



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 06 799 T2 2004.09.23**

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 176 982 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 06 799.8**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/EP00/03739**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 931 072.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 00/66170**

(86) PCT-Anmeldetag: **20.04.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **09.11.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **06.02.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **26.11.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **23.09.2004**

(51) Int Cl.7: **A61K 47/12**

A61K 31/445, A61P 1/00

(30) Unionspriorität:
99201335 29.04.1999 EP

(73) Patentinhaber:
Janssen Pharmaceutica N.V., Beerse, BE

(74) Vertreter:
derzeit kein Vertreter bestellt

(84) Benannte Vertragsstaaten:
**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:
**DE PROOST, Eddy Andre Josee, 2300 Turnhout,
BE**

(54) Bezeichnung: **ORALVERABREICHBARE LÖSUNG VON PRUCALOPRID**

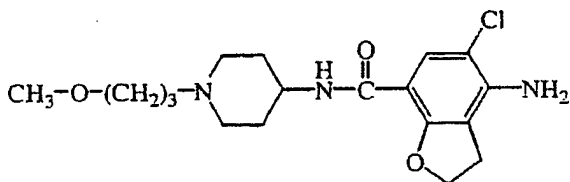
Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt,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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft eine oral zu verabreichende wäßrige Lösung mit Prucaloprid oder pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalzen davon mit guten organoleptischen Eigenschaften.

[0002] Prucaloprid, bei dem es sich um den Freinamen für das (1 : 1)-Bernsteinsäureadditionssalz von 4-Amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-[1-(3-methoxypropyl)-4-piperidiny]-7-benzofurancarbonsäureamid handelt, hat enterokinetische Eigenschaften, d. h. eine starke gastrointestinale prokinetische Wirkung.



Prucaloprid

[0003] Prucaloprid erleichtert sowohl die cholinerge als auch die nichtcholinerge nichtadrenerge (NANC) exzitatorische Neurotransmission und stimuliert die Kolonmotilität und die Defäkation bei Tieren. Es hat keine Affinität zu 5-HT_{2A}- und 5-HT₃-Rezeptoren, ist aber ein potenter und selektiver Agonist von 5-HT₄-Rezeptoren. Prucaloprid induziert große Kontraktionen im Kolon, die sich über die Länge des Kolons als peristaltische Welle fortpflanzen, und übt daher beträchtliche motilitätsverstärkende Wirkungen auf den Dickdarm aus.

[0004] Es wird angenommen, daß Prucaloprid enthaltende Formulierungen potentiell bei der Behandlung von Leiden, die mit einer schlecht funktionierenden Blase assoziiert sind, z. B. Harninkontinenz oder Harnverhalt, verwendet werden können.

[0005] Prucaloprid wird in der am 11. September 1991 veröffentlichten EP-0,445,862-A1 generisch beschrieben und in der am 30. Mai 1996 veröffentlichten WO 96/16060 im einzelnen offenbart.

[0006] Für viele Pharmazeutika ist als Verabreichungsweg die Verabreichung einer oralen Dosierungsform bevorzugt, da sie für eine einfache, billige Verabreichung sorgt. Einige Patienten, wie Kinder oder ältere Menschen, können jedoch Probleme haben, wenn sie eine feste Formulierung, wie eine Tablette oder Kapsel, schlucken sollen. Daher ist die Entwicklung einer flüssigen Formulierung zur oralen Verabreichung wünschenswert, da sie für eine verbesserte Patienten-Compliance sorgt.

[0007] In der EP-0,445,862-A1 wird eine orale zu verabreichende Lösung beschrieben, die Prucaloprid nur generisch enthält.

[0008] Bei Herstellung einer wäßrigen oral zu verabreichenden Lösung mit Prucaloprid gemäß Beispiel 22, S. 36, der EP-0,445,862-A2 und Verabreichung an eine Testgruppe von 24 Freiwilligen in einer Blindstudie wurde gefunden, daß eine derartige oral zu verabreichende Lösung unerwünschte organoleptische Eigenschaften aufwies; insbesondere ergab sich bei den meisten Freiwilligen ein betäubendes Gefühl auf der Zunge.

[0009] Es wurde unerwarteterweise gefunden, daß erfindungsgemäße oral zu verabreichende Prucalopridlösungen mit Benzoesäure kein betäubendes Gefühl auf der Zunge ergeben und somit annehmbare organoleptische Eigenschaften aufweisen. Des weiteren wurde die allgemeine Empfindung von Süße und Geschmack verbessert.

[0010] Der Begriff Prucaloprid umfaßt hier die freie Basenform und die pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalze davon. Als Säuren eignen sich beispielsweise anorganische Säuren, wie Halogenwasserstoffsäuren, z. B. Chlorwasserstoff- oder Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure, Phosphorsäure und dergleichen; oder organische Säuren, wie beispielsweise Essigsäure, Propansäure, Hydroxyessigsäure, Milchsäure, Brenztraubensäure, Oxalsäure, Malonsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Äpfelsäure, Weinsäure, Citronensäure, Methansulfonsäure, Ethansulfonsäure, Benzolsulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Cyclaminsäure, Salicylsäure, p-Aminosalicylsäure, Pamoasäure und dergleichen. Der Begriff Additions-salz umfaßt im Sinne der obigen Verwendung auch die Solvate, die Prucaloprid sowie dessen Salze zu bilden vermögen. Beispiele für derartige Solvate sind Hydrate, Alkoholate und dergleichen.

[0011] Bevorzugte pharmazeutisch unbedenkliche Säureadditionssalze von 4-Amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-[1-(3-methoxypropyl)-4-piperidiny]-7-benzofurancarbonsäureamid sind das (1 : 1)-Salzsäureadditionssalz und das (1 : 1)-Bernsteinsäureadditionssalz.

[0012] Die erfindungsgemäßen Lösungen haben einen pH-Wert von 2 bis 5, vorzugsweise von 3,5 bis 4,5 und ganz besonders bevorzugt von etwa 4. Der pH-Wert der Zusammensetzungen wird durch ein Puffersystem aufrechterhalten. Puffersysteme enthalten Mischungen geeigneter Mengen einer Säure, wie Phosphorsäure, Bernsteinsäure, Weinsäure, Milchsäure oder Citronensäure, und einer Base, insbesondere Natriumhydroxid oder Dinatriumhydrogenphosphat. Idealerweise hat der Puffer eine so große Kapazität, daß der vorgesehene pH-Bereich bei Verdünnung mit einem neutralen, leicht sauren oder leicht basischen Getränk eingehalten wird.

[0013] Konservierungsstoffe werden in Zubereitungen eingearbeitet, um bei der Herstellung oder Verwen-

derung unbeabsichtigt eingeschleppte Mikroorganismen abzutöten oder deren Wachstum zu inhibieren, und stellen daher essentielle Bestandteile dar. Die Wahl eines geeigneten Konservierungsstoffs für eine Zubereitung richtet sich nach dem pH-Wert, der Verträglichkeit mit anderen Bestandteilen, dem Verabreichungsweg, der Dosis und Häufigkeit der Verabreichung der Zubereitung, Verteilungskoeffizienten mit Bestandteilen und Behältern oder Verschlüssen, Grad und Art der Kontamination, der geforderten Konzentration und der Rate der antimikrobiellen Wirkung.

[0014] Benzoesäure hat nicht nur vorteilhafte organoleptische Eigenschaften, sondern ist auch ein Konservierungsstoff und wird zur Verhinderung des mikrobiellen Verderbs der oral zu verabreichenden Prucalopridlösungen in einer Konzentration von 0,5 mg/ml bis 3 mg/ml, vorzugsweise von 1 mg/ml bis 2 mg/ml und ganz besonders bevorzugt von 1,5 mg/ml verwendet.

[0015] Die pharmazeutisch unbedenklichen Süßungsmittel umfassen vorzugsweise mindestens einen Süßstoff, wie Saccharin, Natrium- oder Calciumsaccharin, Aspartam, Acesulfam-Kalium, Natriumcyclamat, Alitam, ein Dihydrochalcon-Süßstoff, Monellin, Steviosid oder Sucralose (4,1',6'-Trichlor-4,1',6'-tridesoxygalactosaccharose), vorzugsweise Saccharin oder Natrium- oder Calciumsaccharin, und gegebenenfalls einen Zuckeraustauschstoff, wie Sorbit, Mannit, Fructose, Saccharose, Maltose, Isomalt, Glucose, hydrierten Glucosesirup, Xylit, Karamel oder Honig.

[0016] Der Süßstoff wird zweckmäßigerweise in geringen Konzentrationen eingesetzt. So kann die Konzentration beispielsweise im Fall von Natriumsaccharin im Bereich von 0,01 bis 0,1% (w/v), bezogen auf das Gesamtvolumen der fertigen Formulierung, liegen und beträgt vorzugsweise etwa 0,05% (w/v).

[0017] Der Zuckeraustauschstoff, wie Sorbit, kann effektiv in größeren Mengen im Bereich von etwa 10 bis etwa 35% (w/v), vorzugsweise etwa 15 bis 30% (w/v) und besonders bevorzugt etwa 30% (w/v) verwendet werden.

[0018] Wird Sorbit als Zuckeraustauschstoff verwendet, so wird es vorzugsweise als wäßrige Lösung mit 70% (w/v) Sorbit verwendet.

[0019] Die pharmazeutisch unbedenklichen Geschmacksstoffe, die die bitter schmeckenden Bestandteile in den niedrig dosierten Formulierungen maskieren können, sind vorzugsweise Fruchtgeschmacksstoffe, wie Kirsch-, Himbeer-, Johannisbeer-, Erdbeergeschmack, Karamelschokoladengeschmack, Mint-Cool-Geschmack, Fantasy-Geschmack und ähnliche pharmazeutisch unbedenkliche starke Geschmacksstoffe. Jeder Geschmacksstoff kann in der fertigen Zusammensetzung in einer Konzentration im Bereich von 0,05 bis 1% (w/v) vorliegen. Vorteilhafterweise werden Kombinationen dieser starken Geschmacksstoffe verwendet. Vorzugsweise verwendet man einen Geschmacksstoff, der unter den sauren Bedingungen der Formulierung weder seinen Geschmack noch seine Farbe ändert oder verliert.

[0020] Die in Rede stehenden Lösungen können in an sich bekannten Behältern, wie Flaschen, Sprühvorrichtungen, Beuteln und dergleichen dargeboten werden. Gegebenenfalls kann man die Lösungen in Dosisinhaltsbehältern, z. B. Dosisinhaltsbeutel oder Dosisinhaltsflaschen, herstellen.

[0021] Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Herstellung der beschriebenen Lösungen. Hierbei wird der Wirkstoff innig mit den Trägerbestandteilen vermischt.

[0022] Im allgemeinen ist vorgesehen, daß eine therapeutisch wirksame Prucalopridmenge 0,001 mg/kg bis 1 mg/kg Körpergewicht und vorzugsweise 0,01 mg/kg bis 0,5 mg/kg Körpergewicht beträgt. Bei einem Behandlungsverfahren kann man auch Prucaloprid in einem Behandlungsschema mit zwischen zwei und vier Einnahmen pro Tag verabreichen.

[0023] Die als Tagesdosis bei der Behandlung erforderliche Menge an Prucaloprid oder einem pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalz davon wird nicht nur mit dem Verabreichungsweg, der Art des behandelten Leidens und dem Alter, Gewicht und Zustand des Patienten variieren und letztendlich im Ermessen des behandelnden Arztes liegen. Im allgemeinen liegt eine geeignete Tagesdosis jedoch im Bereich von 0,05 bis 50 mg pro Tag, insbesondere von 0,1 bis 20 mg pro Tag, besonders von 0,5 bis 10 mg pro Tag, vorzugsweise von 2 bis 4 mg pro Tag. Eine geeignete Tagesdosis zur Verwendung bei der Prophylaxe liegt im allgemeinen im selben Bereich. Es kann angebracht sein, die erforderliche Dosis in Form von zwei, drei, vier oder mehr Teildosen in entsprechenden Zeitabständen über den Tag verteilt zu verabreichen. Die Verabreichung kann vor oder nach der Nahrungsaufnahme (d. h. präprandial oder postprandial) erfolgen.

Versuchsteil.

Beispiel 1: Vergleichsstudie

[0024] Die Empfindung von Geschmack und Nachgeschmack von 2 Geschmacksstoffen (Kirschgeschmack 2 und Erdbeergeschmack) in Kombination mit 2 Süßungsmitteln (Sorbit, 70% (w/v), und Natriumsaccharin-dihydrat) wurde benotet. Hierzu wurden oral zu verabreichende flüssige Formulierungen, die einen der beiden Geschmacksstoffe enthielten, hinsichtlich Süße, Fruchtgeschmack, betäubendem Gefühl auf der Zunge und allgemeiner Empfindung von 24 Freiwilligen in einer Blindstudie beurteilt.

Tabelle 1: Zusammensetzung von Testformulierungen

	Formulierung (1)	Formulierung (2)
Verbindung	Konzentration	Konzentration
Kirschgeschmack 2	X1	-
Erdbeergeschmack	-	Y2
Sorbit (70% w/v)	X2	Y2
Natriumsaccharindihydrat	X3	Y3
para-Hydroxybenzoesäure- methylester	1,8 mg	1,8 mg
para-Hydroxybenzoesäure- propylester	0,2 mg	0,2 mg

[0025] Bei beiden Formulierungen (1) und (2) wurde der pH-Wert durch Zugabe von Natriumhydroxid auf 4 eingestellt und mit gereinigtem Wasser auf ein Gesamtvolumen von 1 ml aufgefüllt.

[0026] Zur Beurteilung der Effekte von Süße, Fruchtgeschmack, betäubendem Gefühl und Empfindung wurden vollfaktorielle Versuchspläne mit drei Faktoren und zwei Stufen angewandt.

Tabelle 1a: unabhängige Variablen und Experimentalfaktoren der ersten Reihe von Formulierungen

Faktor	Konzentration	Konzentration
X1	1 mg/ml	3 mg/ml
X2	150 mg/ml	300 mg/ml
X3	0,5 mg/ml	1 mg/ml

X1: Konzentration von Kirschgeschmack 2

X2: Konzentration von Sorbit (70% (w/v))

X3: Konzentration von Natriumsaccharindihydrat

Tabelle 1b unabhängige Variablen und Experimentalfaktoren der zweiten Reihe von Formulierungen

Faktor	Konzentration	Konzentration
Y1	1 mg/ml	3 mg/ml
Y2	150 mg/ml	300 mg/ml
Y3	0,5 mg/ml	1 mg/ml

Y1: Konzentration von Erdbeere

Y2: Konzentration von Sorbit (70% (w/v))

Y3: Konzentration von Natriumsaccharindihydrat

[0027] Somit wurden dem Testteam von 24 Freiwilligen zwei Formulierungen (1) und zwei Formulierungen (2) vorgelegt.

[0028] Die abhängigen (Antwort-) Variablen (Süße, Fruchtgeschmack, betäubendes Gefühl und generelle Note) wurden auf einer Skala von 1 bis 10 benotet.

[0029] Insgesamt schnitt Natriumsaccharindihydrat in einer Konzentration von 0,5 mg/ml und Sorbit (70% (w/v)) in einer Konzentration von 300 mg/ml besser ab.

[0030] Erdbeere schnitt besser ab als Kirschgeschmack 2. Erdbeere beeinflusste die Süße weniger als Kirsch-

geschmack 2, und der Fruchtgeschmack war stärker ausgeprägt.

[0031] Bei allen Formulierungen wurde jedoch ein betäubendes Gefühl auf der Zunge empfunden.

[0032] Wegen des betäubenden Gefühls auf der Zunge, das wahrscheinlich auf die Verwendung von para-Hydroxybenzoesäureestern (Parabenen) als Konservierungsstoff zurückzuführen ist, wurde ein weiterer Versuch mit Benzoesäure als Konservierungsstoff anberaumt.

Beispiel 2: Vergleichsstudie

[0033] Oral zu verabreichende flüssige Formulierungen mit einem der beiden Konservierungsstoffe (para-Hydroxybenzoesäureester oder Benzoesäure) wurden hinsichtlich Süße, Fruchtgeschmack und betäubendem Gefühl auf der Zunge und allgemeiner Empfindung von 6 Freiwilligen in einer Blindstudie beurteilt.

Tabelle 2: Zusammensetzung von Testformulierungen

Verbindung	Formulierung (3)	Formulierung (4)
	Konzentration	Konzentration
Erdbeergeschmack	3 mg	3 mg
Sorbit (70% w/v)	Z1	Z1
Natriumsaccharindihydrat	0,5 mg	0,5 mg
para-Hydroxybenzoesäure- methylester	1,8 mg	-
para-Hydroxybenzoesäure- propylester	0,2 mg	-
Benzoessäure	-	2 mg

Z1: Die Konzentration von Sorbit (70% (w/v)) beträgt 150 mg/ml oder 300 mg/ml

[0034] Bei beiden Formulierungen (3) und (4) wurde der pH-Wert durch Zugabe von Natriumhydroxid auf 4 eingestellt und mit gereinigtem Wasser auf ein Gesamtvolumen von 1 ml aufgefüllt.

[0035] Zur Beurteilung der Effekte von Süße, Fruchtgeschmack, betäubendem Gefühl und allgemeiner Empfindung wurde ein anwenderspezifischer Versuchsplan angewandt.

[0036] Die abhängigen (Antwort-) Variablen (Süße, Fruchtgeschmack, betäubendes Gefühl und allgemeine Empfindung) wurden auf einer Skala von 1 bis 10 benotet. Die Daten wurden mittels Einweg-ANOVA analysiert, um signifikante Unterschiede zwischen den individuellen Mittelwerten zu ermitteln.

[0037] Insgesamt wurde das betäubende Gefühl in Gegenwart von Benzoesäure nicht beobachtet, wohingegen es in oral zu verabreichenden Lösungen mit Parabenen (d. h. para-Hydroxybenzoesäuremethylester und para-Hydroxybenzoesäurepropylester) immer beobachtet wurde.

[0038] Die vom Freiwilligenteam am breitesten akzeptierte und empfohlene Zusammensetzung ist in Tabelle 3 aufgeführt.

Tabelle 3: bevorzugte Zusammensetzung

Verbindung	Formulierung (3)	
	Konzentration	Konzentration
Erdbeergeschmack	3 mg	0,3% (w/v)
Sorbit (70% w/v)	300 mg	30% (w/v)
Natriumsaccharindihydrat	0,5 mg	0,05% (w/v)
Benzoessäure	2 mg	0,2% (w/v)

[0039] Der pH-Wert wurde durch Zugabe von Natriumhydroxid auf 4 eingestellt, und es wurde mit gereinigtem Wasser auf ein Gesamtvolumen von 1 ml aufgefüllt.

Beispiel 3: Oral zu verabreichende Lösung (0,2 mg/ml Prucaloprid)

[0040] Die folgende Lösung enthält 0,2 mg/ml Prucaloprid in Form der freien Base als Wirkstoff oder 0,264 mg/ml Prucaloprid in Form des (1 : 1)-Bernsteinsäureadditionssalzes.

Prucaloprid-Bernsteinsäureadditionssalz(1 : 1)	264 mg
Benzoessäure	1500 mg
Sorbit (70% w/v)	230 mg
Natriumsaccharin	500 ml
Erdbeergeschmack	3000 mg
+ Natriumhydroxid zur Einstellung des pH-Werts auf 4	
+ gereinigtes Wasser bis zu einem Gesamtvolumen von 1000 ml.	

Patentansprüche

1. Oral zu verabreichende wäßrige Lösung, die einen pH-Wert von 2 bis 5 aufweist und als Wirkstoff 4-Amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-[1-(3-methoxypropyl)-4-piperidinyl]-7-benzofurancarbonsäureamid oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Säureadditionssalz davon und ferner Benzoessäure enthält.

2. Oral zu verabreichende Lösung nach Anspruch 1, bei der die Benzoessäuremenge im Bereich von 0,5 mg/ml bis 3 mg/ml liegt.

3. Oral zu verabreichende Lösung nach Anspruch 1 oder 2, bei der es sich bei dem pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalz von 4-Amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-[1-(3-methoxypropyl)-4-piperidinyl]-7-benzofurancarbonsäureamid um das (1 : 1)-Bernsteinsäureadditionssalz handelt.

4. Oral zu verabreichende Lösung nach Anspruch 1 oder 2, bei der es sich bei dem pharmazeutisch unbedenklichen Säureadditionssalz von 4-Amino-5-chlor-2,3-dihydro-N-[1-(3-methoxypropyl)-4-piperidinyl]-7-benzofurancarbonsäureamid um das (1 : 1)-Salzsäureadditionssalz handelt.

5. Oral zu verabreichende Lösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, bei der der pH-Wert im Bereich von 3,5 bis 4,5 liegt.

6. Oral zu verabreichende Lösung nach einem der vorhergehenden Ansprüche, ferner enthaltend einen Zuckeraustauschstoff in einem Konzentrationsbereich von 10 bis 35% (w/v) und einen Süßstoff in einem Konzentrationsbereich von 0,01 bis 0,1% (w/v).

7. Oral zu verabreichende Lösung nach Anspruch 6, bei der es sich bei dem Zuckeraustauschstoff um Sorbit und bei dem Süßstoff um Natriumsaccharin handelt.

8. Oral zu verabreichende Lösung nach Anspruch 1, enthaltend die folgenden Bestandteile:

Prucaloprid-Bernsteinsäureadditionssalz(1 : 1)	264 mg
Benzoessäure	1500 mg
Sorbit (70% w/v)	230 mg
Natriumsaccharin	500 ml
Erdbeergeschmack	3000 mg
+ Natriumhydroxid zur Einstellung des pH-Werts auf 4	
+ gereinigtes Wasser bis zu einem Gesamtvolumen von 1000 ml.	

9. Verfahren zur Herstellung einer organoleptisch annehmbaren und oral zu verabreichenden wäßrigen Lösung, die als Wirkstoff Prucaloprid oder ein pharmazeutisch unbedenkliches Säureadditionssalz davon enthält, bei dem man einer derartigen Lösung Benzoessäure zugibt und den pH-Wert auf einen Bereich von 2 bis 5 einstellt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen