pueden contener uno o
10 más agentes conservantes, como por ejemplo cloruro de benzalconio, ácido sórbico o sus sales o ácido benzoico o sus sales, parabenos como metilparabeno o propilparabeno, clorobutanol o tiomersal. La concentración del agente conservante en el preparado según la invención puede seleccionarse según la sustancia utilizada y el uso deseado. Típicamente, se proporciona el
15 agente conservante, si se utiliza, a los preparados según la invención a una concentración de hasta 2% (m/v).

Según la presente invención, las composiciones según la invención pueden contener también uno o más tensioactivos y/o solubilizantes para
20 aumentar eventualmente la solubilidad del Inhibidor de PDE de GMPc utilizado. Por ejemplo, pueden utilizarse según la presente invención polisorbatos, polietilenglicol, derivados de polioxietileno de hemiésteres de ácido graso de anhídridos de sorbitol como por ejemplo Tween 80, polioxil-40-estearato, polioxietilen-50-estearato, sales biliares, octoxinol, aceite de ricino
25 polioxietilado, polioxiestearato, poloxámero, fosfolípido, ácido benzoico,

cafeína, vainillina, urea, nicotinamida, ciclodextrina o ciclodextrinéter. Pueden utilizarse según la invención aditivos no iónicos, aniónicos o catiónicos de la categoría anterior. La concentración de tensioactivos y/o estabilizantes en los preparados según la invención puede seleccionarse dependiendo de la sustancia utilizada y del uso deseado. Típicamente, se proporciona un tensioactivo y/o solubilizante, si se utiliza, a los preparados según la invención a una concentración de 0,001% (m/v) a aproximadamente 5% (m/v).

Según la presente invención, las composiciones según la invención pueden contener uno o más agentes de isotonicidad. Según la presente invención, pueden utilizarse a ese respecto por ejemplo cloruro de sodio, cloruro de calcio, glicerina, manitol o glucosa. La concentración del agente de isotonicidad en los preparados según la invención puede seleccionarse dependiendo de la sustancia utilizada y del uso deseado. Típicamente, se proporciona un agente de isotonicidad, si se utiliza, a los preparados según la invención a una concentración de 0,001% (m/v) a aproximadamente 5% (m/v),

Según la presente invención, las composiciones según la invención pueden contener también uno o más antioxidantes. Según la presente invención, pueden utilizarse a ese respecto por ejemplo metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio, ácido ascórbico y sus sales, butilhidroxitolueno, butilhidroxianisol, quelantes metálicos como ácido etilendiaminotetraacético, butilhidroxianisol, galato de propilo, palmitato de ascorbilo o tocoferol. La concentración de antioxidantes en los preparados según la invención puede seleccionarse dependiendo de la sustancia utilizada y del uso deseado.

Típicamente, se proporciona un antioxidante, si se utiliza, a preparados según la invención a una concentración de 0,001% (m/v) a aproximadamente 5% (m/v).

5 Según la presente invención, las composiciones según la invención pueden contener también uno o varios saborizantes. Según la presente invención, pueden utilizarse a ese respecto por ejemplo sacarina de sodio, aspartamo, acesulfamo de potasio o mentol. La concentración de saborizante en los preparados según la invención puede seleccionarse según la sustancia
10 utilizada y el uso deseado. Típicamente, se proporciona un saborizante, si se utiliza, a los preparados según la invención a una concentración de 0,001% (m/v) a aproximadamente 5% (m/v).

En caso de administrar las composiciones según la invención en forma
15 de envases de gas a presión, estos envases de gas a presión contienen además gases de propulsión como por ejemplo propano, butano, nitrógeno u óxido nítrico.

Según la presente invención, las composiciones según la invención en
20 forma de polvo contienen además vehículos como por ejemplo glucosa, sacarosa, manitol, celulosa cristalina o lactosa.

Según la presente invención, las composiciones según la invención en
forma de polvo contienen además sustancias para alargar el tiempo de
25 contacto con la mucosa nasal como por ejemplo polímeros como carbómero,

quitosano o éter de celulosa. La concentración de estos coadyuvantes en los preparados según la invención puede seleccionarse dependiendo de la sustancia utilizada y del uso deseado. Típicamente, se proporciona uno de dichos coadyuvantes, si se utiliza, a los preparados según la invención a una
5 concentración de 0,001% (m/v) a aproximadamente 5% (m/v).

Según la presente invención, las composiciones según la invención pueden contener además agentes humectantes para inhibir o reducir la sequedad de la membrana mucosa y por tanto evitar su irritación. Por ejemplo,
10 pueden utilizarse a ese respecto según la presente invención sorbitol, proplenglicol o glicerina. La concentración de humectante en los preparados según la invención puede seleccionarse dependiendo de la sustancia utilizada y del uso deseado. Típicamente, se proporciona un humectante, si se utiliza, a los preparados según la invención a una concentración de 0,001% (m/v) a
15 aproximadamente 5% (m/v).

La presente invención se representa con más detalle a continuación mediante ejemplos preferidos no limitantes. A menos que se indique otra cosa, todos los datos de cantidades son porcentajes en peso.

20

Ejemplos

Las formulaciones solubles pueden prepararse de modo sencillo disolviendo los componentes en el disolvente deseado, filtrando a continuación la solución, rellenando en condiciones asépticas el recipiente previsto y
25 eventualmente esterilizándolo térmicamente.

El inhibidor de PDE de GMPc puede utilizarse a este respecto en forma de su sal seleccionada para formulación. Como alternativa, la base libre puede añadirse junto con un ácido correspondiente a la solución anterior, de modo que se forma en primer lugar la sal correspondiente en la solución. El posterior procesamiento se realiza de forma análoga al modo de proceder descrito anteriormente. Por ejemplo, el inhibidor de PDE de GMPc vardenafilo puede añadirse también en forma de su clorhidrato trihidratado o en forma de base libre junto con ácido clorhídrico a la solución anterior.

10

Para la administración de dosis mayores y para evitar problemas de estabilidad, puede ser ventajoso formular las composiciones según la invención en forma de polvo. En este caso, es deseable una distribución del tamaño de partículas de la formulación en polvo en el intervalo de 1 a 100 μm , preferiblemente de 5 a 40 μm , puesto que partículas menores pueden internarse través de la nariz hasta los pulmones, mientras que partículas mayores se absorben parcialmente de forma insuficiente.

Los correspondientes recipientes para las formulaciones acabadas son los recipientes de una o varias dosis conocidos por el experto en la técnica y utilizados convencionalmente.

Por agua purificada se entiende agua purificada en el sentido de la farmacopea europea (Ph. Eur.), que es conocida por el experto. Se trata a este respecto de agua desmineralizada de calidad normalizada.

25

Ejemplo 1

Se preparó una solución a partir de los siguientes componentes:

5	Clorhidrato de vardenafilo trihidratado	1,778 g
	HCl de benoxinato	0,500 g
	Ácido láctico al 20%	0,805 g
	Glicerina anhidra	2,100 g
	Agua purificada	<u>95,657 g</u>
10		100,840 g= 100 ml

La solución se esterilizó a continuación por filtración y se rellenaron aplicaciones nasales de dosis única. 67 µl de esta solución contenían 1 mg del inhibidor de PDE de GMPc utilizado.

15

Ejemplo comparativo 1

Se preparó una solución análogamente al ejemplo 1, en la que sin embargo el HCl de benoxinato se sustituyó por agua purificada.

20 **Ejemplo 2**

Se preparó una solución a partir de los siguientes componentes:

	Vardenafilo	2,000 g
	Lidocaína	1,000 g
25	Ácido metanosulfónico	0,902-1,000 g (a pH 3,7)

63

-27-

Glicerina anhidra	2,000 g
Agua purificada	<u>95,168-95,070 g</u>
	101,07 g

- 5 Se rellenaron con 100 µl de esta solución junto con exceso de un 20% el recipiente de producto de un aplicador de pulverización nasal de dosis única y se esterilizó térmicamente a una temperatura de más de 121°C durante 15 minutos. El recipiente de producto se montó a continuación en un aplicador de pulverización nasal de dosis única. Después del accionamiento del aplicador,
- 10 se proporcionaron respectivamente 100 µl de solución (que corresponden a 2 mg del Inhibidor de PDE de GMPc utilizado) en forma de aerosol.

Ejemplo 3

Se preparó una solución a partir de los siguientes componentes:

15

Vardenafilo	2,000 g
Lidocalina	1,00 g
Ácido metanosulfónico ¹⁾	0,902-1,000 g
Glicerina anhidra	1,20 g
20 Higromelosa	2,00 g
Agua purificada	<u>94,418 g - 94,320 g</u>
	101,52 g

¹⁾ a pH 3,7

- 25 Los componentes se disuelven en agua, se filtran, se rellenan con 120 µl

65
64

respectivamente tubos de plástico y se esterilizan térmicamente. Se pueden tomar 100 µl por tubo correspondientes a una dosis única de 2 mg del inhibidor de PDE de GMPc, y se administran por vía nasal.

5 **Ejemplo comparativo 2**

Se preparó una solución análogamente al ejemplo 3, pero omitiendo la lidocaína y la cantidad de ácido metanosulfónico necesaria para la formación de sal con lidocaína:

10	Vardenafilo	2,00 g
	Ácido metanosulfónico ¹⁾	0,492-0,590 g
	Glicerina anhidra	2,00 g
	Higromelosa	2,00 g
	Agua purificada	<u>94,988-94,89 g</u>
15		101,48 g
	¹⁾ a pH 3,7	

Ejemplo 4

Se preparó una solución a partir de los siguientes componentes:

20	Vardenafilo	1,00 g
	Lidocaína	2,00 g
	Ácido metanosulfónico ¹⁾	1,0661-1,1152 g
	Glicerina anhidra	1,00 g
25	Agua purificada	hasta 100 ml

66
65

¹⁾ a pH 3,7

Se rellenaron aplicadores de pulverización nasal de dosis única con 100 µl de esta solución junto con un exceso de un 25%, se cerraron y se esterilizaron
5 térmicamente a una temperatura de 121°C durante 15 minutos. Después del accionamiento del aplicador, se proporcionaron respectivamente 100 µl de solución (correspondientes a 1 mg de vardenafilo) en forma de aerosol.

Ejemplo 5

10 Se preparó una solución a partir de los siguientes componentes:

Vardenafilo	2,00 g
Polidocanol	0,10 g
Glicerina anhidra	2,00 g
15 Ácido metanosulfónico	0,492 g-0,590 g
Agua purificada	<u>96.428-96.33 g</u>
	101,02 g

La solución se filtró a través de un filtro de 0,2 µm y junto con un exceso
20 de un 30% se rellenaron hasta 50 µl aplicadores de pulverización nasal de dosis única, se cerraron y se esterilizaron térmicamente a una temperatura de 121°C durante 15 minutos. Después del accionamiento del aplicador, se proporcionaron respectivamente 50 µl de solución (correspondientes a 1 mg de vardenafilo) en forma de aerosol.

67
66

Ensayos biológicos

Ensayo 1: Farmacocinética comparativa en perro

Se administraron intranasalmente 200 µl cada vez de soluciones del
ejemplo 1 y el ejemplo comparativo 1 (correspondientes a 3 mg del inhibidor de
PDE de GMPc utilizado) a perros hembra. Los resultados farmacocinéticos de
estos análisis se dan en la tabla 1 siguiente:

Tabla 1

10

	Formulación del ejemplo 1	Formulación del ejemplo comparativo 1
AUC _{norm} [kg·h/l]	0,381	0,440
C _{máx, norm} [kg/l]	0,204	0,263
t _{máx} [h]	0,191	0,132

A este respecto significan:

15

AUC: superficie bajo la curva de concentración de plasma-tiempo desde
el punto temporal t= 0 hasta t= infinito

AUC_{norm}: AUC dividido entre la dosis administrada (mg por kg de
peso corporal)

20

C_{máx, norm}: concentración máxima de principio activo en el plasma
dividida entre la dosis administrada (mg por kg de peso
corporal)

t_{max} : tiempo hasta alcanzar la concentración máxima de principio activo

Los resultados de la tabla 1 muestran que la adición según la invención de un anestésico local no conduce a desventajas en la farmacocinética del preparado. No se originan picos de concentración plasmática excesivos que pudieran conducir a efectos secundarios intensificados. Además, no se produce tampoco una incorporación indeseablemente rápida de principio activo por la adición según la invención de un anestésico local.

10 **Ensayo 2: Ensayo comparativo de tolerancia en individuos de prueba sanos**

19 Individuos de prueba sanos recibieron en un procedimiento de doble ciego en dos días de estudio distintos 100 µl respectivamente de solución del ejemplo 3 y 100 µl de solución del ejemplo comparativo 2. Mediante una curva de ensayo se determinó la tolerancia local de ambas soluciones y se obtuvieron los resultados de la tabla 2.

Tabla 2
Tolerancia nasal de soluciones de vardenafilo (10 min tras administración)

20

	Ejemplo 3	Ejemplo comparativo 2
Picazón en la nariz		
Ninguna	14	8
Baja	5	6
Media		4

68
68

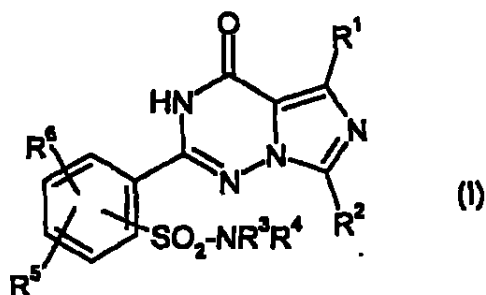
Fuerte		1
Lagrimeo ocular		
Ninguno	13	2
Bajo	5	9
Medio	1	5
Fuerte		3
Resistencia respiratoria nasal		
Sin disminución	9	5
Disminución leve	8	9
Disminución fuerte	2	5
Quemazón en la nariz		
Ninguna	14	8
Poca	5	6
Media		4
Fuerte		1

(número respectivo de individuos de prueba)

Habiéndose descrito la invención como antecede, se declara como propiedad lo contenido en las siguientes

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición que comprende al menos un inhibidor de PDE de GMPc y al menos un anestésico local, con la condición de que el anestésico total no se trate de alcohol bencílico, tratándose en el inhibidor de PDE de GMPc de un compuesto de fórmula (I)



10 en la que

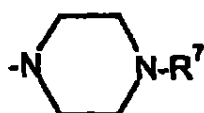
R¹ representa hidrógeno o alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 4 átomos de carbono,

15 R² representa alquilo de cadena lineal de hasta 4 átomos de carbono,

20 R³ y R⁴ son iguales o diferentes y representan cadenas alquilo lineales o ramificadas de hasta 5 átomos de carbono que están eventualmente sustituidas hasta dos veces de forma igual o distinta con hidroxil o metoxi,

o

5 R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno forman un anillo de piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo o un resto de fórmula



en la que

10 R^7 significa hidrógeno, formilo, acilo o alcóxicarbonilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono respectivamente, o alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono, que está eventualmente sustituido una a dos veces, de forma igual o distinta, con hidroxilo, carboxilo, alcoxilo o alcóxicarbonilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono respectivamente, o significa cicloalquilo C_3-C_6 ,
15

20 y los heterociclos citados formados entre R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno están sustituidos eventualmente una a dos veces de forma igual o distinta, eventualmente también geminal, con hidroxilo, formilo, carboxilo, acilo o alcóxicarbonilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono respectivamente,

5 y/o los heterociclos citados formados entre R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno están sustituidos eventualmente con alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono, que eventualmente está sustituido una a dos veces de forma igual o distinta con hidroxilo o carboxilo,

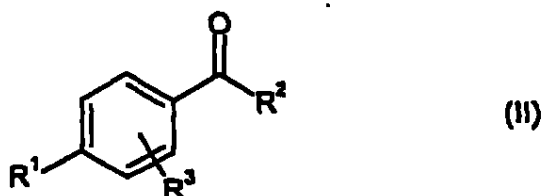
10 y/o los heterociclos citados formados entre R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno están sustituidos eventualmente con piperidinilo o pirrolidinilo unido por N,

15 R⁵ y R⁶ son iguales o diferentes y representan hidrógeno, alquilo de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono, hidroxilo o alcoxi de cadena lineal o ramificada de hasta 6 átomos de carbono,

así como sales, isómeros y/o hidratos del mismo.

20 2. Composición según la reivindicación 1, que comprende como inhibidor de PDE de GMPc 2-{2-etoxi-5-[(4-etilpiperazin-1-il)sulfonil]fenil}-5-metil-7-propilimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-4(3H)-ona o una sal, isómero y/o hidrato de la misma.

25 3. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 2, en la que el anestésico local se selecciona de compuestos de fórmula (II)



en la que

R¹ representa H, NH₂, NH(alquilo C₁₋₆), O-alquilo C₁₋₆ o CH₂OPh;

5

R² representa O-alquilo C₁₋₆ que puede presentar eventualmente un resto del grupo compuesto por NH(alquilo C₁₋₆), N(alquilo C₁₋₆)₂ o un heterociclo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno y está unido por éste, así como porta eventualmente uno o dos heteroátomos adicionales del grupo compuesto por N, O, S, así como eventualmente uno a tres restos alquilo C₁₋₆, o

10

representa (CH₂)₁₋₆-Het, en el que Het representa un heterociclo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno y está unido por éste, así como porta eventualmente uno o dos heteroátomos adicionales del grupo compuesto por N, O, S, así como eventualmente uno a tres restos alquilo C₁₋₆ adicionales;

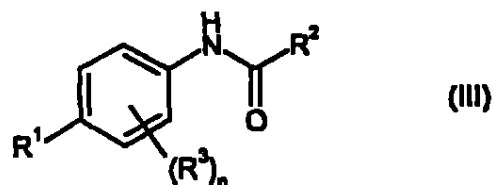
15

R³ representa H, halógeno o O-alquilo C₁₋₆;

20

o compuestos de fórmula (III)

-37-



en la que

R^1 representa H o OH;

5

R^2 representa alquilo C_{1-6} -N(alquilo C_{1-6}), pudiendo portar la cadena alquilo puente eventualmente uno o varios restos alquilo C_{1-6} , o representa un heterociclo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un átomo de nitrógeno, así como porta eventualmente uno o dos heteroátomos adicionales del grupo compuesto por N, O, S, así como eventualmente uno a tres restos alquilo C_{1-6} adicionales,

10

R^3 representa alquilo C_{1-6} , halógeno o COOalquilo C_{1-6} ;

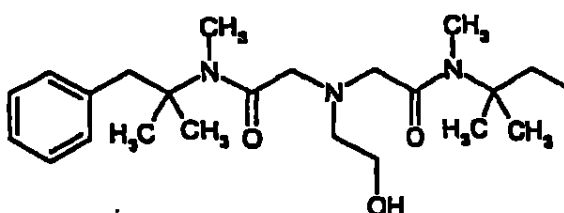
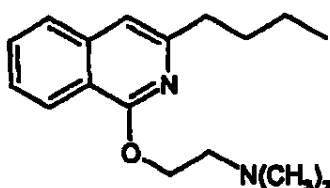
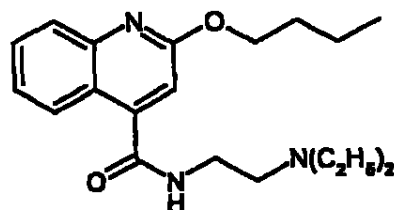
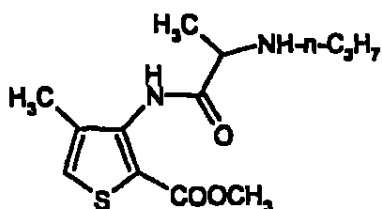
15

n representa 1 ó 2;

o un compuesto del grupo compuesto por

75
74

-38-



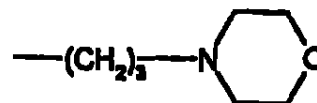
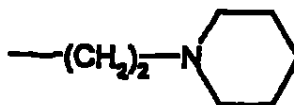
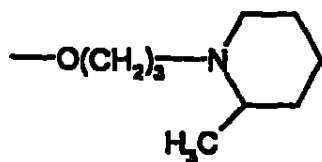
así como polidocanol y benoxinato, así como sales y/o hidratos fisiológicamente aceptables de los mismos.

- 5 4. Composición según la reivindicación 3, en la que el anestésico local se selecciona de compuestos de fórmula (II),

en la que

10 R^1 representa H, NH_2 , $NH-n-C_4H_9$, $O-n-C_3H_7$, $O-n-C_4H_9$ o CH_2OPh ;

R^2 representa OC_2H_5 , $O-n-C_4H_9$, $O-(CH_2)_2N(C_2H_5)_2$, $O(CH_2)_2N(CH_3)_2$ o un resto del grupo compuesto por



28
75

-39-

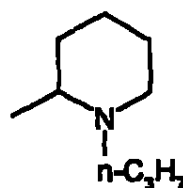
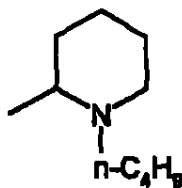
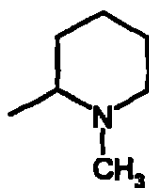
R^3 representa H, Cl, O-n-C₃H₇ o O-n-C₄H₉;

o compuestos de fórmula (III)

5 en la que

R^1 representa H o OH;

10 R^2 representa CH₂N(C₂H₅)₂, CHCH₃NH-nC₃H₇, CH₂NH-n-C₄H₉ o un resto del grupo compuesto por



R^3 representa CH₃, Cl o COOCH₃;

n representa 1 ó 2;

15

así como benoxinato y sales y/o hidratos fisiológicamente aceptables de los mismos.

20 5. Composición según la reivindicación 3, en la que el anestésico local se selecciona de benzocaína, butambén, piperocaína, clorhidrato de piperocaína, procaína, clorhidrato de procaína, cloroprocaína, clorhidrato de cloroprocaína, oxibuprocaína, clorhidrato de oxibuprocaína,

proximetacaína, clorhidrato de proximetacaína, tetracaína, clorhidrato de tetracaína, nirvanina, lidocaína, clorhidrato de lidocaína, prilocaína, clorhidrato de prilocaína, mepivacaína, clorhidrato de mepivacaína, bupivacaína, clorhidrato de bupivacaína, ropivacaína, clorhidrato de ropivacaína, etidocaína, clorhidrato de etidocaína, butanilicaína, clorhidrato de butanilicaína, articaína, clorhidrato de articaína, cincocaína, clorhidrato de cincocaína, oxetacaína, clorhidrato de oxetacaína, propipocaína, clorhidrato de propipocaína, diclonina, clorhidrato de diclonina, pramocaína, clorhidrato de pramocaína, fomocaína, clorhidrato de fomocaína, quinisocaína, clorhidrato de quinisocaína, benoxinato y polidocanol.

6. Composición según la reivindicación 3, en la que el anestésico local se selecciona del grupo compuesto por benzocaína, lidocaína, tetracaína, benóxinato, polidocanol o sus sales farmacéuticamente aceptables

7. Composición según la reivindicación 3, en la que el anestésico local es clorhidrato de lidocaína o metanosulfonato de lidocaína.

8. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el anestésico local está contenido a una concentración menor de 4% (m/v).

9. Composición según la reivindicación 8, en la que el anestésico local está contenido a una concentración menor de 3% (m/v).

28
77

-41-

10. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 9, en la que el inhibidor de PDE de GMPc está contenido en una cantidad de 0,5 g/kg hasta 200 g/kg.
- 5 11. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende además disolvente así como uno o más coadyuvantes del grupo compuesto por tampones o sustancias para el ajuste del pH, sustancias potenciadoras de la viscosidad, agentes conservantes, tensioactivos, solubilizantes, agentes de isotonicidad, antioxidantes, saborizantes, 10 sustancias para alargar el tiempo de contacto y humectantes.
12. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende además uno o más coadyuvantes del grupo compuesto por tampones o sustancias para el ajuste del pH, sustancias potenciadoras de la 15 viscosidad, agentes conservantes, tensioactivos, solubilizantes, agentes de isotonicidad, antioxidantes, saborizantes, vehículos, sustancias para alargar el tiempo de contacto y humectantes.
13. Composición según una de las reivindicaciones 1 a 12 para el 20 tratamiento de enfermedades.
14. Composición farmacéutica para administración nasal que contiene una composición según una de las reivindicaciones 1 a 13.
- 25 15. Uso de una composición según una de las reivindicaciones 1 a 14 para

79
78

DECIMEN

-42-

la preparación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción
eréctil masculina.

16. Uso según la reivindicación 15, en el que el tratamiento se realiza
5 mediante administración nasal.

17. Aplicador de pulverización nasal que contiene una composición según
una de las reivindicaciones 1 a 14.

10 18. Aplicador de pulverización nasal según la reivindicación 17, en el que se
trata de un aplicador de pulverización nasal de dosis única.

19. Insuflador de polvo que contiene una composición según una de las
reivindicaciones 1 a 14.

15

20. Insuflador de polvo según la reivindicación 19, en el que se trata de un
insuflador de polvo de dosis única.

88
79

SUPERINTENDENCIA Y DIRECCION
Radicacon : 60996/25 00000000 Folios: 20
Fecha (REC): 2003-10-10 16:27:02
Trmite : 011 PCI-PRIENI 6/9 PASA NULI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NEG-VOS CO-ACCIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 03 - 70,883
FECHA : SEPTIEMBRE 29 DE 2003

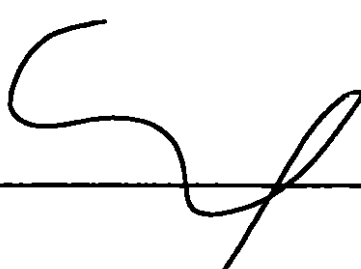
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
CAVELIER ABOGADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	15534367	29/09/2003	59,420,400.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	400,000.00
	TOTAL :	\$ 400,000.00

SOM: CUATROCIENTOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Colo 00698-841-021-0

81
80

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 6.896/26 00000000 Folios: 01
Fecha (GUB): 2003-10-10 10:27:02
Trámite : 001 PCI-PRIMI J/S FASE NUCI 411 PRESEMI
Dependencia: 2626 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION	()	()
MODELO DE UTILIDAD	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable:

Fecha:

Ex tract Pub.
Feb 03 82-83 84 7 85-



86
81

2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
Emilio Ferrero
Apoderado
Bayer Aktiengesellschaft.

Oficio N° 00490

ASUNTO:	Radicación N°	03-80728
	Solicitud Internacional	PCT/EP2002/03663
	Fecha inicio fase nacional	12/11/2003
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

- ☐ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

DORIS ELENA POLO CORDOBA
Jefe (E) de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 16 ENE 2004.