

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية و التجارية  
-----

## (12) BREVET D'INVENTION

- (11) N° de publication : **MA 29169 B1**
- (43) Date de publication : **02.01.2008**
- (51) Cl. internationale :  
**A61K 31/519; A61K 31/53;  
A61K 47/12; A61K 47/20;  
A61K 47/34; A61P 9/12;  
A61P 1/18; A61P 13/12;  
A61P 27/06; A61P 27/16;  
A61P 43/00; A61P 1/06**

- 
- (21) N° Dépôt :  
**30102**
- (22) Date de Dépôt :  
**26.07.2007**
- (30) Données de Priorité :  
**15.01.2005 DE 10 2005 001 989.7**
- (86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/EP2006/000045 05.01.2006**
- (71) Demandeur(s) :  
**BAYER SCHERING PHARMA AG, 13353 BERLIN (DE)**
- (72) Inventeur(s) :  
**SERNO, Peter ; HANING, Helmut ; REETZ, Frank**
- (74) Mandataire :  
**SABA & CO**

- 
- (54) Titre : **FORMULATIONS INTRAVEINEUSES D'INHIBITEURS DE LA PDE-5**
- (57) Abrégé : L'INVENTION CONCERNE UN NOUVELLE FORME PHARMACEUTIQUE D'INHIBITEURS DE PDE POUR ADMINISTRATION INTRAVEINEUSE ET SON UTILISATION DANS LE TRAITEMENT DE MALADIES.

Formulations intraveineuses d'inhibiteurs de la PDE-5

Abrégé

5 L'invention se rapporte à une nouvelle forme pharmaceutique d'inhibiteurs de la PDE 5 pour l'administration intraveineuse et à son utilisation pour le traitement de troubles.

**Nombre de lignes : 412**

15/30/102

29169

JAN 2008

Formulations intraveineuses d'inhibiteurs de la PDE-5

L'invention se rapporte à de nouvelles applications de formes d'administration intraveineuse d'inhibiteurs de la PDE et à de nouvelles formulations pharmaceutiques de ces derniers.

- 5 Les inhibiteurs de la PDE, notamment les inhibiteurs de la PDE-5, sont connus à titre d'ingrédients pharmaceutiques actifs efficaces et sont utilisés pour le traitement de maladies. Ainsi, par exemple, le vardénafil, un composé du nom systématique {2-éthoxy-5-[4-éthyl-1-pipérazinyl)sulfonyl]phényl}-5-méthyl-7-propylimidazol[5,1-f]triazine-4(3H)one et ses sels physiologiquement acceptables sont décrits par exemple dans le WO 10 99/24433. D'autres inhibiteurs de la PDE-5 sont :

sildénafil, tadalafil,

- 15 DA8159 : énantiomères du 5-[2-propyloxy-5-(1-méthyl-2-pyrrolidinyl-éthylamidosulfonyl)phényl]-1-méthyl-3-propyl-1,6-dihydro-7H-pyrazolo (4,3-d)pyrimidine-7-one comme décrit dans le WO 2001098304,

TA 1790 : avanafil, (S)-2-(2-hydroxyméthyl-1-pyrrolidinyl)-4-(3-chloro-4-méthoxy-benzylamino)-5-[(2-pyrimidinylméthyl)carbamoyle]pyrimidine

EMD-221829 : sel d'éthanolamine de l'acide 4-{4-[(3-chloro-4-méthoxy benzyl)amino][1]benzothiéno[2,3-d]-pyrimidine-2-yl}cyclohexanecarboxyle

- 20 QAD-171A comme décrit dans le WO 00177110,

PT131 et

ABT724 : 2-[(4-pyridine-2-ylpipérazine-1-yl)méthyl]-1H-benzimidazole.

- Le vardénafil, à l'instar du sildénafil et du tadalafil, par l'inhibition de la PDE-5 mène à une inhibition de la dégradation intracellulaire de la GMPc. 25 Par conséquent, aucune activation n'occasionne des niveaux élevés de GMPc intracellulaire. Le mécanisme a été décrit jusqu'à nos jours pour le traitement du dysfonctionnement érectile et pour le traitement et la prophylaxie d'autres troubles tels l'hypertension artérielle, l'hypertension neuronale, l'angine stable et instable, les troubles vasculaires périphériques et les troubles 30 cardiovasculaires, des arythmies, pour le traitement des troubles thromboemboliques et des ischémies comme l'infarctus du myocarde, l'accident cérébrovasculaire, les accidents ischémiques transitoires, l'angine de poitrine, la diminution du débit sanguin périphérique, pour la prévention des resténoses suite à une thérapie thrombolytique, une angioplastie 35 transluminale percutanée (PTA), une angioplastie coronarienne transluminale percutanée (PTCA) et un pontage.

Outre ces utilisations connues, il s'est avéré maintenant que les inhibiteurs de

L

la PDE 5 peuvent être utilisés pour le traitement de nombreux autres troubles pour lesquels la possibilité d'une thérapie au moyen d'inhibiteurs de la PDE 5 n'a pas été envisagée jusqu'à nos jours, notamment lorsque le composé particulier (ou les composés) est délivré ou sont délivrés par voie intraveineuse.

L'expression différentielle des phosphodiésterases dans différentes cellules, tissus et organes, ainsi que la localisation sous-cellulaire différentielle de ces enzymes permettent aux divers procédés réglés par la GMPc, spécialement lorsque les inhibiteurs de la PDE sont délivrés intraveineusement, d'être sélectivement réglés. Par conséquent, les préparations de l'invention conviennent pour la prophylaxie et/ou le traitement de troubles où une augmentation de la concentration de la GMPc est bénéfique, c.-à-d. les troubles liés aux processus réglés par la GMPc (habituellement désignés simplement par maladies liées à la GMPc). En outre, les inhibiteurs de la PDE 5 renforcent l'effet de substances telles, par exemple, l'EDRF (facteurs de relaxation dépendants de l'endothélium), l'ANP (peptide natriurétique auriculaire), des nitrovasodilatateurs et toutes les substances qui augmentent la concentration de la GMPc d'une manière différente de celle des inhibiteurs de la phosphodiésterase.

Spécifiquement, les inhibiteurs de la PDE 5 par leur administration sous forme de formulations pour perfusion de l'invention permettent maintenant de traiter également les troubles cardiovasculaires. Les exemples comprennent l'hypertension artérielle, la défaillance cardiaque, l'hypertension artérielle pulmonaire, la tolérance due au nitrate, l'hypertension neuronale, l'angine stable et instable, les troubles vasculaires périphériques et les troubles cardiovasculaires, la réalisation ou l'amélioration d'un effet préconditionnant, l'ischémie cardiaque, l'infarctus aigu du myocarde, les lésions de reperfusion, spécifiquement suite à un infarctus du myocarde, les arythmies, les troubles thromboemboliques et les ischémies comme l'infarctus du myocarde, la maladie coronarienne, l'accident cérébrovasculaire, les accidents transitoires et ischémiques, l'angine de poitrine, la diminution du flux sanguin périphérique, le syndrome de Raynaud et la claudication intermittente. Ces inhibiteurs conviennent également pour prévenir les resténoses suite à une thérapie thrombolytique, une angioplastie transluminale percutanée (PTA), des angioplasties coronariennes transluminales percutanées (PTCA) et un pontage.

Les formulations pour perfusion de l'invention contenant les inhibiteurs de la PDE 5 peuvent également être utilisées pour le traitement de troubles du système uro-génital comme l'hypertrophie de la prostate, l'incontinence, les troubles de la vessie, le dysfonctionnement érectile, le priapisme, la maladie de Peyronie, l'accouchement prématuré, l'éjaculation précoce, la stérilité

masculine, la motilité inadéquate des spermatozoïdes, la dysménorrhée, le syndrome des ovaires polykystiques, l'incontinence (par exemple, l'incontinence impériale), l'insuffisance rénale aiguë et chronique, le syndrome rénal, la maladie glomérulaire, la néphrite, les troubles tubulointestinaux, la glomérulopathie, la stérilité féminine, le dysfonctionnement sexuel féminin et le trouble de l'excitation sexuelle chez la femme. Leur emploi en médecine reproductive est également possible, par exemple pour favoriser la croissance et améliorer la survie des ovocytes, des zygotes, des embryons ou des fœtus, pour augmenter le poids des bébés prématurés, pour augmenter la production de lait chez les mammifères, spécifiquement chez les humains, pour l'accouchement prématuré et la prééclampsie.

Il convient également de les utiliser dans le traitement et/ou la prophylaxie des déficiences de la perception, de la concentration, de l'apprentissage et/ou de la mémoire, en particulier si la déficience est une conséquence de la démence. Les formulations utilisées conformément à l'invention conviennent particulièrement pour améliorer la perception, la concentration, l'apprentissage ou la mémoire suite à des déficits cognitifs comme ceux survenant en particulier dans des situations/maladies/syndromes comme le déficit cognitif léger, les déficiences de l'apprentissage et de la mémoire liés à l'âge, la perte de mémoire liée à l'âge, la démence vasculaire, le traumatisme craniocérébral, l'accident cérébrovasculaire, la démence survenant après des accidents cérébrovasculaires ("démence post-accident vasculaire cérébral") et le traumatisme craniocérébral post-traumatique. Leur emploi est également possible pour les déficiences de la concentration chez les enfants qui souffrent de problèmes d'apprentissage et de mémoire, la maladie d'Alzheimer, la démence vasculaire, la démence à corps de Lewy, la démence avec une dégénérescence des lobes frontaux y compris le syndrome de Pick, la maladie de Parkinson, la paralysie supra-nucléaire progressive, la démence avec une dégénérescence corticobasale, la sclérose amyototique latérale (ALS), la chorée de Huntington, la sclérose en plaques, la dégénérescence thalamique, la démence de type Creutzfeld-Jacob, la démence liée au VIH, la schizophrénie avec démence ou la psychose de Korsakoff, le traitement de la dépression, de l'amnésie, des troubles de la conscience, de l'autisme, des déficits du langage, du syndrome de Lennox et de l'épilepsie.

L'utilisation des formulations intraveineuses de l'invention contenant les inhibiteurs de la PDE 5 est en plus possible pour le traitement ou la prophylaxie des troubles oculaires comme le glaucome, spécialement le glaucome aigu, l'occlusion de l'artère centrale de la rétine ou l'occlusion de l'artère ciliaire postérieure, l'occlusion de la veine centrale de la rétine, la neuropathie optique comme la neuropathie optique ischémique antérieure et la

neuropathie optique glaucomateuse et la dégénérescence maculaire.

Il convient également de les utiliser pour le diabète, la résistance à l'insuline, l'hyperglycémie, la gastroparésie diabétique, la néphropathie diabétique, la neuropathie diabétique, la rétinopathie diabétique, la gangrène diabétique, la glomérulosclérose diabétique, la dermatopathie diabétique, l'arthropathie diabétique, la dermatopathie diabétique et la cataracte diabétique.

Les formulations intraveineuses de l'invention contenant les inhibiteurs de la PDE 5 conviennent également pour le traitement des troubles suivants : les troubles du péristaltisme abdominal et œsophagien, les troubles hépatiques comme, par exemple, la cirrhose du foie, l'hypertension portale, la pancréatite, l'affection abdominale inflammatoire (comme, par exemple, la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse), les troubles de la motilité gastrique, pour soutenir et favoriser également la régénération hépatique après une résection chirurgicale du foie ou du cancer du foie et pour inhiber la contraction des muscles œsophagiens (par exemple, l'œsophage casse-noisettes ou les spasmes œsophagiens).

En plus, les formulations de l'invention peuvent être utilisées pour la prophylaxie et/ou le traitement des troubles suivants : l'ostéoporose, le psoriasis, le cancer, la fibrose kystique, l'alopecie, la douleur, le tintement, la perte soudaine de l'audition, la COPD, l'asthme, la bronchite et la rhinite allergique, les troubles fibreux, l'artériosclérose, la leucémie (par exemple, la leucémie lymphoïde chronique), l'adhésion et l'agrégation plaquettaire associées à l'ischémie rénale, l'achalasie, LES hypertensif, le lupus, la sclérodermie, la chute de cheveux ou la perte de cheveux, la sclérose en plaques et la polyarthrite rhumatoïde, l'allergie, l'ostéoporose, les maladies auto-immunes, la cachexie, l'hyperlipidémie et la dyslipidémie ainsi que la migraine.

Les formulations d'inhibiteurs de la PDE 5 pouvant être administrées par voie intraveineuse, en particulier le vardénafil, représentent un autre aspect de l'invention.

Des solutions de vardénafil et de ses sels physiologiquement acceptables sont décrites dans le WO 99/24433. Pour leur préparation, il est prévu que le composé thérapeutiquement actif soit présent en une concentration de 0.5 à 90% en poids du mélange complet. Toutefois, il s'est avéré que la faible solubilité du vardénafil dans l'eau et son instabilité dans de nombreux solvants organiques constituent des obstacles pour l'obtention d'une formulation conventionnelle de vardénafil qui donnent des préparations pouvant être administrées par voie intraveineuse. En outre, la concentration indiquée d'ingrédient actif dans la formulation permet uniquement une délivrance intraveineuse rapide de l'ingrédient actif, par exemple une

injection de bolus ou une perfusion à une très faible vitesse de perfusion.

Conformément à la présente invention, une formulation d'inhibiteurs de la PDE 5, comme le vardénafil, qui peut être utilisée par voie intraveineuse et qui est facile à manipuler et bien tolérée, peut être obtenue lorsque 0.0004 à 0.1% (m/v) d'inhibiteur de la PDE est dissous sous forme de base libre ou de sel dans un solvant aqueux. Les solutions particulièrement préférées à cet égard sont celles qui comportent un acide en plus de l'inhibiteur de la PDE. Un rapport molaire de quantités de 1:0.9 à 1:2.0 (inhibiteur de la PDE : acide) est particulièrement préféré à cet égard. Lorsque des inhibiteurs de la PDE sont utilisés sous la forme d'un sel, la quantité d'acide à ajouter est réduite en déduisant la quantité déjà utilisée pour la formation du sel. Dans le cas des acides polyprotiques, en fonction de la force acide de la phase de dissociation respective, la quantité indiquée d'acide peut, le cas échéant, être divisée par le nombre de protons libérés par une molécule d'acide.

Par comparaison aux formulations divulguées antérieurement, par exemple les formulations de vardénafil, les solutions de perfusion de l'invention ont l'avantage d'être bien tolérées après une administration parentérale, de présenter une accumulation pratiquement immédiate de concentrations plasmatiques efficaces, une contrôlabilité aisée de l'apport en médicament car la vitesse de perfusion peut être réduite en cas d'occurrence d'effets secondaires indésirables. Un avantage particulier est représenté par la biodisponibilité très élevée après l'administration des préparations de l'invention, qui est étonnamment 6 à 7 fois supérieure à celle d'un comprimé administré par voie orale.

Spécifiquement, pour préparer les solutions de l'invention, l'inhibiteur de la PDE 5 est dissous dans un solvant aqueux en forme amorphe, cristalline ou en forme contenant un solvant. Ceci est réalisé en y ajoutant un acide. Les exemples d'acides appropriés sont l'acide acétique, l'acide adipique, l'acide ascorbique, l'acide aspartique, l'acide benzènesulfonique, l'acide benzoïque, l'acide citrique, l'acide éthanesulfonique, l'acide 2-hydroxyéthanesulfonique, l'acide fumarique, l'acide glucoheptoïque, l'acide gluconique, l'acide glucuronique, l'acide glutamique, l'acide chlorhydrique, l'acide lactique, l'acide lactobionique, l'acide maléique, l'acide malique, l'acide malonique, l'acide méthanesulfonique, l'acide naphthalènesulfonique, l'acide naphthalènedisulfonique, l'acide nitrique, l'acide phosphorique, l'acide succinique, l'acide sulfurique, l'acide tartrique, l'acide toluènesulfonique, les monoesters ou les diesters de l'acide orthophosphorique comme, par exemple, le glycérol phosphate. Dans le cas des acides polyprotiques, il est également possible d'utiliser leurs sels acides comme, par exemple, le bisulfate de sodium ou le dihydrogénophosphate de sodium.

Il est également possible d'ajouter aux formulations de l'invention un agent

d'isotonicité, par exemple le chlorure de sodium, le glucose, le fructose, le mannitol, le sorbitol, le glycérol, un tampon acétate, un tampon citrate, un tampon phosphate ou un tampon lactate ou des acides aminés.

5 Le pH des préparations peut être ajusté avec l'un desdits acides ou, si le pH est déjà trop acide, avec une base telle l'hydroxyde de sodium, le trométamol, l'arginine ou la lysine. Une gamme de pH préférée pour les formulations de l'invention est de 3 à 7.

10 Afin d'améliorer la solubilité, il est également possible d'ajouter des solvants organiques pouvant être administrés par voie parentérale, comme l'éthanol, le propylèneglycol ou le polyéthylèneglycol, des surfactants ou des polymères comme la polyvinylpyrrolidone, le polysorbate, le poloxamère, Crémophor, Solutol HS 15, des phospholipides et des cyclodextrines natives ou substituées.

15 Les formulations de l'invention sont remplies dans des conteneurs connus pour l'administration parentérale, par exemple dans des fioles pour injection ou des bouteilles de perfusion en verre à bouchons, dans des flexibags ou dans d'autres conteneurs à grand ou petit volume faits en plastique, dans des seringues préremplies ou des carpules. Le remplissage dans des conteneurs en plastique est également possible au moyen du procédé « blow-fill-seal ».

20 Les préparations de l'invention sont préparées par exemple en dissolvant le vardénafile ou un sel de vardénafile avec un acide, des agents d'isotonicité et, le cas échéant, d'autres excipients dans le solvant (habituellement l'eau). Après l'ajustement du pH, la quantité totale est complétée avec de l'eau, puis on procède à une stérilisation par filtration à travers des membranes filtrantes 0.2  
25  $\mu\text{m}$  et au remplissage. Bien qu'un procédé de préparation entièrement aseptique ou qu'une lyophilisation des formulations de l'invention soit possible, en général une stérilisation de la solution remplie dans le conteneur final est préférée, par exemple à 121°C pendant 15 minutes. Si les emballages  
30 utilisés ne supportent pas cette température sans causer de dommages, une préparation aseptique est possible, avec ou sans traitement thermique ultérieur, probablement à des températures inférieures à 121°C.

Les concentrés représentent un mode de réalisation particulier de l'invention. Afin d'éviter le transport et le stockage coûteux de conteneurs à grand  
35 volume, d'abord une solution concentrée de vardénafile est préparée et distribuée. La solution de perfusion de l'invention est ensuite préparée par l'utilisateur, par exemple en ajoutant la solution de concentré à une perfusion standard ou par une dilution continue du concentré par l'intermédiaire d'une pièce en Y.

40 Les solutions de perfusion de l'invention peuvent être administrées par voie intraveineuse de diverses façons en fonction de la dose d'ingrédient actif, de





la concentration d'ingrédient actif et de la surface d'utilisation. L'administration comme injection de bolus, l'administration en forme de perfusion par gravité d'un goutte-à-goutte ou d'un pompage au moyen d'une pompe à perfusion tubulaire ou d'un guide-seringue pour perfusion sont  
 5 possibles. Les perfusions sont généralement administrées dans les veines périphériques, mais une administration dans une veine centrale ou, dans des cas spéciaux, une administration par voie artérielle est possible pour les patients en soins intensifs.

Les exemples comparatifs 1-2, expliqués en détail ci-dessous, représentent  
 10 des préparations qui ne sont pas conformes à l'invention, qui sont présentées pour illustrer le progrès réalisé par les formulations de l'invention.

**Exemple 1 (comparatif) :**

Préparation non conforme à l'invention, concentration de l'ingrédient actif 0.005 mg/ml

Vardénafil dihydraté	0.005 g
Chlorure de sodium	9.00 g
Eau pour injection	991 g

15 La solution contient des quantités considérables d'ingrédient actif non dissous et, par conséquent, ne convient pas pour une perfusion intraveineuse.

**Exemple 2 (comparatif) :**

Préparation non conforme à l'invention avec 70% de polyéthylèneglycol 400

Vardénafil dihydraté	0.50 g
Polyéthylèneglycol 400	700 g
Eau pour injection	299.5 g

20 La solution est instable. Le N-oxyde de vardénafil 6.5% se forme même lors de la préparation de la solution. Sa teneur augmente jusqu'à 11% après la stérilisation à chaud de la solution.

**Exemple 3 :**

Stabilité et démonstration biologique de la bonne tolérabilité et de la biodisponibilité exceptionnelle des formulations de l'invention

Chlorhydrate trihydraté de vardénafil	0.119 g
Chlorure de sodium	9.00 g
Solution d'acide lactique 20%	5.00 g
Solution 2M d'hydroxyde de sodium ad pH	4.00 à 10 g
Eau pour injection jusqu'à la quantité totale utilisée	1005.1 g

25 20 ml de cette solution (l'équivalent de 20 mg de base libre de vardénafil) sont administrés à chacun des 12 sujets dans un test croisé par comparaison à un comprimé contenant 11.85 mg de vardénafil HCl trihydrate (l'équivalent de 10

mg de base libre de vardénafil). A cette fin, la solution est perfusée sans interruption pendant environ 1 heure. La tolérabilité de la perfusion est bonne. Tous les effets secondaires observés à la fin de l'étude sont généralement légers, modérés et réversibles. Chez un seul sujet uniquement on a observé une réaction légère au site de l'injection. La biodisponibilité AUC déterminée à partir des concentrations plasmatiques est 35.4 µg\*h/l (moyenne géométrique) pour la formulation de perfusion de l'invention et 25.7 µg\*h/l (moyenne géométrique) pour le comprimé. Prenant en considération la dose administrée, ceci révèle une biodisponibilité pour la solution de perfusion de 689% du comprimé.

La stabilité de cette solution pendant 13 semaines à 6°C, 25°C et 40°C est également étudiée. La teneur en vardénafil est initialement 0.100 mg/ml et 0.099 mg/ml à la fin du stockage dans toutes les conditions. La quantité totale de tous les produits de dégradation est initialement indétectable (<0.02%), de même indétectable (<0.02%) après 13 semaines à 6°C, <0.1% après 13 semaines à 25°C et 0.1% après 13 semaines à 40°C. Les valeurs démontrent une excellente stabilité des formulations de l'invention.

**Exemple 4**

0.268 kg de vardénafil dihydraté, 61.5 g d'acide méthanesulfonique et 25.9 kg de mannitol sont dissous dans 174.7 kg d'eau pour injection dans des conditions aseptiques. La solution est stérilisée par filtration et remplie par portions de 1.6 g dans des flacons pour injection. La solution est lyophilisée dans les flacons pour injection, à bouchon et à col à rebord. Le produit est distribué sous cette forme. L'utilisateur reconstitue ensuite le lyophilisat et le transfère dans 100 ml de solution à 5% de glucose, qui a alors à l'utilisation la composition suivante :

Vardénafil dihydraté (équivalent à 2.00 mg de vardénafil)	2.15 mg
Acide méthanesulfonique	0.492 mg
Mannitol	200 mg
Glucose	5.00 g
Eau pour injection	96.6 g

**Exemple 5**

107.4 mg de vardénafil dihydraté, 27.7 mg d'acide tartrique et 9 g de chlorure de sodium sont dissous dans un litre d'eau pour injection. La solution est stérilisée par filtration, remplie en quantités de 2 ml dans des seringues préremplies, et stérilisée. Chaque seringue préremplie contient 0.2 mg de vardénafil.

**Exemple 6**

859 mg de vardénafil dihydraté et 452 mg d'acide citrique sont dissous dans

900 ml d'eau pour injection. Le volume est ensuite complété jusqu'à 1 litre avec de l'eau pour injection. La solution est stérilisée par filtration à travers un filtre 0.2 µm, remplie en quantités de 5.0 ml dans des flacons et stérilisée à chaud à 121°C pendant 15 minutes. La solution est ajoutée avant l'emploi à 5 500 ml d'une solution à 5% de glucose et perfusée lentement.

**Exemple 7**

5.72 mg de vardénafil dimésilate monohydrate sont ajoutés à 1000 ml de solution saline physiologique. La solution est stérilisée par filtration et introduite en quantités de 250 ml dans des bouteilles de perfusion dans des 10 conditions aseptiques. Chaque bouteille de perfusion contient 1 mg de vardénafil.

**Exemple 8**

10 g de sildénafil, 500 g d'acide chlorhydrique 0.1M et 5 kg de glucose sont dissous dans 96.1 kg d'eau pour injection, stérilisés par filtration et introduits 15 en quantités de 100 ml dans des bouteilles de perfusion dans des conditions aseptiques.

**Exemple 9**

0.005 kg de tadalafil est dissous dans 30 kg de polyéthylèneglycol 400 et 30 kg d'éthanol à 96%. Le volume est complété jusqu'à 200 litres avec de l'eau 20 pour injection. La solution est stérilisée par filtration et remplie en quantités de 100 ml dans des bouteilles de perfusion dans des conditions aseptiques.

25

30

35

**Revendications**

1. Une formulation intraveineuse contenant au moins un inhibiteur de la PDE 5 ou un sel de celui-ci.
- 5 2. La formulation intraveineuse telle revendiquée dans la revendication 1, contenant le vardénafil, le tadalafil et/ou le sildénafil et/ou leurs sels à titre d'inhibiteurs de la PDE 5.
3. La formulation intraveineuse telle revendiquée dans la revendication 1, contenant le vardénafil et/ou un sel du vardénafil à titre d'inhibiteur de la PDE 5.
- 10 4. L'utilisation de formulations intraveineuses contenant au moins un inhibiteur de la PDE 5 pour le traitement de l'hypertension portale, de l'accident cérébrovasculaire, du traumatisme craniocérébral, de l'accouchement prématuré, de l'insuffisance rénale aiguë, du glaucome aigu, de la pancréatite, de la perte soudaine de l'audition, du tintement, 15 de l'achalasia et du spasme œsophagien.
5. L'utilisation des formulations intraveineuses contenant le vardénafil, le sildénafil ou le tadalafil pour le traitement de l'hypertension portale, de l'accident cérébrovasculaire, du traumatisme craniocérébral, de l'accouchement prématuré, de l'insuffisance rénale aiguë, du glaucome 20 aigu, de la pancréatite, de la perte soudaine de l'audition, du tintement, de l'achalasia et du spasme œsophagien.
6. La formulation intraveineuse telle revendiquée dans l'une des revendications 1 à 3, contenant le vardénafil en une concentration de 0.005 à 0.1% en poids.
- 25 7. La formulation intraveineuse telle revendiquée dans l'une des revendications 1 à 4, contenant le vardénafil et un acide selon un rapport molaire de 1:0.9-2.0.
8. L'utilisation de formulations intraveineuses contenant au moins 30 l'inhibiteur de la PDE 5 pour le traitement différentiel et le réglage sélectif des divers processus réglés par la GMPc.

