

(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 215 469 A5

3(51) A 61 K 31/48
A 61 K 31/725

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

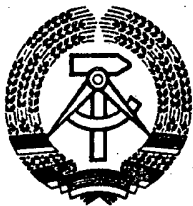
In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

| | | | | | |
|------|----------------------|------|----------|------|----------|
| (21) | APA 61 K / 257 744 1 | (22) | 09.12.83 | (44) | 14.11.84 |
| (31) | P3245695.6 | (32) | 10.12.82 | (33) | DE |

| | |
|------|---|
| (71) | siehe (73) |
| (72) | Bühlmann, Hans, Dr. rer. nat., CH; Welzel, Dieter, Dr. med., DE |
| (73) | Sandoz AG, CH-4002 Basel, CH |

(54) Verfahren zur Herstellung eines therapeutischen Präparates

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines therapeutischen Präparates zur Prophylaxe von Thrombosen. Ziel der Erfindung ist die Herstellung eines Präparates, mit dem die für die prophylaktische Behandlung von Thrombosen benötigte Dosis der Kombination eines hydrierten Ergotalkaloids mit vasokonstriktorisches Eigenschaften und Heparin wesentlich gesenkt werden kann. Erfindungsgemäß wird ein hydriertes Ergotalkaloid (i) mit vasokonstriktorisches Wirkung oder dessen Säureadditionssalz und ein niedermolekulares Heparin (ii) oder dessen Salze innig vermischt oder die beiden Komponenten in einem pharm. unschädlichen Lösungsmittel gelöst; oder es wird eine Lösung von Ergotalkaloid (i) und gegebenenfalls eines anästhetisch wirkenden Acetanilids in einem Lösungsmittelmilieu, enthaltend einen pharm. unbedenklichen Mono- oder Polyalkohol, hergestellt, sowie eine Lösung von Heparin (ii) und des Magnesium- oder Calciumsalzes der Äthylendiamintetraessigsäure in Wasser hergestellt, die beiden Lösungen vermischt und gegebenenfalls weitere Anteile Wasser und/oder Mono- und/oder Polyalkohole zugesetzt.



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) **DD** (11) **215 469 A5**3(51) **A 61 K 31/48**
A 61 K 31/725

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

| | | | | | |
|------|-----------------------|------|----------|------|----------|
| (21) | AP A 61 K / 257 744 1 | (22) | 09.12.83 | (44) | 14.11.84 |
| (31) | P3245695.6 | (32) | 10.12.82 | (33) | DE |

| | |
|------|---|
| (71) | siehe (73) |
| (72) | Bühlmann, Hans, Dr. rer. nat., CH; Welzel, Dieter, Dr. med., DE |
| (73) | Sandoz AG, CH-4002 Basel, CH |

(54) Verfahren zur Herstellung eines therapeutischen Präparates

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines therapeutischen Präparates zur Prophylaxe von Thrombosen. Ziel der Erfindung ist die Herstellung eines Präparates, mit dem die für die prophylaktische Behandlung von Thrombosen benötigte Dosis der Kombination eines hydrierten Ergotalkaloids mit vasokonstriktorischen Eigenschaften und Heparin wesentlich gesenkt werden kann. Erfindungsgemäß wird ein hydriertes Ergotalkaloid (i) mit vasokonstriktorischer Wirkung oder dessen Säureadditionssalz und ein niedermolekulares Heparin (ii) oder dessen Salze innig vermischt oder die beiden Komponenten in einem pharm. unschädlichen Lösungsmittel gelöst; oder es wird eine Lösung von Ergotalkaloid (i) und gegebenenfalls eines anästhetisch wirkenden Acetanilids in einem Lösungsmittelmilieu, enthaltend einen pharm. unbedenklichen Mono- oder Polyalkohol, hergestellt, sowie eine Lösung von Heparin (ii) und des Magnesium- oder Calciumsalzes der Äthylendiamintetraessigsäure in Wasser hergestellt, die beiden Lösungen vermischt und gegebenenfalls weitere Anteile Wasser und/oder Mono- und/oder Polyalkohole zugesetzt.

ISSN 0433-6461

21 Seiten

Zur PS Nr. *215 469*.....

ist eine Zeitschrift erschienen.

(Teilweise bestätigt gem. § 18 Abs. 1 d. Änd.Ges.z.Pat.Ges.)

27.4.1984

AP A 61 K/257 441

63 261/12

1
- 5 -

Verfahren zur Herstellung eines therapeutischen Präparates

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines therapeutischen Präparates, das ein hydriertes Ergotalkaloid mit vasokonstriktorischer Wirkung bzw. dessen pharm. unbedenkliche Säureadditionssalze und ein niedermolekulares Heparin bzw. dessen pharm. unbedenkliche Salze enthält.

Das erfindungsgemäße therapeutische Präparat ist zur Prophylaxe von Thrombosen, insbesondere postoperativen Thrombosen, verwendbar.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Es ist bekannt, daß die Verabreichung von natürlichem Heparin (mittl. Molgew. 14.000 bis 18.000) zusammen mit einem hydrierten Ergotalkaloid, das vasokonstriktorische Eigenschaften besitzt, insbesondere Dihydroergotamin, besondere Vorteile bei der Prophylaxe von Thrombosen, insbesondere von postoperativen Thrombosen, besitzt (siehe beispielsweise DE-AS 2 554 533), und dementsprechend ist die Heparin/Dihydroergotamin-Therapie eine wertvolle und allgemein verbreitete Behandlungsart bei Patienten mit hohem Thromboserisiko, insbesondere als Folge von Operationen. Die Verabreichung erfolgt im allgemeinen parenteral, d. i. mittels intravenöser Injektion, und verschiedene Zusammensetzungen, beispielsweise mit verbesserter Stabilität

27.4.1984

AP A 61 K/257 441

63 261/12

²
- 8 -

verglichen mit gewöhnlichen Lösungen zur Verwendung in der obigen Indikation sind aus der Literatur bekannt (siehe US-PS 4 402 929) und im Handel erhältlich.

Erfindungsgemäß wurde überraschenderweise gefunden, daß man besonders gute Resultate bei der Prophylaxe von postoperativen Thrombosen erhält, falls die Heparin-Komponente, der beispielsweise aus der DE-AS 2 554 533 bekannten Kombination ein im Vergleich zum natürlichen Heparin niedriges mittleres Molekulargewicht besitzt. Im besonderen wurde gefunden, daß bei Verwendung von niedermolekularem Heparin zusammen mit hydrierten Ergotalkaloiden, die vasokonstriktorische Eigenschaften besitzen, insbesondere Dihydroergotamin anstelle der bekannten Zusammensetzungen, die natürliches Heparin enthalten, die therapeutische Verwendbarkeit, d. i. die Dauer der antithrombotischen Wirkung dramatisch verbessert wird, wobei die täglich benötigte Dosis der Heparin und der hydrierten Ergotalkaloid-Komponente zur wirksamen Thromboseprophylaxe entsprechend reduziert werden kann.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines therap. Präparates, mit dessen Hilfe es möglich ist, die für die prophylaktische Behandlung von Thrombosen benötigte Dosis der Kombination eines hydrierten Ergotalkaloids mit vasokonstriktorischer Eigenschaft und Heparin wesentlich zu senken.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur

27.4.1984

AP A 61 K/257 441

63 261/12

³
- 6a -

Herstellung eines Präparates mit den gewünschten Eigenschaften zur Verfügung zu stellen.

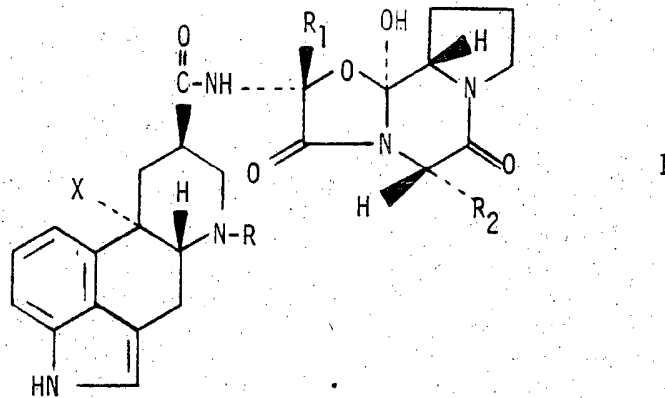
Erfindungsgemäß gelingt es, nachdem die Kombination zweckmäßigerweise mittels Injektion verabreicht wird, mit Hilfe des erfindungsgemäßen therapeutischen Präparates auch infolge nur einmaliger Verabreichung pro Tag, das Unbehagen des Patienten zu vermindern. Dies ist besonders wichtig bei Patienten, die sich von schweren Operationen erholen.

Dementsprechend betrifft die vorliegende Erfindung ein therapeutisches Präparat, enthaltend

- i) ein hydriertes Ergotalkaloid mit vasokonstriktorischer Wirkung oder dessen pharm. unbedenkliche Säureadditionssalze und

ii) ein niedermolekulares Heparin oder dessen pharm. unbedenkliche Salze.

Als hydrierte Ergotalkaloide gemäss i) verwendet man insbesondere Verbindungen der Formel I,



5 worin

R für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

R₁ für Methyl, Aethyl oder Isopropyl,

R₂ für Isopropyl, sek. Butyl, Isobutyl oder Benzyl und

X für Wasserstoff oder Methoxy stehen,

10 oder deren pharm. unbedenkliche Säureadditionssalze.

Besonders bevorzugt sind gemäss i) das Dihydroergotamin, das 6-nor-6-Isopropyl-9,10-dihydr-2'β-methyl-5'α-benzyl-ergopeptin und das Dihydrovalin oder deren pharm. unbedenkliche Säureadditionssalze.

15 Insbesondere verwendet man als Salze der hydrierten Ergotalkaloide die Methansulfonate, Maleinate und Tartrate. Das Dihydroergotamin wird insbesondere als Methansulfonat verabreicht.

Als "niedermolekulares Heparin" gemäss ii) wird erfindungs-
gemäss ein Heparin verwendet, das beispielsweise mit Hilfe
der Isolierung der kurzkettigen Anteile oder durch Spaltung
der Ketten des natürlichen Heparins erhalten wird. Hierdurch
5 gelingt es, das mittlere Molekulargewicht des Heparins wesent-
lich zu senken.

Das erfindungsgemäss verwendete niedermolekulare Heparin be-
sitzt ein mittleres Molekulargewicht von ca. 10.000 oder
weniger, insbesondere von ca. 8.000 oder weniger. Vorzugsweise
10 beträgt das mittlere Molekulargewicht nicht weniger als ca.
4.000, insbesondere nicht weniger als ca. 5.000, ganz beson-
ders nicht weniger als ca. 6.000. Besonders bevorzugte Kom-
ponenten gemäss ii) besitzen ein mittleres Molekulargewicht
von ca. 4.000 bis ca. 10.000 insbesondere von ca. 5.000 bis
15 ca. 8.000, beispielsweise von ca. 7.000 \pm 1.000 oder von ca.
6.000 \pm 1.000. Es ist ferner bevorzugt, dass die Komponente
ii) von relativ einheitlicher Molekulargewichtsverteilung
ist, wobei beispielsweise zumindest 60%, insbesondere 80%
der Polymereinheiten ein Molekulargewicht besitzen, das sich
20 innerhalb der vorgenannten Grenzen befindet, d.i. das Mole-
kulargewicht 10.000 oder weniger beträgt.

Geeignete pharm. unbedenkliche Salze des niedermolekularen
Heparins als Komponente ii) sind die Calcium- und Kalium-,
insbesondere jedoch die Natriumsalze.

25 Das niedermolekulare Heparin oder dessen pharm. unbedenkliche
Salze, die als Komponente ii) verwendet werden, können auf
an sich bekannte Weise hergestellt werden, beispielsweise
durch Isolierung der Niedrig-Molekulargewichtsfractionen aus
natürlichem Heparin, beispielsweise durch fraktionierte
30 Fällung und Ultrafiltration wie in der DE-OS 29 45 591 be-

5 schrieben oder durch Depolymerisation der hochmolekularen Fraktionen des natürlichen Heparins, beispielsweise durch chemischen Abbau wie beispielsweise in der belg. Patentschrift No. 888 864 oder der europ. Patenmeldung No. 27 089 beschrieben. Die Komponente ii) kann aber auch durch Kombination dieser Verfahren beispielsweise durch Abtrennung der niedermolekularen Anteile aus dem natürlichen Heparin gefolgt von der Depolymerisation der verbleibenden hochmolekularen Anteile erfolgen, wobei ein niedermolekulares Heparin erhalten wird, das
10 gegebenenfalls mit dem durch Abtrennung erhaltenen niedermolekularen Heparin vermischt wird.

Erfindungsgemäss wird ein niedermolekulares Heparin bevorzugt, das keine oder keine wesentliche chemische Veränderung erfahren hat.

15 Die Komponenten i) und ii) des erfindungsgemässen therap. Präparates sind zweckmässigerweise anwesend in einem Verhältnis von 1 mg der Komponente i) zu 300 bis 70.000 (beispielsweise 500 bis 70.000), vorzugsweise 300 bis 35.000 IE (internat. Einheiten) der Komponente ii). Insbesondere sind
20 die Komponenten i) und ii) anwesend in einem Verhältnis von 1 mg der Komponente i) zu 1.000 bis 20.000 (beispielsweise 2.000 bis 20.000), insbesondere 1.000 bis 10.000 IE der Komponente ii). Falls die Komponenten i) und/oder ii) in Form von pharm. annehmbaren Salzen anwesend sind, soll die
25 äquivalente Menge des Salzes verwendet werden, die den angegebenen Verhältnissen der Komponenten entspricht.

Das erfindungsgemässe Präparat wird zweckmässigerweise mittels Injektion verabreicht. Dementsprechend soll sich das Präparat in flüssiger Form befinden. Obzwar es möglich wäre, eine einfache wässrige oder wässrig alkoholische Lösung her-

5 zustellen, ist dieser Weg nicht empfehlenswert, nachdem die Komponenten i) und ii) bei Abwesenheit eines Stabilators miteinander unter Bildung eines schwerlöslichen Salzes reagieren würden. Dementsprechend sind solche einfachen Lösungen wegen ihrer geringen Lagerfähigkeit ohne praktischen Wert.

10 Bevorzugte Zusammensetzungen entsprechen denjenigen, die beispielsweise im US-Patent No. 4 402 949 beschrieben werden und als zusätzliche Komponente iii) ein pharm. unbedenkliches Calcium oder Magnesiumsalz der Aethylendiamintetraessigsäure

15 (EDTA) als Stabilisierungsmittel enthalten. Das Lösungsmittelmedium enthält hierbei vorzugsweise IV) Wasser und V) einen pharm. unbedenklichen Mono- oder Polyalkohol.

Empfohlene Calcium- und Magnesiumsalze von EDTA als Komponente iii) sind die Mono-Magnesium- und Mono-Calciumsalze und umfassen ebenfalls pharm. unbedenkliche Polymetallsalze, die neben

20 den Calcium- und Magnesiumionen noch weitere monovalente Metallionen, wie Natrium- oder Kaliumionen, enthalten. Das erfindungsgemäss bevorzugte Salz ist das Mono-Calcium-bis-Natriumsalz ($\text{Ca Na}_2 \text{ EDTA}$), ebenfalls bekannt als Calcium-titriplex. Das Mono-Magnesium-bis-Kaliumsalz ($\text{Mg K}_2 \text{ EDTA}$)

25 ist hierbei ebenfalls zu erwähnen.

Die Komponente iii) ist vorzugsweise anwesend in einem Anteil von 1 bis 50 mg, insbesondere 1 bis 25 mg, ganz besonders 1 bis 10 mg, bezogen auf einen Anteil von 5.000 IE der Komponente ii). Die Komponenten IV und V des Lösungsmittelgemisches

30 sind vorzugsweise anwesend in einem Anteil von 45 bis 72%

und 28 bis 55% bezogen auf das Gesamtvolumen des Präparates.
Als Komponente V werden Aethanol, Propylenglykol, Polyäthylenglykol (mittl. Molgew. von ca. 400), Diäthylenglykol, Triäthylenglykol und Glycerin als auch deren Gemische bevorzugt.
5 Insbesondere besteht die Komponente V aus a) Aethanol und b) Triäthylenglykol oder c) Glycerin und d) Propylenglykol. In solchen Gemischen sind die Komponenten a) und b) vorzugsweise anwesend in einem Verhältnis von 1 zu 6 bis 10, insbesondere 1 zu 8 (Gewichtsverhältnisse) und die Komponenten
10 c) und d) sind vorzugsweise anwesend in einem Verhältnis von 1 zu 8 bis 12, insbesondere 1 zu 10 (Gewichtsverhältnisse). In einer bevorzugten Ausführungsform enthalten die Lösungen der Komponenten i) und ii) als weitere Komponente vi) ein physiologisch unbedenkliches Anästhetikum. Eine anästhetische
15 Komponente vi) ist vorzugsweise ein Anästhetikum mit Acetanilid-Struktur. Es handelt sich hierbei um Acetanilide, insbesondere um 2-Amino-N-phenyl-acetanilid-Derivate oder deren pharm. unbedenkliche Salze, die eine anästhetische Wirkung entwickeln. Bevorzugte Acetanilide sind 2-(Diäthylamino)-N-(2,6-dimethylphenyl)-acetamid (ebenfalls als Lidocain be-
20 (2,6-dimethylphenyl)-acetamid (ebenfalls als Lidocain bekannt), 2-(Butylamino)-N-(2-chlor-6-methyl-phenyl)-acetamid (ebenfalls als Hostacain bekannt) und 2-(2-Diäthylamino-acetamido)-m-toluolsäuremethyl-ester (ebenfalls als Baycain bekannt).

25 Ueblicherweise verwendete Salze dieser Acetanilide sind beispielsweise die Hydrochloride. Falls die Komponente vi) anwesend ist, so soll ihr Anteil von 1 bis 2% bezogen auf das Gesamtgewicht des Präparates betragen.

Es wird noch darauf hingewiesen, dass zwar Lösungen wie oben angegeben für die Verwendung gemäss der vorliegenden Erfindung am besten geeignet sind, andererseits aber die Möglichkeit besteht, andere Verabreichungsformen zu verwenden. Beispiele dieser anderen Formen wären lyophilisierte Präparate, die vor der Verabreichung in Lösung gebracht werden müssen. Die Präparate gemäss der Erfindung können noch weitere Zusätze wie Träger, Verdünnungsmittel, Stabilisatoren, Konservierungsmittel, Farbstoffe, oberflächenaktive Stoffe usw. enthalten.

Das erfindungsgemässe therapeutische Präparat wird zur Prophylaxe von postoperativen Thrombosen verwendet.

Die günstige anti-thrombotische Wirkung des erfindungsgemässen Präparates zeigt sich insbesondere im I^{125} -Fibrinogen-Test.

Das Prinzip dieses Tests beruht auf der externen Registrierung der Strahlung von J^{125} -Fibrinogen, das sich selektiv in thrombotischem Material der Beinvenen anreichert [K.H. Frey et al., Med. Klin. 70 (1975), Seiten 1553-1558, insbesondere Seite 1555].

Beim Vergleich der o.e. beispielsweise aus der DE-AS 25 54 533 bekannten Komposition mit der erfindungsgemässen Komposition hat sich herausgestellt, dass die erfindungsgemässe Komposition von i) und ii) bei einmal täglicher Verabreichung in Dosen von 0,5 mg Dihydroergotamin methansulfonat und 2.500 IE niedermolek. Heparin (MW. 7.000 \pm 1.000), wobei die Dosis des Heparins sogar gesenkt werden kann auf 1.500 IE die gleiche prophylaktische Aktivität gegen Thrombosen, insbesondere postoperative Thrombosen besitzt wie die drei Mal tägliche Verabreichung der aus der DE-AS 25 54 533 bekannten Komposition.

5 Eine empfohlene tägliche Dosis der Komponente i) soll von 0,2 bis ca. 1,5 mg, insbesondere 0,5 mg, und der Komponente ii) ca. 1.000 bis ca. 10.000 IE, insbesondere ca. 1.500 bis ca. 5.000 IE, betragen. Falls erwünscht, kann das erfindungs-
gemässe Präparat in kleineren Dosen 2 bis 4 mal täglich verabreicht werden. Vorzugsweise erfolgt die Verabreichung in einer einzigen Dosis einmal täglich in einer Einheitsdosisform. Andererseits ist es aber auch möglich, dass die Komponenten i) und ii) voneinander unabhängig verabreicht
10 werden.

Geeignete Einheitsdosen enthalten vorzugsweise für 0,5 mg der Komponente i) ca. 1.500, ca. 2.500 oder ca. 5.000 IE der Komponente ii).

15 Die vorliegende Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung des erfindungsgemässen therap. Präparates. Hierbei kann die Komponente i) innig mit der Komponente ii) vermischt werden oder es kann die Komponente i) zusammen mit der Komponente ii) in einem pharm. unschädlichen Lösungsmittel gelöst werden. Falls Lösungen hergestellt werden
20 sollen, die zusätzlich die Komponenten iii), iv), v) und gegebenenfalls auch vi) enthalten, kann das Verfahren wie nachfolgend beschrieben durchgeführt werden:

- 25 1) Herstellung einer Lösung der Komponente i) und gegebenenfalls der Komponente vi) in einem Lösungsmittelmilieu enthaltend die Komponente v).
- 2) Herstellung einer Lösung der Komponente ii) und der Komponente iii) in einem Lösungsmittelmilieu enthaltend die Komponente iv).

27.4.1984

AP A 61 K/257 441

63 261/12

41
- 14 -

- 3) Vereinigung der Lösungen gemäß 1) und 2) und
- 4) gegebenenfalls Zugabe weiterer Anteile der Komponenten iv) und/oder v).

Das Verfahren wird zweckmäßigerweise in Inertgasatmosphäre, beispielsweise CO₂-Atmosphäre, durchgeführt und der pH-Wert der erhaltenen Lösung beispielsweise durch Zugabe einer geeigneten pharm. unbedenklichen Säure, beispielsweise der Methansulfonsäure (bei Verwendung des Methansulfonates der Komponente i)) auf 4 bis 6 eingestellt. Falls andere Salze der Komponente i) verwendet werden, soll die pH-Wert-Einstellung mit den entsprechenden Säuren erfolgen. Die so erhaltenen Präparate können in die gewünschte Verabreichungsform gebracht werden, beispielsweise können die erhaltenen für die Injektion geeigneten Lösungen nach Filtration in Injektionsampullen abgefüllt werden, zweckmäßigerweise unter CO₂-Begasung.

Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verwendung des erfindungsgemäßen therap. Präparates enthaltene die Komponenten i) und ii) zur prophylaktischen Behandlung von Thrombosen, insbesondere von postoperativen Thrombosen. Besonders bevorzugt ist hierfür ein therap. Präparat, das neben 0,5 mg Dihydroergotamin-methansulfonat 2.500, vorzugsweise jedoch 1.500 IE niedermolek. Heparin (mittl. Molgew. 7.000 ± 1.000) enthält.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird nachstehend an einigen Beispielen näher erläutert.

Beispiel 1: Herstellungsvorschrift für Heparin-Natrium-
Fraktionen im Bereich von 6000 bis ca. 9.000
Molekulargewichtseinheiten

1000 g Heparin-Natrium mit einem mittl. Molekulargewicht von
ca. 15.000 werden in 6,66 Ltr. destilliertem Wasser gelöst
5 und am pH-Meter der pH-Wert dieser Lösung ermittelt. Diese
Lösung wird mit ca. 145 ml 25 %-iger Salzsäure auf pH 2,7
eingestellt und über ein Faltenfilter Nr. 520 b 1/2 (\emptyset 320 mm)
der Firma Schleicher & Schüll filtriert. Das Filtrat wird
eine Stunde durch eine Molekularfiltrationsmembran mit einer
10 nominalen Ausschlussgrenze von 10.000 Molekulargewichtsein-
heiten bei folgenden Bedingungen unter Lichtschutz umgepumpt
und anschliessend filtriert.

| | |
|------------------------|---|
| Temperatur: | Raumtemperatur |
| Filter: | Pellicon Filterkassette 15 (Cat. Nr. PTGC 00001 Fa. Millipore) |
| Druck eingangsseitig: | $3.2 \cdot 10^5$ Pa |
| Druck retentatseitig: | $1.2 \cdot 10^5$ Pa |
| Gesamtdurchfluss: | ~ 200 ml/Min. |
| Durchfluss Retentat: | ~ 196 ml/Min. |
| 20 Durchfluss Filtrat: | ~ 4 ml/Min. |

Nach einstündigem Umpumpen wird der Filtratfluss in ein sepa-
rates Gefäss geleitet und aufgefangen. Die Filtration wird
nach ca. 24 Std. abgebrochen. Das Filtrat, ca. 1000 - 1200 ml,
wird am pH-Meter auf den Ausgangswert der Heparin-Natrium-
25 Lösung, \sim pH 7, mit ca. 3 ml 30 % Natronlauge eingestellt.
Diese Lösung ist die 1. Fraktion.

Das Retentat wird mit ca. 10 ml 30 % Natronlauge auf pH 3,5 eingestellt und nochmals, unter den oben angegebenen Bedingungen, 24 Stunden filtriert. Das erhaltene Filtrat, ca. 800 ml, wird am pH-Meter wieder auf den Ausgangswert \sim pH 7 eingestellt. Diese Lösung ist die 2. Fraktion.

Das Retentat dieser Filtration wird mit ca. 60 ml 30 %-iger Natronlauge auf pH 4,2 eingestellt und nochmals unter den oben angegebenen Bedingungen 24 Std. filtriert. Das erhaltene Filtrat, ca. 500 ml, wird am pH-Meter auf den Ausgangswert \sim pH 7 eingestellt. Diese Lösung ist die 3. Fraktion.

Die drei Fraktionen werden wie folgt getrennt aufgearbeitet: Das neutralisierte Filtrat wird mit dem 1,1-fachen Volumen Aceton versetzt und das im Filtrat befindliche Heparin-Natrium ausgefällt. Den Niederschlag (ölige, viskose Flüssigkeit) lässt man über Nacht absitzen und dekantiert das überstehende Lösungsmittel. Der Rückstand wird mit ca. der dreifachen Menge Methanol überschichtet und mit einem Rührer bei ca. 1000 U/Min. gut verrührt. Dadurch fällt das Heparin in Form eines weisslichen Niederschlages an, der anschliessend in einer Reibschale unter Methanol granuliert werden kann. Die daraus erhaltene Suspension wird abfiltriert. Der Rückstand wird dann bei 60° C und ca. 200 Pa im Vakuumtrockenschrank getrocknet. Sollte der Gehalt an NaCl $>0,5$ % sein, so ist eine 2. Fällung erforderlich.

Die so erhaltenen Fraktionen haben folgende Spezifikationen:

| <u>Elementaranalyse</u> | <u>Fraktion 1</u> | <u>Fraktion 2</u> | <u>Fraktion 3</u> |
|---|-------------------|-------------------|-------------------|
| C | 23,7 % | 24,9 % | 24,4 % |
| H | 3,3 % | 3,1 % | 3,2 % |
| N | 2,9 % | 2,4 % | 2,7 % |
| 5 O | 47,1 % | 45,9 % | 46,8 % |
| S | 11,7 % | 11,9 % | 11,6 % |
| Na | 12,3 % | 11,8 % | 11,3 % |
| 10 Heparin-Aktivität (PTT-Test, bezogen auf WHO-Standard III) | ~75±5 IE/mg | ~80±5 IE/mg | ~90±5 IE/mg |
| Anti X _a -Aktivität | ~150±10 U/mg | ~155±10 U/mg | ~160±10 U/mg |
| Häufigstes Molekular- gewicht | ~6000±1000 | ~8000±1000 | ~9000±1000 |
| NaCl-Gehalt | < 0,5 % | < 0,5 % | < 0,5 % |

15 Beispiel 2: Herstellung einer stabilen Injektionslösung
enthaltend 1.500 IE niedermolekulares Heparin
(MW 6.000 + 1.000) und 0,5 mg Dihydroergotamin

a) Herstellung der Dihydroergotamin-Lösung

20 In eine 50 Liter Rührapparatur werden 18,4 kg Propylenglykol
und 1,84 kg Glycerin wasserfrei gegeben und das Gemisch unter
CO₂-Begasung während 10 Minuten gerührt. Unter weiterem
Rühren und CO₂-Begasung während ca. 30 Minuten werden dem
Gemisch 0,0286 kg Dihydroergotamin-mesilat und 0,426 kg
Lidocainhydrochlorid zugegeben und darin gelöst.

25 b) Herstellung der Lösung des niedermolekularen Heparins

In eine 30 Liter Rührapparatur werden 18,4 kg Wasser (für
Injektionszwecke) gegeben und 10 Minuten unter CO₂-Begasung
gerührt. Unter weiterem Rühren und CO₂-Begasung werden wäh-
rend ca. 30 Minuten 85,71 Mio. I.E. niedermolekulares Heparin
30 (MW 6.000+1.000) in Form des Natriumsalzes (entspricht

1,7 bis 2,5 kg Natriumsalz des niedermolek. Heparins entsprechend seiner Aktivität) und 0,114 kg Calciumtriplex (Mono-Calcium- bis-Natriumsalz der Aethylendiamin-tetra-essigsäure) zugegeben und darin gelöst.

5 c) Mischung der unter a) und b) hergestellten Lösungen

Die gemäss b) hergestellte Lösung wird unter CO₂-Begasung der gemäss a) hergestellten Lösung zugesetzt. Danach wird das Gefäss, in dem die Lösung b) hergestellt wurde, mit 1 kg Wasser (für Injektionszwecke) ausgespült und dieses ebenfalls der
10 gemäss a) hergestellten Lösung zugefügt. Die vereinigten Lösungen werden während 10 Minuten unter CO₂-Begasung gerührt (der pH-Wert der vereinigten Lösungen soll hierbei ca. 5,5 betragen) und danach durch Zugabe von Wasser (für Injektionszwecke) auf ein Endgewicht von 42,810 kg (entspricht 40 Ltr. Flüssigkeit) gebracht.
15

d) Filtration

d₁) Vorfiltration: die Vorfiltration erfolgt durch ein Membranfilter (0,2 µm - Ultipor µm Pall).

20 d₂) Sterilfiltration: die gemäss c) hergestellte und vorfiltrierte Lösung wird direkt an der Abfüllmaschine mit CO₂ über ein sterilisiertes Druckfiltrationsgerät mit Membranfilter (0,2 µm - Ultipor µm Pall) unter 1,7 bar Druck filtriert.

25 Die sterilfiltrierte Lösung wird unter aseptischen Bedingungen in 1 ml Ampullen abgefüllt (Füllvolumen 0,8 ml).

Beispiel 3: Herstellung einer Injektionslösung enthaltend 0,5 mg Dihydroergotamin und 2.500 und 5.000 IE niedermolekulares Heparin

5 Unter Verwendung des im Beispiel 2 beschriebenen Verfahrens und der dort angegebenen Bestandteile mit der Ausnahme, dass man den Anteil des Natriumheparinats durch eine $1^{2/3}$ und eine $3^{1/3}$ fache Menge von Natriumheparinat (mittl. MW 6.000 ± 1.000) ersetzt, gelangt man zu der im Titel des Beispiels beschriebenen Komposition.

10 Beispiel 4: Herstellung einer Injektionslösung, die 0,5 mg Dihydroergotamin-methansulfonat und niedermolekulares Heparin (MW 7.000 ± 1.000 und 8.000 ± 1.000) enthält

15 Unter Verwendung der in den Beispielen 2 und 3 beschriebenen Verfahren, jedoch unter Ersatz des dort verwendeten Natriumheparinats (mittl. MW 6.000 ± 1.000) durch 1) Natriumheparinat (mittl. MW 7.000 ± 1.000) oder 2) Natriumheparinat (mittl. MW 8.000 ± 1.000), gelangt man zu der im Titel des Beispiels genannten Komposition. In jedem Fall verbleiben die relativen
20 Verhältnisse der Bestandteile dieselben wie im Beispiel 2. Die relativen Anteile des verwendeten Natriumheparinats betragen ca. 3.000, ca. 5.000 und ca. 10.000 IE pro 1 mg Dihydroergotamin-methansulfonat.

Erfindungsanspruch

~~20~~

- 17 -

1. Verfahren zur Herstellung eines neuen therapeutischen Präparates enthaltend

- i) ein hydriertes Ergotalkaloid mit vasokonstriktori-scher Wirkung oder dessen pharm. unbedenkliche Säure-additionssalze und
- ii) ein niedermolekulares Heparin oder dessen pharm. unbedenkliche Salze, gekennzeichnet dadurch, daß man entweder die Komponente i) mit der Komponente ii) innig vermischt oder die Komponente i) zusammen mit der Komponente ii) in einem pharm. unschädlichen Lösungsmittel löst, oder
 - 1) eine Lösung der Komponente i) und gegebenenfalls eines anästhetisch wirkenden Acetanilids in einem Lösungsmittelmilieu, enthaltend einen pharm. unbedenklichen Mono- oder Polyalkohol, herstellt, ferner
 - 2) eine Lösung der Komponente ii) und des Magnesium- oder Calciumsalzes der Äthylendiamintetraessig-säure in einem Lösungsmittelmilieu, enthaltend Wasser, herstellt, und
 - 3) die Lösungen gemäß 1) und 2) vereinigt und

27.4.1984

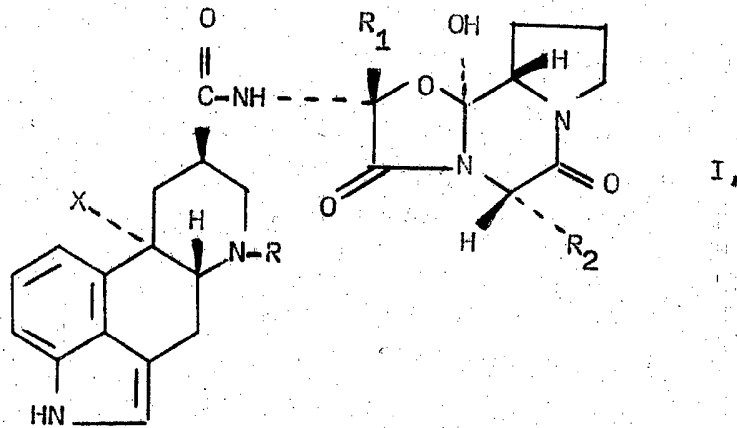
AP A 61 K/257 441

63 261/12

18
- 2A -

4) gegebenenfalls den vereinigten Lösungen 1) und 2) noch weitere Anteile von Wasser und/oder Mono- und/oder Polyalkoholen zusetzt.

2. Verfahren zur Herstellung eines therap. Präparates gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man als hydriertes Ergotalkaloid gemäß i) eine Verbindung der Formel I



worin

- R für Wasserstoff oder Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
R₁ für Methyl, Äthyl oder Isopropyl,
R₂ für Isopropyl, sek. Butyl, Isobutyl oder Benzyl, und
X für Wasserstoff oder Methoxy stehen,
oder deren pharm. unbedenkliche Säureadditionssalze verwendet.

27.4.1984

AP A 61 K/257 441

63 261/12

3. Verfahren zur Herstellung eines therap. Präparates gemäß den Punkten 1 und 2, gekennzeichnet dadurch, daß man als hydriertes Ergotalkaloid Dihydroergotamin, das 6-nor-6-Isopropyl-9,10-dihydro-2' β -Methyl-5' α -benzylergopeptin oder das Dihydroergovalin verwendet.
4. Verfahren zur Herstellung eines therap. Präparates gemäß den Punkten 1, 2 und 3, gekennzeichnet dadurch, daß man das hydrierte Ergotalkaloid in Form des Methansulfonats, des Maleinats oder Tartrats verwendet.
5. Verfahren zur Herstellung eines therap. Präparates gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man ein niedermolekulares Heparin mit einem mittleren Molekulargewicht von ca. 10.000 oder weniger verwendet.
6. Verfahren zur Herstellung eines therap. Präparates gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man ein niedermolekulares Heparin mit einem mittleren Molekulargewicht von 4.000 bis 10.000 verwendet.
7. Verfahren zur Herstellung eines therap. Präparates gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man ein niedermolekulares Heparin mit einem mittleren Molekulargewicht von ca. 5.000 bis ca. 8.000 verwendet.
8. Verfahren zur Herstellung eines therap. Präparates gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man ein niedermolekulares Heparin mit einem mittleren Molekulargewicht von ca. 7.000 \pm 1.000 verwendet.

27.4.1984

AP A 61 K/257 441

63 261/12

- 20 -

9. Verfahren zur Herstellung eines therap. Präparates gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß man ein niedermolekulares Heparin mit einem mittleren Molekulargewicht von ca. 6.000 ± 1.000 verwendet.
10. Verfahren zur Herstellung eines therap. Präparates gemäß Punkt 1, gekennzeichnet dadurch, daß die Komponenten i) und ii) in einem Gewichtsverhältnis von 1 mg zu 1.000 bis 10.000 IE anwesend sind.
11. Verfahren zur Herstellung eines therap. Präparates gemäß einem der vorhergehenden Punkte, gekennzeichnet dadurch, daß man niedermolekulares Heparin in Form seines Natrium-, Kalium- oder Calciumsalzes verwendet.