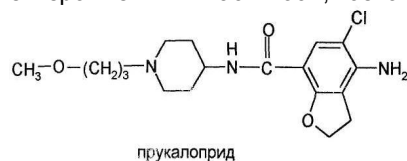


Даний винахід належить до пероральних водних розчинів, які містять прукалоприд або його фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі, та мають добрі органолептичні властивості.

Прукалоприд, який є загальною назвою для адитивної солі 4-аміно-5-хлоро-2,3-дигідро-М-[1-(3-метоксипропіл)-4-піперидиніл]-7-бензофуран-карбоксаміду бурштинової кислоти (1:1), має ентерокінетичні властивості, тобто має сильну шлунково-кишкову поокінетичну активність.



прукалоприд

Прукалоприд сприяє як холінергічній, так і нехолінергічній неадренергічній (NANC) збуджувальній нейротрансмісії та очищенню кишечника тварин. Він не має спорідненості для 5-HT_{2A} та 5-HT₃ рецепторів, проте є сильним та селективним антагоністом 5-HT₄ рецепторів. Прукалоприд стимулює сильні скорочення у товстій кишці, які продовжуються у межах довжини товстої кишки як перистальтичне коливання та, завдяки цьому, має суттєвий ефект підсилення перистальтики у товстій кишці.

Рецептури, що містять прукалоприд, вважають потенційно корисними при лікуванні станів, пов'язаних з нездоровим функціонуванням сечового міхура, наприклад, нетримання або затримка сечі.

Загалом, прукалоприд описано у патенті EP-0,445,862-A1, який опубліковано 11 вересня 1991р., та ще більш детально його описано у заявці WO-96/16060, що опублікована 30 травня 1996.

Для більшості фармацевтичних препаратів введення препарату у вигляді пероральної форми є бажаним шляхом введення, тому що воно є легким та економним. Проте деякі пацієнти, такі як, наприклад, діти або люди похилого віку, можуть мати проблеми при потребі проковтнути тверду форму рецептури, таку як, наприклад, таблетка або капсула. Таким чином, бажано розробити рідку форму рецептури, оскільки вона відповідає підвищеним вимогам пацієнтів.

Патент EP-0,445,862-A1 описує пероральний розчин, який містить прукалоприд як звичайний засіб.

Коли водний пероральний розчин, що містить прукалоприд, було приготовано у відповідності з прикладом 22, стр.36, або EP-0,445,862-A2 та призначено групі з 24 добровольців, на яких проводили тест за допомогою сліпого методу дослідження, було винайдено, що такий пероральний розчин має небажані органолептичні властивості, а саме більшість добровольців відчували заціпеніле відчуття на язичку.

Непередбачено було винайдено, що пероральні розчини прукалоприду, які за даним винаходом містять бензойну кислоту, не викликають заціпеніле відчуття на язичку та таким чином мають прийнятні органолептичні властивості. Більш того, було поліпшено загальне відчуття солодкості та смаку.

Термін "прукалоприд", що тут використовується, включає форму вільної основи та його фармацевтично прийнятні кислотно-адитивні солі. Відповідні кислоти включають, наприклад, неорганічні кислоти, такі як галогеноводневі кислоти, наприклад, хлороводнева або бромоводнева кислоти, сірчана кислота, азотна кислота, фосфорна та їм подібні кислоти; або органічні кислоти, наприклад, оцтова кислота, пропанова кислота, гідроксиоцтова кислота, молочна кислота, піровиноградна кислота, щавлева кислота, малінова кислота, бурштинова кислота, малеїнова кислота, фумарова кислота, яблучна кислота, винна кислота, лимонна кислота, метансульфонова кислота, етансульфонова кислота, бензолсульфонова кислота, р-толуенсульфонова кислота, цикламова кислота, саліцилова кислота, р-аміносаліцилова кислота, памова кислота та їм подібні кислоти.

Термін "адитивна сіль", що використовується вище, також включає сольвати, що може утворювати як прукалоприд, так само як і його солі. Прикладами таких сольватів є, наприклад, гідрати, алкоголяти та їм подібні.

Бажаними фармацевтично прийнятними кислотно-адитивними солями 4-аміно-5-хлоро-2,3-дигідро-К-[1-(3-метоксипропіл)-4-піперидиніл]-7-бензофуран-карбоксаміду є адитивна сіль соляної кислоти (1:1) та адитивна сіль бурштинової кислоти (1:1).

Розчини за даним винаходом мають рН від 2 до 5, бажано від 3,5 до 4,5, більш бажано приблизно 4. РН композицій підтримується за допомогою буферної системи. Буферна система включає суміші відповідних кількостей кислот, таких як, фосфорна, бурштинова, винна, молочна, або лимонна кислота, та основи, а саме, гідроксид натрію або двонатрієва кислота сіль фосфорної кислоти. Ідеально, щоб буфер при розчиненні мав достатню здатність підтримувати рН заданого діапазону нейтральним, злегка підкисленим або злегка підлужним напоєм.

Консерванти включаються до препаратів для того, щоб знешкодити або пригнітити розвиток мікроорганізмів, що невідомо введені під час виробництва або використання та, таким чином, є важливими інгредієнтами. Вибір прийнятних інгредієнтів для препарату залежить від рН, сумісності з іншими інгредієнтами, шляху введення, дози та частоти введення препарату, коефіцієнтів розподілу інгредієнтів та упаковки або укупорки, рівня та типу забруднення, необхідної концентрації та ступеня антимікробного ефекту.

Додатково до її корисних органолептичних властивостей, бензойна кислота є також консервантом та використовується для запобігання мікробного руйнування пероральних розчинів у концентрації від 0,5мг/мл до 3мг/мл, бажано від 1мг/мл до 2мг/мл, більш бажано від 1,5мг/мл.

Фармацевтично прийнятні підсолоджувачі включають, бажано, принаймні один сильний підсолоджувач, такий як сахарин, сахарин натрію або кальцію, аспартам, калій ацесульфам, цикламат натрію, алітам, дигідроалконовий підсолоджувач, монелін, стевіозид або сахаралозу (4,1',6'-трихлоро-4,1',6'-тридеооксигалактосахароза), бажано сахарин, сахарин натрію або кальцію, та необов'язково об'ємний підсолоджувач, такий як сорбіт, маніт, фруктоза, сахароза, мальтоза, ізомальт, глюкоза, гідрогенізований глюкозовий сироп, ксиліт, карамель або мед.

Сильний підсолоджувач прийнятно застосовується у низьких концентраціях. Наприклад, у випадку сахаринного натрію концентрація може бути у межах від 0,01% до 0,1%(вага/об'єм), виходячи з загального об'єму вихідної рецептури, та бажано від 0,05%(вага/об'єм).

Об'ємний підсолоджувач, такий як сорбіт, може бути використано у великих кількостях у межах від приблизно 10% до 35%(вага/об'єм), бажано від приблизно 15% до 30%(вага/об'єм), більш бажано приблизно 30%(вага/об'єм).

Коли сорбіт використовують як об'ємний підсолоджувач, бажано використовувати водний розчин, що містить 70%(вага/об'єм) сорбіту.

Фармацевтично прийнятні смаки, які можуть маскувати гіркий смак інгредієнтів у низькодозованих рецептурах, є бажано фруктові смаки, такі як вишневий, малиновий, чорно-смородиновий, полуничний смак, карамельно-шоколадний смак, смак прохолодної м'яти, фантазійний смак та подібні фармацевтично прийнятні стійкі смаки. Кожний смак може бути представлено у вихідній композиції у концентрації, що коливається від 0,05% до 1%(вага/об'єм).

Переважно використовують комбінації згаданих смаків. Бажано, щоб смак, що використовується, не зазнавав будь-яких змін або втрат та кольору під впливом кислих умов у рецептурі.

Розчини за даним винаходом можуть бути представлені у відомих з цієї галузі ємкостях, таких як пляшки, розпилюючі пристрої, маленькі пакети, та їм подібні. При потребі, розчини виробляють у контейнерах для одиничних доз, наприклад, маленькі пакети з одиничними дозами та пляшки з одиничними дозами.

Крім того, даний винахід стосується приготування описаних розчинів. Приготування включає ретельне перемішування активного інгредієнта з інгредієнтами-носіями.

Загалом очікують, що терапевтично ефективна кількість прукалоприду може бути від приблизно 0,001мг/кг до приблизно 1мг/кг ваги тіла, бажано від приблизно 0,01мг/кг до приблизно 0,5мг/кг ваги тіла. Спосіб лікування може також включати введення прукалоприду у режимі між двома або чотирма вживаннями протягом дня.

Кількість прукалоприду або його фармацевтично прийнятної кислотнo-адитивної солі, що є необхідною денною дозою при лікуванні, буде змінюватися не тільки у залежності від способу введення, характеру стану, що лікується, та віку, ваги і стану пацієнта та буде, зрештою, залежати від рішення лікаря. Проте, загалом, прийнятна денна доза буде у межах від приблизно 0,05 до приблизно 50мг на день, зокрема від приблизно 0,1 до 20мг на день, краще від приблизно 0,5 до 10мг на день, бажано від 2 до 4мг на день. Прийнятно вводити необхідну дозу як дві, три, чотири або більше субдози через прийнятні інтервали протягом дня. Введення може бути до або після вживання їжі (тобто дообіднє або післяобіднє).

Експериментальна частина.

Приклад 1: Порівняльне вивчення

Було оцінено відчуття смаку та смак, що залишається у роті після вживання 2 присмаків (присмак вишні 2 та присмак полуниці) у комбінації з 2 підсолоджувачами (сорбітол 70% (вага/об'єм) та дигідрат сахарину натрію). Тому, пероральні рідкі рецептури, що містять один з двох присмаків, були оцінені на солодкість, фруктовий присмак, заціпеніле відчуття на язичку та загальне відчуття у 24 добровольців за допомогою сліпого методу дослідження.

Таблиця 1

Композиція рецептур,
що піддаються тестуванню

	Рецептура (1)	Рецептура (2)
Сполука	Концентрація	Концентрація
Присмак вишні 2	X1	-
Полуничний присмак	-	Y2
Сорбітол (70% вага/об'єм)	X2	Y2
Дигідрат сахарину натрію	X3	Y3
Метил парагідроксибензоат	1,8мг	1,8мг

Пропіл парагідроксибензоа т	0,2мг	0,2мг
-----------------------------------	-------	-------

В обох рецептурах (1) та (2) додали гідрохлорид натрію для доведення рН до 4 та додали очищену воду до загального об'єму 1мл.

Два трьохфакторних, двохрівневих повнофакторних експерименти, що відсівають, було застосовано для оцінення ефектів солодкості, фруктового смаку, заціпенілого відчуття на язичку та сприйняття.

Таблиця 1а

Незалежні перемінні та експериментальні фактори першої серії рецептур

Фактор	Концентрація	Концентрація
X1	1мг/м	3мг/мл
X2	150мг/мл	300мг/мл
X3	0,5мг/мл	1мг/мл

X1: концентрація присмаку вишні 2

X2: концентрація сорбітолу 70%(вага/об'єм)

X3: концентрація дигідрату сахарину натрію

Таблиця 1b

Незалежні перемінні та експериментальні фактори другої серії рецептур

Фактор	Концентрація	Концентрація
Y1	1мг/мл	3мг/мл 300мг/мл
Y2	150мг/мл	1мг/мл
Y3	0,5мг/мл	

Y1: концентрація присмаку полуниці

Y2: концентрація сорбітолу 70% (вага/об'єм)

Y3: концентрація дигідрату сахарину натрію

Отже, дві рецептури (1) та дві рецептури (2) були представлені на іспитовий стенд з 24 добровольців.

Залежні (реакція) перемінні (солодкість, фруктовий смак, заціпеніле відчуття та загальний бал) були оцінені за шкалою з 1 до 10.

Загалом, дигідрат сахарину натрію оцінено кращим при концентрації 0,5мг/мл, сорбітол 70%(вага/об'єм) - при концентрації 300мг/мл.

Присмак полуниці оцінено кращим, ніж присмак вишні 2. Присмак полуниці впливав на солодкість менш, ніж присмак вишні 2, та фруктовий смак був більш різко виражений.

Проте, заціпеніле відчуття на язичку відчувалося з усіма рецептурами.

Внаслідок заціпенілого відчуття на язичку, можливо, завдяки використанню парагідроксибензоатів (парабенів) як консервантів, було проведено інший експеримент з бензойною кислотою як консервантом.

Приклад 2: Порівняльне дослідження

Пероральні рідкі рецептури, що містять один або два консерванти (парагідроксибензоати або бензойна кислота), були оцінені на солодкість, фруктовий

присмак, заціпеніле відчуття на язичку загальним балом 6 добровольцями за допомогою сліпого методу дослідження.

Таблиця 2

Композиція рецептур, що піддаються тестуванню

	Рецептура(3)	Рецептура(4)
Сполука	Концентрація	Концентрація
Полуничний	3мг	3мг

присмак		
сорбітол (70%вага/об'єм)	Z1	Z1
дигідрат сахарину натрію	0,5мг	0,5мг
метил парагідрокси- бензоат	1,8мг	-
пропіл парагідрокси- бензоат	0,2мг	-
бензойна кислота	-	2мг

Z1: концентрація сорбітолу 70%(вага/об'єм) є
150мг/мл або 300мг/мл

В обох рецептурах (3) та (4) гідроксид натрію було додано для доведення рН до 4 та додано очищену воду до загального об'єму у 1мл.

Модель, орієнтована на користувача, була застосована для оцінки ефектів солодкості, фруктового присмаку, заціпенілого відчуття і загального балу.

Залежні (реакція) перемінні (солодкість, фруктовий смак, заціпеніле відчуття та загальний бал) були оцінені за шкалою з 1 до 10. Дані були проаналізовані з використанням одностороннього дисперсійного аналізу для визначення значних різнобічностей між окремими засобами.

В цілому, заціпеніле відчуття на язичку не спостерігалось у присутності бензойної кислоти, у той час воно завжди спостерігалось у пероральних розчинах, що містять парабени (тобто метил парагідроксибензоат та пропіл парагідроксибензоат)

Таблиця 3 наводить композицію найбільш широко прийняту та рекомендовану групою добровольців.

Таблиця 3
Бажана композиція

Сполука	Рецептура (3)	
	Концентрація	
Смак полуниці	3мг	0,3%(вага/об'єм)
Сорбітол (70%ваг/об'єм)	300мг	30%(вага/об'єм)
Дигідрат сахарину натрію	0,5мг	0,05%(вага/об'єм)
Бензойна кислота	2мг	0,2(вага/об'єм)

Дигідрат сахарину натрію було додано для доведення рН до 4, при цьому додали очищену воду до загального об'єму у 1мл.

Приклад 3 : Пероральний розчин (0,2мг/мл прукалоприду)

Наступний розчин містить 0,2мг/мл прукалоприду в його формі вільної основи як активний інгредієнт або 0,264мг/мл прукалоприду як його адитивну сіль бурштинової кислоти (1:1).

адитивна сіль прукалоприду	
бурштинової кислоти (1:1)	264мг
бензойна кислота	1500мг
сорбітол (70%вага/об'єм)	230мг
сахарин натрію	500мг
смак полуниці	3000мг
+гідрохлорид натрію для доведення	
рН до значення 4	
+очищена вода до загального об'єму	1000мл