

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

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
20. Januar 2011 (20.01.2011)

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2011/006596 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
A61K 9/08 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2010/004058

(22) Internationales Anmeldedatum:
5. Juli 2010 (05.07.2010)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2009 033 396.7 16. Juli 2009 (16.07.2009) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): **RATIOPHARM GMBH** [DE/DE]; Graf-Arco-Str. 3, 89079 Ulm (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): **RIMKUS, Katrin** [DE/DE]; Adelheidstrasse 25b, 80798 München (DE).
HOLFINGER, Konstantin [DE/DE]; Anemonenweg 1/6, 88326 Aulendorf (DE).

(74) Anwalt: **BÖSL, Raphael**; Isenbruck Bösl Hörschler LLP, Prinzregentenstrasse 68, 81675 München (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,

AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts (Regel 48 Absatz 2 Buchstabe g)

(54) Title: AQUEOUS SOLUTION AND GELATINIZED COMPOSITION COMPRISING A PHOSPHODIESTERASE-5 INHIBITOR AND CORRESPONDING METHODS AND USE

(54) Bezeichnung : WÄSSRIGE LÖSUNG UND GELATINIERT ZUSAMMENSETZUNG UMFASSEND EINEN PHOSPHODIESTERASE-5-INHIBITOR SOWIE DIESBEZÜGLICHE VERFAHREN UND VERWENDUNG

(57) Abstract: The invention relates to aqueous solutions and gelatinized compositions of a phosphodiesterase-5 inhibitor, preferably tadalafil, to methods for producing the same and to corresponding medicaments, and to the use of gelatin to improve the solubility of a phosphodiesterase-5 inhibitor in water.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft wässrige Lösungen und gelatinierte Zusammensetzungen eines Phosphodiesterase-5-Inhibitors, bevorzugt Tadalafil, Verfahren zu deren Herstellung und diesbezügliche Arzneimittel sowie die Verwendung von Gelatine zur Verbesserung der Löslichkeit eines Phosphodiesterase-5-Inhibitors in Wasser.



WO 2011/006596 A2

**Wässrige Lösung und gelatinisierte Zusammensetzung umfassend einen
Phosphodiesterase-5-Inhibitor sowie diesbezügliche Verfahren und Verwendung**

5

Die vorliegende Erfindung betrifft wässrige Lösungen und gelatinisierte Zusammensetzungen eines Phosphodiesterase-5-Inhibitors, bevorzugt Tadalafil, Verfahren zu deren Herstellung und diesbezügliche Arzneimittel sowie die Verwendung von Gelatine zur Verbesserung der Löslichkeit eines Phosphodiesterase-5-Inhibitors in Wasser.

10

Phosphodiesterasen (PDE), genauer 3',5'-Zyklonukleotid-Phosphodiesterasen sind eine Gruppe von Enzymen, die second Messenger wie cAMP und cGMP zu AMP und GMP abbauen. Aufgrund ihrer Einbeziehung in die Signaltransduktion von Zellen stellen sie ein interessantes pharmakologisches Ziel dar. Es werden sieben Subtypen unterschieden, die im menschlichen Organismus unterschiedlich in den Geweben lokalisiert sind. Phosphodiesterase-5 (PDE5) ist der Name für eines der Enzyme, die die Phosphorsäureesterbindung in cGMP spalten, wobei 5'-GMP entsteht. Beim Menschen kommt die Phosphodiesterase-5 in der glatten Muskulatur des Penisschwellkörpers (*Corpus cavernosum penis*) und der Lungenarterien vor. Blockierung des cGMP-Abbaus durch Hemmung von PDE5 (mit beispielsweise Sildenafil) führt zu vermehrten Signalen der Entspannungs-Signalwege und speziell zu erhöhter Blutzufuhr in den Penisschwellkörper und Druckerniedrigung in den Blutgefäßen der Lunge.

20

Sogenannte Phosphodiesterase-5-Inhibitoren (PDE-5-Inhibitoren) oder -Hemmer erhöhen kurzfristig die cGMP-Konzentration, was zum Beispiel zu einer Erschlaffung der Muskulatur und damit im Penis zu einer Erektion und in der Lunge zu einem Blutdruckabfall führt. Sie werden zur Behandlung der erektilen Dysfunktion und der pulmonalen arteriellen Hypertonie eingesetzt.

25

Als wirksame PDE-5-Inhibitoren haben sich unter anderem Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil erwiesen. Nachteilig zeichnen sich diese Wirkstoffe allerdings durch eine schlechte Wasserlöslichkeit aus, was sowohl die Verarbeitung dieser Wirkstoffe zu pharmazeutischen Formulierungen und Arzneimitteln als auch deren Bioverfügbarkeit deutlich beeinträchtigt.

30

35

Neben dem der breiten Öffentlichkeit wohl bekanntesten PDE-5-Inhibitor Sildenafil (Viagra®) hat sich vor allem Tadalafil als äußerst wirksamer PDE-5-Inhibitor erwiesen. Tadalafil (IUPAC-Name: (6R, 12aR)-6-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-5-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12a-octa-hydropyrazino[2,1:6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dion) ist beispielsweise in Form oraler Formulierungen zur Behandlung der erektilen Dysfunktionen verwendet worden (siehe z.B. WO 01/08688). Die Herstellung dieses Wirkstoffes kann zum Beispiel nach Doughan A. et al (2003), J. Med. Chem., 46, 4533-4542 erfolgen, in welchem es als (6R,12aR)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-6-(3,4-methylenedioxyphenyl)pyrazino[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dion bezeichnet wird.

10

Gemäß WO 01/08687 ist Tadalafil in Wasser nur zu etwa 2 µg/ml löslich. Folglich ist auf Grund der Schwerlöslichkeit von Tadalafil in Wasser eine Verbesserung seiner Löslichkeit erforderlich, damit orale Formulierungen eine ausreichend hohe Bioverfügbarkeit haben.

15 WO 96/38131 beschreibt ein Verfahren zur Herstellung einer Feststoffdispersion, die einen schwerlöslichen Wirkstoff enthält, und dessen Löslichkeit durch eine Copräzipitation verbessert werden soll. Allerdings haben Versuche zur Freisetzung des Wirkstoffes Tadalafil gezeigt, dass Copräzipitate enthaltende Tabletten den Wirkstoff langsamer freisetzen als Tabletten, die den reinen Wirkstoff enthalten. Außerdem sind in
20 Copräzipitaten auch Anteile an Tadalafil-Teilchen enthalten, die nicht im Feststoff eingebettet sind, sondern frei vorliegen. Diese freien Teilchen lösen sich schneller auf als die im Copräzipitat eingebetteten Teilchen, was gegebenenfalls zu einer unerwünschten, bimodalen Freisetzung des Tadalafils führen kann. Darüber hinaus sind Copräzipitate nur schwer reproduzierbar, und somit ist die großtechnische Herstellung mit einem
25 entsprechenden Aufwand verbunden.

Eine alternative Möglichkeit zur Löslichkeitsverbesserung von schwerlöslichen Wirkstoffen besteht in der in WO 01/08688 bzw. WO 01/08686 offenbarten Oberflächenvergrößerung der Wirkstoffteilchen durch Vermahlen bzw. Mikronisieren.
30 Orale Formulierungen mit schneller Freisetzung sind aus der WO 01/08688 bekannt. Durch Verkleinern der Tadalafil-Teilchengröße auf unter 40 µm konnte die gewünschte Löslichkeit bzw. Freisetzung erreicht werden. Jedoch kann das Mahlen bzw. Mikronisieren von Wirkstoffen Nachteile mit sich bringen. So neigen beispielsweise mikronisierte Teilchen zur Agglomeratbildung, wodurch schwer definierbare Partikelgrößen mit
35 wiederum schwer definierbarer Löslichkeit resultieren. Zudem wirkt sich eine mögliche zusätzliche elektrostatische Aufladung des Wirkstoffs negativ auf die Verarbeitung aus. Ein weiterer Nachteil besteht in der schlechten Fließfähigkeit des gemahlten Wirkstoffes. So werden insbesondere bei der Verpressung von Tabletten oder Befüllung von Kapseln

weitere Verarbeitungsschritte, z.B. Granulierung, erforderlich. Trotz kleiner Partikel ist oftmals jedoch die Zugabe von großen Mengen an Tensid erforderlich, um überhaupt eine ausreichende Löslichkeit zu gewährleisten.

- 5 WO 2008005039 offenbart Tadalafil in fester Lösung mit einem Carrier (Eudragit® L-100). Um Tadalafil und im Anschluß auch noch den Carrier überhaupt in Lösung zu bekommen, sind allerdings relativ große Mengen an Lösungsmittel erforderlich.

10 Weichkapseln aus Gelatine gefüllt mit einer Suspension von Tadalafil sind aus WO 01/08687 bekannt. Als Lösungsmittel für Tadalafil wird hierbei ein Gemisch aus PEG (Polyethylenglykol) 400 NF LA und Polypropylenglykol verwendet. Alternativ können die Weichkapseln auch mit einer Suspension von Tadalafil befüllt sein. Der Nachteil der in WO 01/08687 offenbarten Kapseln besteht jedoch in der Sedimentation des aktiven pharmazeutischen Bestandteils. Dies kann zu einer Agglomeration der Wirkstoffpartikel
15 und gegebenenfalls auch zu einer Kristallisation des Wirkstoffes führen, was wiederum eine Verschlechterung der Löslichkeit des Wirkstoffes in Wasser zur Folge hat. Um diese Effekte zu vermeiden, ist daher eine Aufbewahrung der Kapseln bei 4°C erforderlich.

20 Auch WO 00/66099 offenbart Weichkapseln aus Gelatine, wobei als Lösungsmittel für den Wirkstoff ausschließlich PEG 400 NF verwendet wurde. Ein genereller Nachteil von Weichgelatinekapseln besteht allerdings in der aufwändigen Befüllung, welche z.B. spezielle Maschinen und streng klimatisierte Fabrikationsräume erforderlich macht.

25 Ebenfalls Weichgelatinekapseln mit einer Tadalafil-Suspension offenbart WO 95/19978 bzw. WO 97/03675. Als Tensid wird hierbei Labrafil (eine Mischung aus Mono-, Di- und Triglyzeriden und Mono- und Di-Fettsäureestern von Polyethylenglykol 300) verwendet. Der Nachteil dieser Technik liegt in der Rekristallisation von Tadalafil, wodurch dessen Freisetzung verlangsamt wird. Die Verwendung von mehr Tensid, um dieser Rekristallisation zu begegnen, resultiert nachteiligerweise in großen Kapseln.

30 Orale Formulierungen mit PDE-5-Inhibitoren für eine schnelle Freisetzung werden in WO 2007/002125 offenbart. Hierfür wird Sildenafil-Citrat bzw. Vardenafil-Hydrochlorid mit geschmolzener Gelatine vermischt. Allerdings bildet Tadalafil keine Salze und kann daher nur als schwerlösliche Base verwendet werden.

35 Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, die Löslichkeit von schwerlöslichen PDE-5-Inhibitoren, insbesondere Tadalafil, in Wasser zu verbessern.

Überraschenderweise wurde nun herausgefunden, dass sich Tadalafil in wässrigen Lösungen von Gelatine, die zusätzlich noch ein Polysorbat enthalten, gut löst. So konnte gezeigt werden, dass eine wässrige Lösung mit Gelatine und Polysorbat 80 Tadalafil in Lösung bringt (siehe Beispiele 1 und 2).

5

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher eine wässrige Lösung eines Phosphodiesterase-5-Inhibitors (PDE-5-Inhibitors), umfassend Gelatine und ein Polysorbat mit mindestens einem Fettsäurerest mit 16 oder 18 C-Atomen, insbesondere mindestens einem Stearinsäure- oder Ölsäurerest, bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polysorbat 60, Polysorbat 61, Polysorbat 65, Polysorbat 80, Polysorbat 81 und Polysorbat 85, stärker bevorzugt Polysorbat 80.

Wie eingangs erwähnt spaltet PDE-5 die Phosphorsäureesterbindung in cGMP, wobei 5'-GMP entsteht. Neben PDE-5 gibt es weitere, ausschließlich cGMP spaltende Phosphodiesterasen. Sie unterscheiden sich allerdings von der PDE-5 funktionell, z.B. indem sie Kofaktoren benötigen oder auch cAMP spalten. Wenn sie an der Weitergabe visueller Signale beteiligt sind, werden sie mit der Nummer 6, und, wenn sie Mangan als Kofaktor haben, mit der Nummer 9 bezeichnet. Die PDE-11 spaltet sowohl cAMP als auch cGMP.

20

Der Begriff Phosphodiesterase-5-Inhibitor (PDE-5-Inhibitor) bezeichnet Verbindungen, die PDE-5 durch spezifische Wechselwirkung, also z.B. nicht durch Denaturierung u.ä., inhibieren. Insbesondere kann unter spezifischer Inhibition eine Inhibition verstanden werden, wenn der jeweilige PDE-5-Inhibitor die PDE-5 mit einem IC_{50} -Wert von weniger als 100 nM, insbesondere von weniger als 10 nM, inhibiert.

25

Der Terminus IC_{50} ist in diesem Zusammenhang ein Maß für die Wirksamkeit einer Verbindung, ein bestimmtes Phosphodiesterase-Enzym (PDE-Enzym), im vorliegenden Fall PDE-5, zu inhibieren. Die IC_{50} gibt die Konzentration einer Verbindung an, die zu einer 50%-igen Inhibition des Enzyms in einem „single dose response“-Experiment führt. Die Bestimmung des IC_{50} -Wertes für eine Verbindung kann zum Beispiel durch eine bekannte in vitro-Methode, wie sie allgemein in Y. Cheng et al., Biochem. Pharmacol., 22, pp. 3099-3108 (1973) beschreiben ist, erfolgen. Bevorzugte PDE-5-Inhibitoren sind selektiv für die Inhibition von PDE-5, d.h. sie inhibieren die PDE-5 bevorzugt gegenüber anderen Phosphodiesterasen. Ferner sind solche PDE-5-Inhibitoren durch die folgenden Charakteristika gekennzeichnet:

35

- (1) einen IC_{50} -Wert für die Inhibition von PDE-5, der mindestens 100-mal kleiner ist als der IC_{50} -Wert für die Inhibition von PDE-6;

- (2) einen IC_{50} -Wert für die Inhibierung von PDE-5, der mindestens 1000-mal kleiner ist als der IC_{50} -Wert für die Inhibierung von PDE-1c; und
- (3) einen IC_{50} -Wert von weniger als 10 nM für die Inhibierung von PDE-5.

5 Bevorzugte PDE-5-Inhibitoren inhibieren PDE-5 selektiv im Vergleich zu PDE-6 und PDE-1c. Diese Selektivität wird widerspiegelt durch die Unterschiede im IC_{50} . Dieser Unterschied wird als ein PDE-6/PDE-5-Verhältnis von IC_{50} -Werten ausgedrückt, d.h. das Verhältnis von dem IC_{50} -Wert gegen PDE-6 zu dem IC_{50} -Wert gegen PDE-5 (PDE-6/PDE-5) ist größer als 100, stärker bevorzugt größer als 300 und am stärksten bevorzugt größer als 500.

Gleichmaßen ist das Verhältnis des IC_{50} -Wertes gegen PDE-1c zum IC_{50} -Wert gegen PDE-5 (PDE-1c/PDE-5) größer als 1.000. Bevorzugte PDE-5-Inhibitoren haben einen über 3.000-fachen Unterschied zwischen der Inhibierung von PDE-5 und PDE-1c, stärker
15 bevorzugt einen über 5.000-fachen Unterschied zwischen den IC_{50} -Werten gegen PDE-5 und PDE-1c. Die Wirksamkeit des Inhibitors, wie er durch den IC_{50} -Wert gegen PDE-5 wiedergegeben wird, beträgt weniger als 10 nM, bevorzugt weniger als 5 nM, stärker bevorzugt weniger als 2 nM und am stärksten bevorzugt weniger als 1 nM.

20 Beispiele von verwendbaren PDE-5-Inhibitoren schließen die folgenden Substanzen ein: Zaprinast, MY5445, Dipyridamol, Vardenafil, Sildenafil und Tadalafil. Weitere PDE-5-Inhibitoren sind z.B. in US 6,548,490; U.S. 2003/0139384, WO 94/28902 und WO 96/16644 beschrieben.

25 Gelatine ist ein Polypeptid (M_R : ca. 15.000 bis über 250.000 g/mol), das vorwiegend durch Hydrolyse des in Haut und Knochen von Tieren enthaltenen Collagens unter sauren (Typ A-Gelatine) oder alkalischen (Typ B-Gelatine) Bedingungen gewonnen wird. In der Regel enthält Gelatine bis auf Tryptophan alle essentiellen Aminosäuren und ist als reines, verdauliches Eiweiß sehr gut als Nahrungsmittelkomponente geeignet. Die Aminosäuren-
30 Zusammensetzung der natürlichen Gelatine entspricht weitgehend der des Collagens, aus welchem sie gewonnen wurde, und variiert in Abhängigkeit von dessen Provenienz. In Wasser, und besonders beim Erwärmen, quillt Gelatine zunächst stark auf und löst sich dann in diesem unter Bildung einer viskosen Lösung, die bei einer Gelatine-Konzentration von mindestens ca. 1 Gew.-% unterhalb von ca. 35°C gallertartig erstarrt. In Pharmazie
35 und Medizin findet Gelatine vorrangig Verwendung zu Herstellung von weichen und harten Kapseln, von Suppositorien, als Bindemittel für Tabletten, Stabilisator für Emulsionen und als Blutplasma-Extender.

Unter der Bezeichnung Polysorbate werden nicht-ionische Tenside vom Typ ethoxylierter Sorbitanester zusammengefasst. Durch Abspaltung von 2 Molen Wasser aus dem sechswertigen Alkohol Sorbit entsteht Sorbitan dessen Mono-, Di- oder Triester mit Fettsäuren als nicht-ionogene Emulgatoren und Lösungsvermittler von Bedeutung sind.

Werden diese Ester ethoxyliert, so entstehen die Polysorbate, welche sich gegenüber den Sorbitanestern durch eine bessere Wasserlöslichkeit auszeichnen. Im Handelsverkehr sind Polysorbate auch unter dem Markennamen Tween® von ICI America, Inc. bekannt. Einzelne Tween®-Typen sind: Tween® 20 (Polysorbat 20, Polyoxyethylen(20)sorbitanmonolaurat), Tween® 21 (Polysorbat 21, Polyoxyethylen(4)sorbitanmonolaurat), Tween® 40 (Polysorbat 40, Polyoxyethylen(20)sorbitanmonopalmitat), Tween® 60 (Polysorbat 60, Polyoxyethylen(20)sorbitanmonostearat), Tween® 61 (Polysorbat 61, Polyoxyethylen(4)sorbitanmonostearat), Tween® 65 (Polysorbat 65, Polyoxyethylen(20)sorbitantristearat), Tween® 80 (Polysorbat 80, Polyoxyethylen(20)sorbitanmonooleat), Tween® 81 (Polysorbat 81, Polyoxyethylen(5)sorbitanmonooleat) und Tween® 85 (Polysorbat 85, Polyoxyethylen(20)sorbitantrioleat). Die netzenden, oberflächenaktiven und/oder solubilisierenden Eigenschaften der Polysorbate hängen weitgehend von der Zahl der Ethoxy-Anteile im Molekül, gleichzeitig aber auch von dem eingebauten Fettsäurerest ab. Wegen ihrer Wasserlöslichkeit und infolge ihrer ökotoxikologischen Unbedenklichkeit finden sie vorwiegend Verwendung als Emulgatoren in der Kosmetik- und Nahrungsmittel-Industrie, sowie auch als Phasentransfer-Katalysatoren. In den wässrigen Lösungen der vorliegenden Erfindung hat sich Polysorbat mit mindestens einem Fettsäurerest mit 16 oder 18 C-Atomen als nützlich erwiesen. Insbesondere ein Polysorbat mit mindestens einem (1, 2 oder 3) Stearinsäure- oder Ölsäurerest hat sich als nützlich erwiesen. Bevorzugt ist das Polysorbat ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polysorbat 60, Polysorbat 61, Polysorbat 65, Polysorbat 80, Polysorbat 81 und Polysorbat 85. Stärker bevorzugt ist das Polysorbat in der erfindungsgemäßen Lösung Polysorbat 80.

Bevorzugte PDE-5-Inhibitoren, die im Rahmen der vorliegenden Erfindung zum Einsatz kommen, sind Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil. Sildenafil ist der internationale Freiname für die Verbindung 1-{[3-(1-Methyl-7-oxo-3-propyl-6,7-dihydro-1H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl}-4-methylpiperazin, welche besser bekannt unter dem Namen Viagra® zur Behandlung der erektilen Dysfunktion beim Mann vermarktet wird. Sildenafil war der erste Arzneistoff der Wirkstoffklasse der PDE-5-Inhibitor. Vardenafil ist der Freiname des Wirkstoffes 1-{[3-(5-Methyl-4-oxo-7-propyl-3,4-dihydroimidazo[5,1-f][1,2,4]triazin-2-yl)-4-ethoxyphenyl]sulfonyl}-4-ethylpiperazin, welcher unter den Handelsnamen Levitra® bzw. Vivanca® zur Behandlung der erektilen Dysfunktion vermarktet wird. Tadalafil (IUPAC-Name (6R,12aR)-6-(1,3-Benzodioxol-5-yl)-2-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12a-octahydropyrazino-[2',1':6,1]pyrido-[3,4-b]indol-1,4-dion)

ist unter dem Handelsnamen Cialis® ebenfalls zur Behandlung der erektilen Dysfunktion bekannt.

Mit einer Halbwertszeit von 17,5 Stunden weist Tadalafil jedoch eine im Vergleich zu Sildenafil und Vardenafil deutlich größere Halbwertszeit auf. Während die Wirkung bei Sildenafil 4 bis 6 Stunden und bei Vardenafil 8 bis 12 Stunden anhält, kann sie bei Tadalafil bis zu 36 Stunden andauern. Gewöhnlich setzt die Wirkung eine Stunde nach der Verabreichung ein. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist daher Tadalafil ein bevorzugter PDE-5-Inhibitor.

Demgemäß betrifft die vorliegende Erfindung vorzugsweise eine wässrige Lösung eines Phosphodiesterase-5-Inhibitors (PDE-5-Inhibitors), umfassend Gelatine und Polysorbat mit mindestens einem Fettsäurerest mit 16 oder 18 C-Atomen, insbesondere mindestens einem Stearinsäure- oder Ölsäurerest, bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polysorbat 60, Polysorbat 61, Polysorbat 65, Polysorbat 80, Polysorbat 81 und Polysorbat 85, stärker bevorzugt Polysorbat 80, wobei der PDE-5-Inhibitor Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil, bevorzugt Tadalafil, ist.

Eine Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft eine wässrige Lösung eines Phosphodiesterase-5-Inhibitors (PDE-5-Inhibitors), umfassend Gelatine und Polysorbat mit mindestens einem Stearinsäure- oder Ölsäurerest, bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polysorbat 60, Polysorbat 61, Polysorbat 65, Polysorbat 80, Polysorbat 81 und Polysorbat 85, stärker bevorzugt Polysorbat 80, wobei der PDE-5-Inhibitor in einer Konzentration (Gewichtsverhältnis) anwesend ist von 1% bis 10%, bezogen auf die Bestandteile der Lösung ohne Wasser. Beispielsweise kann der PDE-5-Inhibitor in einer Konzentration (Gewichtsverhältnis) von 1% bis 9%, 2% bis 8%, 3% bis 7%, oder sogar 3-4% bezogen auf die festen Bestandteile ohne Wasser vorliegen.

Eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft eine wässrige Lösung eines Phosphodiesterase-5-Inhibitors (PDE-5-Inhibitors), umfassend Gelatine und Polysorbat mit mindestens einem Fettsäurerest mit 16 oder 18 C-Atomen, insbesondere mindestens einem Stearinsäure- oder Ölsäurerest, bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polysorbat 60, Polysorbat 61, Polysorbat 65, Polysorbat 80, Polysorbat 81 und Polysorbat 85, stärker bevorzugt Polysorbat 80, wobei die Gelatine in einer Konzentration (Gewichtsverhältnis) anwesend ist von mindestens 15%, mindestens 18%, mindestens 20%, mindestens 22%, mindestens 24%, mindestens 26%, mindestens 28%, mindestens 30%, bevorzugt 32% bezogen auf die gesamte Lösung. Eine wässrige Lösung von Gelatine in einer Konzentration (Gewichtsverhältnis) von 32 % würde beispielsweise

bedeuten, dass 32 g Gelatine in 68 g (Wasser und ggf. weitere Bestandteile wie z.B. der PDE-5-Inhibitor) gelöst sind.

5 Noch eine weitere Ausführungsform der vorliegenden Erfindung betrifft eine wässrige Lösung eines Phosphodiesterase-5-Inhibitors (PDE-5-Inhibitors), umfassend Gelatine und Polysorbat mit mindestens einem Fettsäurerest mit 16 oder 18 C-Atomen, insbesondere mindestens einem Stearinsäure- oder Ölsäurerest, bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polysorbat 60, Polysorbat 61, Polysorbat 65, Polysorbat 80, Polysorbat 81 und Polysorbat 85, stärker bevorzugt Polysorbat 80, wobei die Gelatine in einer
10 Konzentration (Gewichtsverhältnis) anwesend ist von höchstens 51%, höchstens 52%, höchstens 53%, höchstens 54%, höchstens 55%, höchstens 56%, höchstens 57%, höchstens 58%, höchstens 59% oder höchstens 60%, bevorzugt höchstens 56%, höchstens 57%, höchstens 58%, höchstens 59% oder höchstens 60%, stärker bevorzugt höchstens 58%, höchstens 59% oder höchstens 60% und am stärksten bevorzugt höchstens 60% bezogen
15 auf die gesamte Lösung.

Wie bereits oben erwähnt, enthält die wässrige Lösung eines PDE-5-Inhibitors neben Gelatine auch Polysorbat mit mindestens einem Fettsäurerest mit 16 oder 18 C-Atomen, insbesondere mindestens einem Stearinsäure- oder Ölsäurerest, bevorzugt ausgewählt aus
20 der Gruppe bestehend aus Polysorbat 60, Polysorbat 61, Polysorbat 65, Polysorbat 80, Polysorbat 81 und Polysorbat 85, wobei Polysorbat 80 stärker bevorzugt ist. In einer Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist das Polysorbat, insbesondere Polysorbat 80, in der erfindungsgemäßen Lösung in einer Konzentration (Gewichtsverhältnis) von 8% bis 43% bezogen auf die Bestandteile der Lösung mit Ausnahme von Wasser anwesend. In
25 einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist das Polysorbat, insbesondere Polysorbat 80, in einer Konzentration von 10% bis 40% anwesend. In einer stärker bevorzugten Ausführungsform ist das Polysorbat, insbesondere Polysorbat 80, in einer Konzentration von 12% bis 35% anwesend. In einer noch stärker bevorzugten Ausführungsform ist das Polysorbat, insbesondere Polysorbat 80, in einer Konzentration
30 von 14% bis 30% anwesend. Insbesondere ist das Polysorbat, insbesondere Polysorbat 80, in der erfindungsgemäßen Lösung in einer Konzentration von 16% bis 25% anwesend. In einer insbesondere bevorzugten Ausführungsform ist das Polysorbat, insbesondere Polysorbat 80, in der erfindungsgemäßen Lösung in einer Konzentration von 17% bis 22% anwesend. In einer besonders stark bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden
35 Erfindung ist das Polysorbat, insbesondere Polysorbat 80, in der erfindungsgemäßen Lösung in einer Konzentration von 18% bis 20% anwesend. In der am stärksten bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist Polysorbat 80 in der erfindungsgemäßen Lösung in einer Konzentration von 19% anwesend.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer wässrigen Lösung eines PDE-5-Inhibitors, wobei der PDE-5-Inhibitor in einer wässrigen Lösung von Gelatine und Polysorbat mit mindestens einem Fettsäurerest mit 16 oder 18 C-Atomen, insbesondere mindestens einem Stearinsäure- oder Ölsäurerest, bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polysorbat 60, Polysorbat 61, Polysorbat 65, Polysorbat 80, Polysorbat 81 und Polysorbat 85, stärker bevorzugt Polysorbat 80, gelöst wird.

Der Begriff Lösen ist dem Fachmann bestens bekannt. In diesem Zusammenhang ist dem Fachmann ebenfalls bekannt, dass durch Parameter wie Wahl der Temperatur des Lösungsmittels und der Polarität des Lösungsmittels sowie durch Rühren der Lösung der Lösungsvorgang entsprechend beeinflusst werden kann. Im Zusammenhang mit dem erfindungsgemäßen Verfahren ist für den Fachmann offensichtlich, dass es für das Lösen der Gelatine nicht von Bedeutung ist, ob das Lösungsmittel Wasser oder die Gelatine vorgelegt wird. Ebenso ist für den Lösungsvorgang der Gelatine der Zeitpunkt der Hinzugabe des Polysorbates nicht entscheidend. Es wird allerdings nach bisherigem Wissenstand davon ausgegangen, dass es nicht vorteilhaft ist, den PDE-5-Inhibitor, insbesondere Tadalafil, vorzulegen und den lösungsvermittelnden Stoff Polysorbat nach dem PDE-5-Inhibitor zu der Gelatine Lösung zuzugeben.

Die erfindungsgemäße wässrige Lösung eines PDE-5-Inhibitors kann beispielsweise wie folgt hergestellt werden: Wasser wird in einem Gefäß vorgelegt, Gelatine wird abgewogen und gleichmäßig auf die Oberfläche aufgestreut. Dies wird im Anschluss für ca. 30 Minuten bei Raumtemperatur bis zur Quellung stehengelassen und danach unter Rühren erwärmt. Zum Lösen der Gelatine wird kurzzeitig unter Rühren (z.B. 350 UpM, Umdrehungen pro Minute) auf z.B. ca. 80°C erwärmt. Nun kann man entweder direkt einen lösungsvermittelnden Stoff hinzugeben, die Lösung dann auf ca. 35-50°C abkühlen lassen, um eine zu hohe thermische Einwirkung auf den pharmazeutisch aktiven Bestandteil zu vermeiden, und dann einen PDE-5-Inhibitor hinzugeben oder man kann die Lösung direkt auf ca. 35-50°C abkühlen lassen und dann einen lösungsvermittelnden Stoff und einen PDE-5-Inhibitor hinzugeben.

Der Begriff PDE-5-Inhibitor wird hierbei wie oben stehend verwendet und umfasst bevorzugt Sildenafil, Vardenafil oder Tadalafil, insbesondere Tadalafil.

Der lösungsvermittelnde Stoff ist im Rahmen der vorliegenden Erfindung ein Polysorbat mit mindestens einem Fettsäurerest mit 16 oder 18 C-Atomen, insbesondere mindestens

einem Stearinsäure- oder Ölsäurerest, bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polysorbat 60, Polysorbat 61, Polysorbat 65, Polysorbat 80, Polysorbat 81 und Polysorbat 85, stärker bevorzugt Polysorbat 80.

- 5 In einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens zur Herstellung einer wässrigen Lösung eines PDE-5-Inhibitors ist die wässrige Lösung wie vorstehend definiert.

Noch ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer gelatinierten Zusammensetzung, wobei die wie vorstehend definierte
10 wässrige Lösung oder die nach dem vorstehend definierten Verfahren erhaltene wässrige Lösung abgekühlt und gegebenenfalls getrocknet wird.

Die erfindungsgemäße wässrige Lösung oder die nach dem erfindungsgemäßen Verfahren erhaltene wässrige Lösung kann abgekühlt werden, so dass eine feste Suspension erhalten
15 wird, in welcher der PDE-5-Inhibitor nicht gelöst, sondern fein verteilt vorliegt. Je nachdem, welche Ausgussform verwendet wird, z.B. runde Formen, ovale Formen oder Bärchenformen, kann die gelatinierte Zusammensetzung in verschiedenen Formen erstarren. Gegebenenfalls wird die erhaltene gelatinierte Zusammensetzung anschließend getrocknet, beispielsweise im Umlufttrockenschrank, bis ein Restfeuchtegehalt von kleiner
20 als z.B. 5% messbar ist.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann somit in lediglich zwei Prozessschritten durchgeführt werden, beinhaltend (a) das Lösen des aktiven pharmazeutisch Bestandteils in wässriger Gelatinelösung mit Polysorbat und (b) das Abkühlen dieser Lösung. Folglich
25 kann die Zubereitung der erfindungsgemäßen Suspensionen bzw. gelatinierten Zusammensetzungen in einem sehr zeiteffizienten Herstellungsverfahren erfolgen. Zusätzlich hat dieses Verfahren den großen Vorteil, dass es schonend mit wenig Wärmebehandlung durchgeführt wird, so dass auch nur sehr wenige Abbauprodukte des aktiven pharmazeutischen Bestandteils entstehen.

30

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist eine wässrige Lösung oder eine gelatinierte Zusammensetzung, die nach einem der vorstehend definierten Verfahren erhalten werden kann.

35 Die wie vorstehend definierte wässrige Lösung oder die wie vorstehend definierte gelatinierte Zusammensetzung kann entweder zu einem Arzneimittel weiterverarbeitet werden oder schon als fertiges Arzneimittel, z.B. mit einem Lack überzogen, verabreicht werden. Folglich betrifft die vorliegende Erfindung auch die wie vorstehend definierte

wässrige Lösung oder die wie vorstehend definierte gelatinierte Zusammensetzung zur Verwendung als Arzneimittel.

Die erfindungsgemäße Lösung kann beispielsweise in Form von Säften oder Sirupen
5 verabreicht werden. Die Begriffe Saft und Sirup werden hierbei wie dem Fachmann geläufig verwendet.

Ferner kann die erfindungsgemäße Lösung auch in Form einer gelatinierten Zusammensetzung insbesondere oral verabreicht werden, wobei die gelatinierte
10 Zusammensetzung prinzipiell in alle denkbare Formen, beispielsweise in Form von Bärchen oder Penissen, gegossen werden kann. Eine gastrointestinale Absorption kann durch Resorption nach oraler Aufnahme über den Darm ermöglicht werden.

Zusätzlich kann die Lösung in einer Verpackung in Taschen- oder Beutelform, als so
15 genanntes Sachet, abgefüllt werden. Dies ermöglicht sowohl eine mögliche Weiterformulierung der Lösung als auch eine direkte orale Verabreichung.

Gelatine selber ist ein thermoreversibles Hydrokolloid, welches die unter den Hydrokolloiden einzigartige Eigenschaft aufweist, bereits bei Raumtemperatur zu
20 schmelzen. Da in dem erfindungsgemäßen Verfahren keine freien Teilchen des PDE-5-Inhibitors, insbesondere von Tadalafil, anfallen, wird der pharmazeutisch aktive Bestandteil also in die Gelatine eingebettet, was eine rasche Freisetzung des Wirkstoffes ermöglicht. Also wird durch die erfindungsgemäße Formulierung eine Verbesserung der Löslichkeit von PDE-5-Inhibitoren erzielt. Diese Löslichkeitsverbesserung wiederum führt
25 zu einer schnellen Anflutung im Blut, so dass während der Magen-Darm-Passage auch weniger Nebenwirkungen auftreten.

Die festen Suspensionen können in Form von Tabletten, Pulvern oder Aerosolen verabreicht werden.

30

Der Begriff Tablette wird hierbei wie dem Fachmann bekannt verwendet und betrifft feste, verschieden geformte Arzneizubereitungen, die aus feinkristallinen, gepulverten oder granulierten Arzneistoffen in der Regel unter Zusatz von Füll-, Binde-, Spreng-, Gleitmitteln oder anderen Hilfsstoffen durch Pressen hergestellt werden. Der Zusatz dieser
35 Hilfsstoffe ist im Falle der erfindungsgemäßen festen Suspensionen obligatorisch, da die Aufgabe dieser Hilfsstoffe primär bereits von der Gelatine übernommen wird. Tabletten sind meist als kreisrunde oder ovale Scheiben (Plätzchen, Pastillen), Täfelchen, Zylinder, Kugeln (Pillen), Kugelabschnitte usw. gestaltet.

Der Begriff Pulver wird hierbei wie dem Fachmann bekannt verwendet und betrifft im Zusammenhang mit der Verwendung als Arzneimittel gleichmäßige Mischungen von festen feinzerteilten Arzneistoffen. Nach der Korngröße ist eine grobe Einteilung der
5 Pulver in Grob-, Fein- und Feinstpulver üblich, eine genauere Klassifizierung pulverförmiger Schüttgüter erfolgt über ihre Schüttdichte und durch Siebanalyse. Zur Abgrenzung von größeren Teilchen wird im Allgemeinen ein körniger bis pulverförmiger Stoff als Granulat bezeichnet.

10 Der Begriff Aerosol wird hierin wie dem Fachmann geläufig verwendet und bezeichnet kolloide Systeme aus Gasen, beispielsweise Luft, mit darin verteilten kleinen festen Teilchen von beispielsweise 10^{-7} bis 10^{-3} cm Durchmesser. Das Aerosol kann mittels eines Trockenpulverinhalators oder eines Aerosols-Sprays verabreicht werden. Treibmittel für ein Aerosol-Spray beinhalten Dichlorfluormethan, Trichlorfluormethan, Dichlortetra-
15 fluorethan, Hydrofluoralkane, Kohlenstoffdioxid oder Inertgase, sind aber nicht auf diese beschränkt. Die Darreichungsform als Aerosol eignet sich insbesondere zu lokaler Verabreichung eines PDE-5-Inhibitors für die lokale Behandlung von Atemwegserkrankungen, bei denen die Inhibierung von PDE-5 von therapeutischem Nutzen ist, beispielsweise wie nachfolgend behandelt zur Behandlung von pulmonaler
20 Hypertonie. Diese Form der Verabreichung ermöglicht im Gegensatz zu einer Darreichungsform, bei welcher der Wirkstoff systemisch verteilt wird, eine lokale Wirkstoffentfaltung.

Typische Tagesdosen für Tadalafil reichen im Allgemeinen von etwa 0,5 mg bis etwa 100
25 mg. In manchen Ausführungen ist der PDE-5-Inhibitor in einer Menge von etwa 0,5 mg bis etwa 20 mg anwesend. In anderen Ausführungen liegt der PDE-5-Inhibitor in einer Menge von etwa 0,5 mg bis etwa 5 mg vor. In weiteren Ausführungen liegt der PDE-5-Inhibitor in einer Menge von etwa 10 mg bis etwa 20 mg vor. Allgemein üblich wird Tadalafil in Tagesdosen von 2,5 mg, 5 mg, 10 mg und 20 mg angeboten. In Abhängigkeit von der
30 Halbwertszeit des PDE-5-Inhibitors und der Bioverfügbarkeit über die gewählte Route der Verabreichung kann die Dosierung entsprechend angepasst werden, um einen zufriedenstellenden therapeutischen Effekt zu erzielen.

Die wie vorstehend definierte wässrige Lösung oder die wie vorstehend definierte
35 gelatinierte Zusammensetzung eignet sich zur Behandlung einer Krankheit, bei welcher die Inhibierung von PDE-5 von therapeutischem Nutzen ist.

Insbesondere eignet sich die erfindungsgemäße wässrige Lösung oder die erfindungsgemäße gelatinierte Zusammensetzung zur Behandlung einer Krankheit, die ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Erektionsstörung, vorzeitigem Samenerguss, sexueller Funktionsstörung bei Frauen, polyzystischem Ovariensyndrom (PCOS),
5 gutartiger Prostatahyperplasie (benigne Prostatahyperplasie, BPH), Regelschmerzen (Dysmenorrhoe), zerebrovaskulärer Krankheit, Hirnschlag, Optikusneuropathie, Osteoporose, Kachexie, hydropischer Herzdekompensation, ischämischer Herzerkrankung, Arteriosklerose, peripherer Arterienerkrankung, Bluthochdruck, Thrombozythämie, Autoimmunerkrankung, Entzündungskrankheit, Krebs, Krankheiten, die durch Störungen
10 der Darmbeweglichkeit gekennzeichnet sind, Hyperglykämie, gestörter Glukosetoleranz, Diabetes, Insulinresistenz-Syndrom, glomerulärer Niereninsuffizienz, Nierenentzündung, Nierenversagen, erhöhtem Innenaugendruck, grünem Star, Makuladegeneration, Atemwegserkrankungen, tubulärer interstitieller Lungenerkrankung, akutem respiratorischem Distresssyndrom (ARDS), pulmonalarterieller Hypertonie, urologischen Krankheiten,
15 überaktiver Blase, Blasenaustrittsobstruktion und Inkontinenz.

PDE-5 selber ist ein Schlüsselenzym in der Regulation des cGMP-Spiegels im glatten Muskel von erektilen Schwellkörpergewebe. Der physiologische Mechanismus der Erektion beinhaltet die Freisetzung von Stickoxid im Schwellkörper während der sexuellen
20 Stimulation. Das freigesetzte Stickoxid aktiviert im Anschluss das Enzym Guanylatzyklase, was zu einem erhöhten Spiegel von cGMP führt, welches seinerseits die Entspannung der glatten Muskulatur im Schwellkörper hervorruft. Die Entspannung der glatten Muskulatur ermöglicht das Einströmen von Blut in den Schwellkörper und führt somit zur Erektion.

25 Die Inhibierung von PDE-5 hemmt den Abbau von cGMP. Daher ermöglicht es die Hemmung von PDE-5, den cGMP-Spiegel aufrechtzuerhalten, was folglich auch zu einer anhaltenden Entspannung der glatten Muskulatur des Schwellkörpers führt. Dies ermöglicht eine (länger) andauernde und/oder verbesserte Erektion des Schwellkörpers.

30 Damit der Penis als in Betracht kommender Schwellkörper überhaupt erigiert, müssen die folgenden Ereignisse eintreten: (1) Erweiterung derjenigen Arterien, welche den Blutfluß zu den Hohlräumen des Schwellkörpers regulieren; (2) Entspannung des trabekulären glatten Muskels, der die „Verstopfung“ des Penis mit Blut erleichtert, und (3) Kompression
35 der Venen durch die sich ausdehnenden trabekulären Wände, um die venöse Ausströmung des Blutes zu vermindern.

Die Unfähigkeit, eine Erektion zu bekommen oder ausreichend lange halten zu können, wird im Sprachgebrauch als Impotenz oder auch Mannesschwäche bezeichnet. Neutral wird dieser Begriff heute unter dem Begriff der erektilen Dysfunktion gefasst.

- 5 Als mögliche Ursache für Impotenz sind neben neurogenen, endokrinologischen und psychischen auch vaskulogene Gründe identifiziert worden, wobei letztere als häufigster Grund für Impotenz angesehen werden. Vaskulogene Impotenz wird durch Änderungen des Blutflusses in den Penis und aus diesem heraus hervorgerufen.
- 10 Zur Behandlung solch einer erektilen Dysfunktion haben sich PDE-5-Inhibitoren als äußerst wirksam erwiesen, neben Sildenafil und Vardenafil vor allem Tadalafil.

Folglich eignet sich die vorstehend definierte wässrige Lösung eines PDE-5-Inhibitors oder die wässrige Lösung eines PDE-5-Inhibitors, insbesondere von Tadalafil, ggf. auch
15 erhältlich nach dem vorstehend definierten Verfahren bzw. die gelatinierte Zusammensetzung erhältlich nach dem vorstehend definierten Verfahren bevorzugt zur Behandlung von erektiler Dysfunktion.

Unter pulmonaler Hypertonie sowie pulmonal-arterieller Hypertonie werden Krankheiten
20 verstanden, die durch einen zunehmenden Anstieg des Gefäßwiderstandes und einen Anstieg des Blutdrucks im Lungenkreislauf gekennzeichnet sind, wobei diese Symptomatik oftmals mit einer darauf folgenden Rechts-Herzinsuffizienz verbunden ist. Oftmals leiden die Patienten unter stark eingeschränkter Leistungsfähigkeit, Kreislaufstörungen und Müdigkeit.

25 Eine pulmonale Hypertonie tritt oftmals als Folge einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) ein, aber auch ein sekundäres Auftreten von pulmonaler Hypertonie als Folge anderer Erkrankungen, wie z.B. Lungenembolie, Lungenfibrose, Sarkoidose, Asthma, AIDS, Sichelzellenanämie, Sklerodermie und angeborener Herzfehler ist möglich.
30

Im Gegensatz zur sekundären pulmonalen Hypertonie stellt die selten auftretende primäre (oder idiopathische) pulmonale Hypertonie keine Komplikation einer anderen Grunderkrankung dar. Folglich sind bei einer primären (oder idiopathischen) pulmonalen
35 Hypertonie im Gegensatz zur sekundären Hypertonie die Ursachen nicht genau bekannt. Als mögliche Ursachen für einen erhöhten Tonus der Blutgefäße werden eine verstärkte Freisetzung von Blutgefäß kontrahierenden Faktoren, wie z.B. Endothelin und Thromboxan, sowie eine verminderte Produktion relaxierender Faktoren, wie z.B. Stickstoffmonoxid und Prostazyklin, diskutiert.

Eine dauerhaft erfolgreiche Behandlung der Symptomatik einer pulmonalen Hypertonie setzt voraus, dass eine zur pulmonalen Hypertonie führende Grunderkrankung rechtzeitig beseitigt wird, und zwar bevor eine fixierte pulmonale Hypertonie eingetreten ist. Wird
5 solch eine Behandlung zu spät durchgeführt oder ist sie medizinisch nicht möglich, so besteht nur noch die Möglichkeit einer palliativen Behandlung mit Medikamenten oder eine Lungen- oder Herz-Lungen-Transplantation. Aus diesem Grund erfolgt bei Kindern mit angeborenem Herzfehler eine Operation möglichst frühzeitig, so dass sich eine pulmonale Hypertonie nicht entwickeln kann. Die hierfür erforderlichen technischen
10 Möglichkeiten (Herz-Lungen-Maschine) und die chirurgische Erfahrung bei der Korrektur angeborener Herzfehler schon im Säuglings- oder Kleinkindalter liegen vor.

Im Allgemeinen gilt die medikamentöse Therapie des pulmonalen Hochdrucks als schwierig. Seit kurzem stehen jedoch einige Arzneistoffe für die Therapie der pulmonalen
15 Hyperthonie zur Verfügung, welche – teilweise mit Einschränkungen – auch schon für die Therapie zugelassen sind.

Eine Einteilung der Herzkrankheiten erfolgt nach der so genannten NYHA-Klassifikation, einem ursprünglich von der New York Heart Association veröffentlichten Schema für die
20 Einteilung von Herzerkrankungen. Am häufigsten wird sie zur Einteilung der Herzinsuffizienz in verschiedene Stadien entsprechend der Leistungsfähigkeit des Patienten verwendet (NYHA-Stadien I bis IV), daneben gibt es Anpassungen an andere Erkrankungen, wie z.B. die pulmonale Hypertonie.

Je nach Schweregrad der Erkrankung empfehlen die internationalen Leitlinien der Konsensuskommission des 3. PAH-Weltsymposiums in Venedig 2003 (Galie N. et al: *Comparative analysis of clinical trials and evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension*. J. Am. Coll. Cardiol. 2004 Jun 16; 43(12 Suppl S):81S-88S) im NYHA-Stadium III (Herzerkrankung mit höhergradiger Einschränkung der
30 körperlichen Leistungsfähigkeit bei gewohnter Tätigkeit, geringe körperliche Belastung verursacht Erschöpfung, Rhythmusstörungen, Luftnot oder Angina Pectoris) neben Endothelin-Rezeptoragonisten oder Prostacyclin-Analoga auch PDE-5-Inhibitoren, welche die Lungengefäße erweitern.

Folglich eignet sich die vorstehend definierte wässrige Lösung eines PDE-5-Inhibitors oder die wässrige Lösung eines PDE-5-Inhibitors, insbesondere von Tadalafil, erhältlich nach dem vorstehend definierten Verfahren bzw. die gelatinierte Zusammensetzung erhältlich nach dem vorstehend definierten Verfahren bevorzugt auch zur Behandlung von
35 pulmonaler Hypertonie.

Demgemäß betrifft die vorliegende Erfindung auch eine wie vorstehend definierte wässrige Lösung eines PDE-5-Inhibitors oder die wässrige Lösung eines PDE-5-Inhibitors erhältlich nach dem vorstehend definierten Verfahren bzw. die gelatinierte Zusammensetzung erhältlich nach dem vorstehend definierten Verfahren zur Behandlung einer Krankheit, wobei die Inhibierung von PDE-5 von therapeutischem Nutzen ist, insbesondere wobei die Krankheit ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Erektionsstörung, vorzeitigem Samenerguss, sexueller Funktionsstörung bei Frauen, polyzystischem Ovariensyndrom (PCOS), gutartiger Prostatahyperplasie (benigne Prostatahyperplasie, BPH), Regelschmerzen (Dysmenorrhoe), zerebrovaskulärer Krankheit, Hirnschlag, Optikusneuropathie, Osteoporose, Kachexie, hydropischer Herzdekompensation, ischämischer Herzerkrankung, Arteriosklerose, peripherer Arterienerkrankung, Bluthochdruck, Thrombozythämie, Autoimmunerkrankung, Entzündungskrankheit, Krebs, Krankheiten, die durch Störungen der Darmbeweglichkeit gekennzeichnet sind, Hyperglykämie, gestörter Glukosetoleranz, Diabetes, Insulinresistenz-Syndrom, glomerulärer Niereninsuffizienz, Nierenentzündung, Nierenversagen, erhöhtem Innenaugendruck, grünem Star, Makuladegeneration, Atemwegserkrankungen, tubulärer interstitieller Lungenerkrankung, akutem respiratorischem Distresssyndrom (ARDS), pulmonalarterieller Hypertonie, urologischen Krankheiten, überaktiver Blase, Blasenaustrittsobstruktion und Inkontinenz, bevorzugt Erektionsstörungen und pulmonaler Hypertonie.

Ein großer Vorteil der Verwendung von Gelatine zur Herstellung eines Arzneimittels besteht zusätzlich darin, dass Gelatine selber alle herkömmlichen Hilfsstoffe für die Herstellung von Arzneimitteln in einem darstellt. Dies führt dazu, dass prinzipiell auf Tablettenhilfsmittel wie Bindemittel, Füllmittel oder Tabletzensprengmittel verzichtet werden kann, bzw. bei einer Weiterverarbeitung diese in erheblich reduziertem Maße verwendet werden können.

Tablettenhilfsmittel, die für die Herstellung von Tabletten als erfindungsgemäße Arzneimittel verwendet werden können, umfassen pH-Puffer, Tabletzensprengmittel, Verdünnungsmittel, Binder, Emulgatoren, Gleitmittel, Benetzer, Geschmacksstoffe, Farbmittel, Stabilisatoren und dergleichen. Weitere Komponenten, die in oralen Darreichungsformen aufgenommen werden können, sind dem Fachmann bekannt oder werden diesem offensichtlich werden. Siehe: Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20. Auflage (Lippincott, Williams and Williams Publishing), S. 859.

Unter Puffergemischen werden Substanzgemische verstanden, deren pH-Wert in wässrigen Lösungen recht unempfindlich gegen Säure- oder Basezusatz ist. Puffer beinhalten, sind

aber nicht beschränkt auf Natriumacetat, Sorbitanmonolaureat, Triethanolaminnatriumacetat oder Triethanolaminoleat.

Der Begriff Tablettensprengmittel wird hierbei wie dem Fachmann bekannt verwendet und
5 betrifft Hilfsstoffe, die für den raschen Zerfall von Tabletten in Wasser oder Magensaft
und für die Freisetzung des Wirkstoffes in resorbierbarer Form sorgen. Je nach
Wirkungsmechanismus handelt es sich im Zusammenhang mit der vorliegenden Erfindung
um Substanzen, welche die Porösität der Komprimat erhöhen und ein großes
10 Absorptionsvermögen für Wasser besitzen, wie beispielsweise Stärke, Cellulose-Derivate,
Alginate, Dextrane, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon), oder um Hydrophilierungsmittel,
die für die Benetzung der Komprimatpartikel sorgen, wie beispielsweise die oben
erwähnten Polysorbate. Tablettensprengmittel umfassen die folgenden Verbindungen, sind
aber nicht auf diese beschränkt: quervernetzte Polyvinylpyrrolidone (z.B. Crospovidone,
15 beispielsweise Polyplasdone® XL erhältlich von GAF), quervernetzte Carboxymethyl-
cellulose (z.B. Croscarmellose, beispielsweise Ac-di-sol® erhältlich von FMC);
Alginsäure, Calciumsilicat und Natriumcarboxymethylstärken (z.B. Explotab® erhältlich
von Edward Medell Co., Inc.); Methylcellulose; Agarbentonit; Alginsäure;
Calciumcarbonat; Polysorbate; Natriumlaurylsulfat; oder Lactose.

20 Verdünnungsmittel oder Verdünner sind im Allgemeinen solche Verbindungen, die
geeignet sind, konzentrierte Stoffe zu verdünnen. Geeignete Verdünner im Rahmen der
vorliegenden Erfindung sind solche, die im Allgemeinen in pharmazeutischen Formulie-
rungen nützlich sind, die unter Verwendung von Presstechniken hergestellt werden.
Verdünner beinhalten, sind aber nicht beschränkt auf Dicalciumphosphat-Dihydrat (z.B.,
25 Di-Tab® erhältlich von Stauffer), Zucker, die durch Co-Kristallisation mit Dextrin weiter-
verarbeitet worden sind (z.B. co-kristallisierte Saccharose und Dextrin, beispielsweise Di-
Pak® erhältlich von Amstar); Lactose; Calciumphosphat; Cellulose; Kaolin; Manitol;
Natriumchlorid; trockene Stärke; gepulverter Zucker; und dergleichen.

30 Binder sind solche Verbindungen, welche die Adhäsion verbessern. Binder beinhalten,
sind aber nicht beschränkt auf Wasser, Ethanol, Polyvinylpyrrolidon, Stärke, Gelatine oder
Zucker, einschließlich Saccharose, Dextrose, Melasse und Lactose.

Gleitmittel sind solche Hilfsstoffe, welche die Fließeigenschaften der zur Tablettierung
35 vorgesehenen Granulate im Fülltrichter und Füllschuh der Tablettiermaschine verbessern.
Gleitmittel beinhalten, sind aber nicht beschränkt auf Stearinsäure, Polyethylenglycol, oder
Stearate beispielsweise Magnesiumstearat.

Benetzer sind grenzflächenaktive Stoffe, welche die Oberflächenspannung herabsetzen, und insbesondere beim Dispergieren und Naß-Zerkleinern, sowie bei der Herstellung von Suspensionen und Emulsionen von technischer Bedeutung sind. Benetzer beinhalten, sind aber nicht beschränkt auf Polysorbate, Glycerin, Stärken und dergleichen.

5

Geschmacksstoffe im Rahmen der vorliegenden Erfindung sind solche Verbindungen, die geeignet sind, eine Arznei auf eine bestimmte Geschmacksempfindung einzustellen. Gewöhnliche Geschmacksstoffe können für die Tabletten der vorliegenden Erfindung verwendet werden, wie beispielsweise beschrieben in Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Ed. (Lippincott, Williams und Wilkins Publishing), welches durch Bezugnahme in den Rahmen der vorliegenden Anmeldung aufgenommen wird. Prinzipiell werden in den Arzneimitteln gemäß der vorliegenden Erfindung auf Grund des angenehmen Eigengeschmacks der Gelatine keine Geschmacksstoffe zusätzlich benötigt. Jedoch können die erfindungsgemäßen Arzneimittel bis zu 2 Gew.-% eines Geschmacksstoffes beinhalten.

15

Unter Farbmitteln werden im Allgemeinen alle farbgebenden Stoffe verstanden, wobei es sich hierbei sowohl um anorganische farbgebende Stoffe als auch organische farbgebende Stoffe handelt. Im Rahmen der vorliegenden Erfindung können gewöhnliche Farbmittel wie beispielsweise Farbstoffe und/oder Pigmente verwendet werden, die den Arzneimittel- und Lebensmittel-Kriterien entsprechen, wie beispielsweise beschrieben in Handbook of Pharmaceutical Excipients der American Pharmaceutical Association & the Pharmaceutical Society of Great Britain, Seiten 81-90 (1986), welches durch Bezugnahme in den Rahmen der vorliegenden Anmeldung aufgenommen wird.

25

Die wie vorstehend definierte wässrige Lösung des PDE-5-Inhibitors oder die gemäß dem vorstehend definierten Verfahren erhaltene wässrige Lösung des PDE-5-Inhibitors bzw. die nach dem vorstehend definierten Verfahren erhaltene gelatinierte Zusammensetzung kann auch in Kapseln abgefüllt werden.

30

Der Begriff Kapsel wird hierbei wie dem Fachmann bekannt verwendet und betrifft eine in der pharmazeutischen Industrie häufig verwendete Verpackungsform, welche in verschieden großen, gegebenenfalls gefärbten Hüllschichten aus Gelatine, Wachs oder Oblatenmaterial eine feste, halbfeste oder flüssige Substanz, im vorliegenden Fall die erstarrte wässrige Lösung eines PDE-5-Inhibitors bzw. die gelatinierte Zusammensetzung erhältlich nach dem vorstehend definierten Verfahren, enthält. Am häufigsten werden Gelatinekapseln verwendet, wobei zwischen solchen aus Weichgelatine oder Hartgelatine unterschieden wird.

35

Hartgelatinekapseln werden aus reiner Gelatinemasse ohne Weichmacher in Form von zwei ineinander steckbaren zylindrisch geformten Hohlformen mit halbkugeligem Boden gefertigt. Diese Kapselhälften sind in unterschiedlichen Größen erhältlich. Der Wassergehalt der Hartgelatine beträgt zwischen 10 und 12%. Zur Erhaltung ihrer Festigkeit und Elastizität dürfen die Kapseln nicht zu trocken, aber auch nicht zu feucht gelagert werden. Hartgelatinekapseln können im Gegensatz zu den nachfolgend behandelten Weichgelatinekapseln relativ einfach mit dem Füllgut befüllt werden und dienen hauptsächlich zur Aufnahme von festen Zubereitungen (Pulver, Granulate, Pellets, Mikrokap-
5 seln). Mit Hilfe des Rillen-Nocken-Mechanismus des sogenannten SNAP-FIT®-Systems werden die Hartgelatinekapseln verschlossen, so dass ein ungewolltes Öffnen von Kapseln verhindert wird; andere Verschlusssysteme sind unter den Namen STAR-LOCK® und LOK-CAPS® bekannt. Ist der Inhaltsstoff der Kapsel besonders feuchtigkeits-empfindlich, so kann die Kapsel zugeklebt, zugeschweißt oder mit einer Banderole versehen werden.

Weichgelatinekapseln gibt es in vielen unterschiedlichen Formen. Gegenüber den Hartgelatinekapseln besitzen sie eine dickere, aber elastischere, weiche Hülle, deren Elastizität durch Zugabe von Weichmachern, wie Sorbitol oder Glycerol, erzielt wird. Der Wassergehalt dieser Kapseln liegt mit 7-8% unter dem von Hartgelatinekapseln. Gegen-
15 über der relativ unproblematischen Befüllung der Hartgelatinekapseln mit Standard-Kapselabfüllmaschinen sind jedoch bei der Abfüllung von Weichgelatinekapseln aufwändige Abfüllbedingungen erforderlich. So muss die Abfüllung von Weichgelatine-
20 kapseln z.B. mit speziellen Maschinen und in streng klimatisierten Fabrikationsräumen erfolgen.

Im Anschluss können die Kapseln einer Nachbehandlung unterzogen werden. Eine mögliche Nachbehandlung betrifft das Bedrucken der Kapseln mit Arzneifarbstoffen enthaltenden Farbstofflösungen zu deren Identifikation, Überziehen der Kapseln mit Filmbildnern wie Celluloseacetatphthalat oder Polyacrylaten für eine Magensaftresistenz
25 und/oder Aufsprühen eines thermoplastischen Kunststoffes wie Polyvinylacetat oder Glycerololeaten im Dragierkessel zur Verbesserung der Gleitfähigkeit.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung ist die Abfüllung in Hartgelatinekapseln bevorzugt.

35 Bedingt durch den Gebrauch von Gelatine kann auf die Verwendung von zusätzlichen, hygroskopischen Substanzen verzichtet werden. Folglich weisen die erfindungsgemäßen Kapseln einen Feuchtigkeitsgehalt von weniger als 5% auf, und somit liegt der Gehalt an Feuchtigkeit der Kapseln der vorliegenden Erfindung unter dem der WO 01/08687.

Noch ein weiterer Vorteil des erfindungsgemäßen Herstellungsverfahrens für ein Arzneimittel besteht darin, dass im Gegensatz zu den bitter schmeckenden Sildenafilcitrat und Vardenafil-Hydrochlorid der WO 2007/002125 keine aufwändige Geschmacks- bzw. Geruchsmaskierung erfolgen muss.

Folglich eignet sich die vorstehend definierte wässrige Lösung eines PDE-5-Inhibitors oder die wässrige Lösung eines PDE-5-Inhibitors erhältlich nach dem vorstehend definierten Verfahren bzw. die gelatinierte Zusammensetzung erhältlich nach dem vorstehend definierten Verfahren auch zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer Krankheit, bei welcher die Inhibierung von PDE-5 von therapeutischem Nutzen ist, insbesondere zur Behandlung einer wie vorstehend definierten Krankheit.

Durch die erfindungsgemäße Verwendung von Gelatine wird eine Lösung für das Problem der Schwerlöslichkeit von PDE-5-Inhibitoren in Wasser, insbesondere von Tadalafil, bereitgestellt. Die Verwendung von Gelatine, um die Löslichkeit eines PDE-5-Inhibitors in Wasser zu verbessern, erleichtert somit auch die Herstellung von Formulierungen enthaltend einen entsprechenden PDE-5-Inhibitor. Ferner wird durch die Verbesserung der Löslichkeit des PDE-5-Inhibitors auf Grund der Verwendung von Gelatine auch die Bioverfügbarkeit des Wirkstoffes verbessert. Die Löslichkeit eines PDE-5-Inhibitors in der wässrigen Lösung wird durch Gelatine verbessert.

Demgemäß betrifft die vorliegende Erfindung auch ein Verfahren zur Verbesserung der Löslichkeit eines PDE-5-Inhibitors, insbesondere von Tadalafil, in Wasser. Hierbei kann sowohl eine Lösung eines PDE-5-Inhibitors als auch eine Suspension eines PDE-5-Inhibitors erzeugt werden. In der Suspension mit Gelatine liegt mehr PDE-5-Inhibitor in Lösung vor als in einer entsprechenden Suspension ohne Gelatine. Dies wirkt sich z.B. günstig auf die Verarbeitbarkeit, Lagerfähigkeit und Bioverfügbarkeit aus. Zudem wird angenommen, dass die nicht gelösten Partikel des PDE-5-Inhibitors in der Suspension kleinteiliger sind, was ebenfalls vorteilhaft ist.

Zusätzlich zur Gelatine kann auch ein Polysorbat zur Verbesserung der Löslichkeit des PDE-5-Inhibitors verwendet werden. Demgemäß betrifft die vorliegende Erfindung auch die oben definierte Verwendung von Gelatine zur Verbesserung der Löslichkeit eines PDE-5-Inhibitors in Wasser, wobei zusätzlich ein Polysorbat ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polysorbat 60, Polysorbat 61, Polysorbat 65, Polysorbat 80, Polysorbat 81 und Polysorbat 85, bevorzugt Polysorbat 80, verwendet wird.

Im Zusammenhang mit der erfindungsgemäßen Verwendung ist der PDE-5-Inhibitor wie vorstehend im Zusammenhang mit der erfindungsgemäßen wässrigen Lösung definiert. Bevorzugt sind Sildenafil, Vardenafil und Tadalafil, insbesondere Tadalafil.

- 5 Die folgenden Beispiele werden präsentiert, um die beanspruchte Erfindung weiter zu veranschaulichen. Der Schutzbereich der vorliegenden Erfindung soll nicht durch diese beschränkt werden.

10 BEISPIELE

Beispiel 1:

9 g Gelatine werden auf 18 g Wasser aufgestreut und für 15 Minuten stehen gelassen. Nach
15 der Wartezeit wird die Masse unter Rühren (400 UpM, Umdrehungen pro Minute) auf 60-80°C erhitzt, bis sich die Gelatine im Wasser auflöst. 400 mg Wirkstoff und 2,2 g Polysorbat 80 werden unter Rühren zur Lösung gegeben. Es wird ca. weitere 5 Minuten gerührt. Die gesamte Lösung wird in runde Formen mit einem Durchmesser von 5 mm gegossen und über Nacht ausgehärtet. Die hierbei verwendete Form ist variabel.

20

Beispiel 2:

Siehe Beispiel 1, allerdings wird die ausgehärtete Gelatinemasse im Trockenschrank für 3 Stunden bei 60°C getrocknet und anschließend vermahlen. Das Produkt kann zum Beispiel
25 zu Tabletten oder Kapseln weiterverarbeitet werden oder es kann auch als fertiges Endprodukt dienen.

Beispiel 3:

30 9 g Gelatine werden auf 18 g Wasser aufgestreut und für 15 Minuten stehen gelassen. Nach der Wartezeit wird die Masse unter Rühren (400 UpM, Umdrehungen pro Minute) auf 60-80°C erhitzt bis sich die Gelatine in Wasser löst. 400 mg Wirkstoff werden in einem Becherglas vorgelegt, um dann die Gelatinelösung unter Rühren zuzugeben.

Die gesamte Lösung wird in runde Formen mit einem Durchmesser von 5 mm gegossen
35 und über Nacht ausgehärtet, wobei die hierbei verwendete Form variabel ist.

Beispiel 4:

Siehe Beispiel 3, zusätzlich wird die ausgehärtete Gelatinemasse im Trockenschrank für 3 Stunden bei 60°C getrocknet und anschließend vermahlen. Das Produkt kann zum Beispiel zu Tabletten weiterverarbeitet werden oder es kann auch als fertiges Endprodukt dienen.

5 Beispiel 5:

7,2 g Gelatine werden auf 18 g Wasser aufgestreut und für 15 Minuten stehen gelassen. Nach der Wartezeit wird die Masse unter Rühren (400 UpM, Umdrehungen pro Minute) auf 60-80°C erhitzt bis sich die Gelatine im Wasser löst. 400 mg Tadalafil werden in die
 10 bestehende Lösung eingerührt und die erhaltene Suspension wird als dünne Folie ausgegossen und für 3 Stunden bei 60°C im Trockenschrank getrocknet.

Beispiel 6:

15 Die nachfolgenden Vergleichsversuche wurden durchgeführt, um die Löslichkeitsverbesserung eines PDE-5-Inhibitors, insbesondere von Tadalafil, durch Gelatine bei Zugabe eines weiteren lösungsverbessernden Stoffes genauer zu untersuchen. Nur bei Vergleichsversuch 2, Zugabe von Polysorbat 80, wurde eine komplette Auflösung des PDE-5-Inhibitors, insbesondere Tadalafil, beobachtet.

20

Nr.	Gelatine [Gew.-%]	PDE-5- Inhibitor [g]	Wasser [g]	Gelatine [g]	Lutrol [g]	Polysorbat 80 [g]	Optischer Eindruck
1	50	400	18	9	0	0	klumpige weiße Masse
2	50	400	18	9	0	2,2	keine sichtbaren Partikel
3	50	400	18	9	1	0	Gelatine klebt am Boden
4	50	400	18	9	3,5	0	milchige klebrige Masse

Patentansprüche

1. Wässrige Lösung eines Phosphodiesterase-5-Inhibitors (PDE-5-Inhibitors),
umfassend Gelatine und Polysorbat mit mindestens einem Fettsäurerest mit 16 oder
18 C-Atomen, insbesondere mindestens einem Stearinsäure- oder Ölsäurerest,
bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polysorbat 60, Polysorbat 61,
Polysorbat 65, Polysorbat 80, Polysorbat 81 und Polysorbat 85, stärker bevorzugt
Polysorbat 80.
2. Wässrige Lösung nach Anspruch 1, wobei der PDE-5-Inhibitor Sildenafil, Vardenafil
oder Tadalafil, bevorzugt Tadalafil, ist.
3. Wässrige Lösung nach Anspruch 1 oder 2, wobei der PDE-5-Inhibitor in einer
Konzentration (Gewichtsverhältnis) anwesend ist von 3 bis 4% bezogen auf die
Bestandteile der Lösung mit Ausnahme von Wasser.
4. Wässrige Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei die Gelatine in einer
Konzentration (Gewichtsverhältnis) anwesend ist von mindestens 15%, mindestens
18%, mindestens 20%, mindestens 22%, mindestens 24% mindestens 26%,
mindestens 28%, mindestens 30%, bevorzugt 32% bezogen auf die gesamte Lösung.
5. Wässrige Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei die Gelatine in einer
Konzentration (Gewichtsverhältnis) anwesend ist von höchstens 51%, höchstens
52%, höchstens 53%, höchstens 54%, höchstens 55%, höchstens 56%, höchstens
57%, höchstens 58%, höchstens 59% oder höchstens 60%, bevorzugt höchstens 56%,
höchstens 57%, höchstens 58%, höchstens 59% oder höchstens 60%, stärker
bevorzugt höchstens 58%, höchstens 59% oder höchstens 60% und am stärksten
bevorzugt höchstens 60% bezogen auf die gesamte Lösung.
6. Wässrige Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei das Polysorbat,
insbesondere Polysorbat 80, in einer Konzentration (Gewichtverhältnis) anwesend ist
von 8% bis 43%, bevorzugt von 10% bis 40%, stärker bevorzugt von 12% bis 35%,
noch stärker bevorzugt von 14% bis 30%, insbesondere von 16% bis 25%,
insbesondere bevorzugt von 17% bis 22%, besonders stark bevorzugt von 18% bis

20% und am stärksten bevorzugt von 19% bezogen auf die Bestandteile der Lösung mit Ausnahme von Wasser.

- 5 7. Verfahren zur Herstellung einer wässrigen Lösung eines PDE-5-Inhibitors, wobei der PDE-5-Inhibitor in einer wässrigen Lösung von Gelatine und einem Polysorbat mit mindestens einem Fettsäurerest mit 16 oder 18 C-Atomen, insbesondere mindestens einem Stearinsäure- oder Ölsäurerest, bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polysorbat 60, Polysorbat 61, Polysorbat 65, Polysorbat 80, Polysorbat 81 und Polysorbat 85, stärker bevorzugt Polysorbat 80 gelöst wird.
- 10 8. Verfahren nach Anspruch 7, wobei die wässrige Lösung wie in einem der Ansprüche 2 bis 6 definiert ist.
- 15 9. Verfahren zur Herstellung einer gelatinierten Zusammensetzung, wobei die wässrige Lösung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6 oder die nach dem Verfahren gemäß Anspruch 7 oder 8 erhaltene Lösung abgekühlt wird und gegebenenfalls getrocknet wird.
- 20 10. Wässrige Lösung oder gelatinierte Zusammensetzung erhältlich nach dem Verfahren gemäß einem der Ansprüche 7 bis 9.
- 25 11. Wässrige Lösung nach einem der Anspruch 1 bis 6 oder die gelatinierte Zusammensetzung nach Anspruch 10 zur Verwendung als Arzneimittel.
- 30 12. Wässrige Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 oder nach Anspruch 10 oder die gelatinierte Zusammensetzung nach Anspruch 10 zur Behandlung einer Krankheit, wobei die Inhibierung von PDE-5 von therapeutischem Nutzen ist, insbesondere wobei die Krankheit ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus Erektionsstörung, vorzeitigem Samenerguss, sexueller Funktionsstörung bei Frauen, polyzystischem Ovariensyndrom (PCOS), gutartiger Prostatahyperplasie (benigne Prostatahyperplasie, BPH), Regelschmerzen (Dysmenorrhoe), zerebrovaskulärer Krankheit, Hirn-
schlag, Optikusneuropathie, Osteoporose, Kachexie, hydropischer Herzdekompensation, ischämischer Herzerkrankung, Artherio-sklerose, peripherer Arterienerkrankung, Bluthochdruck, Thrombozythämie, Autoimmunerkrankung, Entzündungs-
35 krankheit, Krebs, Krankheiten, die durch Störungen der Darmbeweglichkeit gekennzeichnet sind, Hyperglykämie, gestörter Glukosetoleranz, Diabetes, Insulinresistenz-Syndrom, glomerulärer Niereninsuffizienz, Nierenentzündung, Nierenversagen, erhöhtem Innenaugendruck, grünem Star, Makuladegeneration, Atemwegserkran-

kungen, tubulärer interstitieller Lungenerkrankung, akutem respiratorischem Distresssyndrom (ARDS), pulmonalarterieller Hypertonie, urologischen Krankheiten, überaktiver Blase, Blasenaustrittsobstruktion und Inkontinenz, bevorzugt Erektionsstörungen und pulmonaler Hypertonie.

5

13. Verwendung der wässrigen Lösung nach einem der Ansprüche 1 bis 6 oder Anspruch 10 oder die gelatinierte Zusammensetzung nach Anspruch 10 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung einer Krankheit, wobei die Inhibierung von PDE-5 von therapeutischem Nutzen ist, insbesondere wobei die Krankheit wie in Anspruch 12 definiert ist.

10

14. Verwendung von Gelatine zur Verbesserung der Löslichkeit eines PDE-5-Inhibitors, insbesondere von Tadalafil, in Wasser.

15

15. Verwendung nach Anspruch 14, wobei zur Verbesserung der Löslichkeit zusätzlich ein Polysorbat mit mindestens einem Fettsäurerest mit 16 oder 18 C-Atomen, insbesondere mindestens einem Stearinsäure- oder Ölsäurerest, bevorzugt ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Polysorbat 60, Polysorbat 61, Polysorbat 65, Polysorbat 80, Polysorbat 81 und Polysorbat 85, stärker bevorzugt Polysorbat 80, verwendet wird.

20