



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.³: A 61 K 31/557

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



PATENT SCHRIFT A5

11

635 513

21 Gesuchsnummer: 5158/78 22 Anmeldungsdatum: 11.05.1978 30 Priorität(en): 12.05.1977 JP 52-54679 24 Patent erteilt: 15.04.1983 45 Patentschrift veröffentlicht: 15.04.1983	73 Inhaber: Sankyo Company Limited, Chuo-ku/Tokyo (JP) 72 Erfinder: Kazuhiro Tsukada, Shinagawa-ku/Tokyo (JP) Seiji Tanaka, Shinagawa-ku/Tokyo (JP) Shinsaku Kobayashi, Shinagawa-ku/Tokyo (JP) 74 Vertreter: A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel
--	---

54 Verfahren zur Herstellung von beständigen Präparaten von Prostaglandinen E.

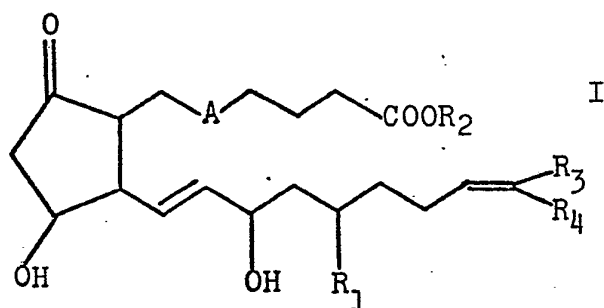
57 Ein beständiges Präparat von Prostaglandinen E wird hergestellt, indem man ein Prostaglandin E in Äthylenglykol, Diäthylenglykol, Triäthylenglykol, Propylenglykol, Dipropylenglykol, 1,3-Butandiol, 2,3-Butandiol, 2,4-Pentandiol, Hexylenglykol, 2,5-Hexandiol, 2,4-Hepandiol, Äthylenglykolmonoacetat, Propylenglykolmonoacetat, Polyäthylenglykol 200, 300, 400, 600, 1'000, 2'000, 4'000 oder 6'000 oder Polypropylenglykol 200, 300, 400, 750, 1'200, 2'000 oder 4'000 bzw. einer wässrigen Lösung derjenigen dieser Verbindungen, die bei Normaltemperatur fest sind, löst und die resultierende Lösung anschliessend gefriertrocknet.

Diese Präparate enthalten für die Verabreichung an Menschen geeignete, physiologisch unbedenkliche Lösungsmittel und sind wesentlich beständiger als Lösungen in physiologischer Kochsalzlösung oder Äthanol. Sie können als Arzneimittel mit bronchodilatatorischer Wirkung verwendet werden.

PATENTANSPRÜCHE

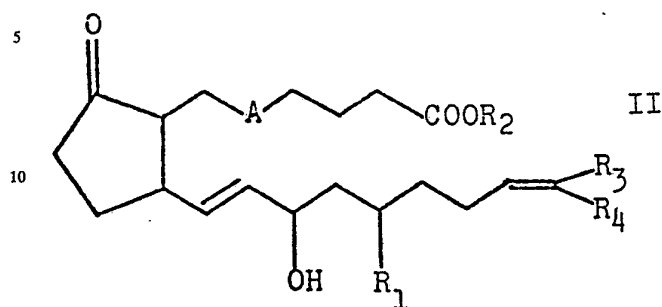
1. Verfahren zur Herstellung von beständigen Präparaten von Prostaglandinen E, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Prostaglandin E im Äthylenglykol, Diäthylenglykol, Triäthylenglykol, Propylenglykol, Dipropylenglykol, 1,3-Butandiol, 2,3-Butandiol, 2,4-Pentandiol, Hexylenglykol, 2,5-Hexandiol, 2,4-Heptandiol, Äthylenglykolmonoacetat, Propylenglykolmonoacetat, Polyäthylenglykol 200, 300, 400, 600, 1000, 2000, 4000 oder 6000 oder Polypropylenglykol 200, 300, 400, 750, 1200, 2000 oder 4000 bzw. einer wässrigen Lösung derjenigen dieser Verbindungen, die bei Normaltemperatur fest sind, löst und die resultierende Lösung anschliessend gefriertrocknet.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Prostaglandin E eine Verbindung der Formel:



worin A Äthylen oder cis-Vinylen bedeutet, R_1 und R_2 , die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoffatome oder Niederalkylgruppen bedeuten und R_3 und R_4 , die gleich

oder verschieden sind, jeweils Niederalkylgruppen bedeuten, oder eine Verbindung der Formel:



verwendet.

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Prostaglandin E 9-Oxo-11 α ,15 α -dihydroxy-20-isopropyliden-prost-5(cis),13(trans)-diensäure verwendet.

4. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man Propylenglykol oder Polyäthylenglykol 200, 300 oder 400 verwendet.

5. Verfahren nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass man Propylenglykol oder Polyäthylenglykol 200, 300 oder 400 verwendet.

6. Stabilisiertes Prostaglandin E-Präparat, hergestellt nach dem Verfahren nach Anspruch 1.

7. Präparat nach Anspruch 6, hergestellt nach dem Verfahren nach Anspruch 2.

8. Präparat nach Anspruch 6, hergestellt nach dem Verfahren nach Anspruch 3.

9. Präparat nach einem der Ansprüche 6 bis 8, hergestellt nach dem Verfahren nach Anspruch 4.

10. Präparat nach Anspruch 8, hergestellt nach dem Verfahren nach Anspruch 5.

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von beständigen Präparaten von Prostaglandinen E sowie auf ein nach diesem Verfahren stabilisiertes Prostaglandin E-Präparat.

Es ist zwar bekannt, dass Prostaglandine (die im folgenden häufig als PG bezeichnet werden) in nur geringen Mengen ein breites Spektrum von pharmakologischen Aktivitäten haben. Es ist bekannt, dass die Prostaglandine der E-Reihe sowohl eine vasodilatatorische als auch eine bronchodilatatorische Wirkung entfalten. Insbesondere wurde gefunden, dass das 20-Isopropylidenderivat von Prostaglandin E₂ (PGE₂) nur eine bronchodilatatorische Wirkung hat, die unabhängig von anderen pharmakologischen Wirkungen ist, und somit grundsätzlich als hervorragendes Arzneimittel verwendbar sein könnte (BE-PS Nr. 833 577). Jedoch treten bei der praktischen Anwendung dieses Derivates ungelöste Probleme hinsichtlich der Beständigkeit auf.

Es wurden viele Berichte über die Beständigkeit von Prostaglandin E-Lösungen veröffentlicht. Zum Beispiel berichteten Srivastava et al, dass bei einer Lösung von Prostaglandin E₁ oder E₂ in physiologischer Kochsalzlösung der Gehalt nach 15 Tagen bei 4 °C auf 58 bis 62% abgefallen war [Lipids, Bd. 8, 592 (1973)]. Es wurde auch berichtet, dass eine äthanolische Lösung von Prostaglandin E für die praktische Anwendung zu unbeständig ist und daher bei -15 bis -20 °C aufbewahrt werden sollte und dass sie innerhalb etwa eines halben Jahres bis eines Jahres verwendet werden

müsste [J. Pharm. Pharmacol., Bd. 23, S. 804 (1971); Am J. Hosp. Pharm., Bd. 30, S. 236 (1973)].

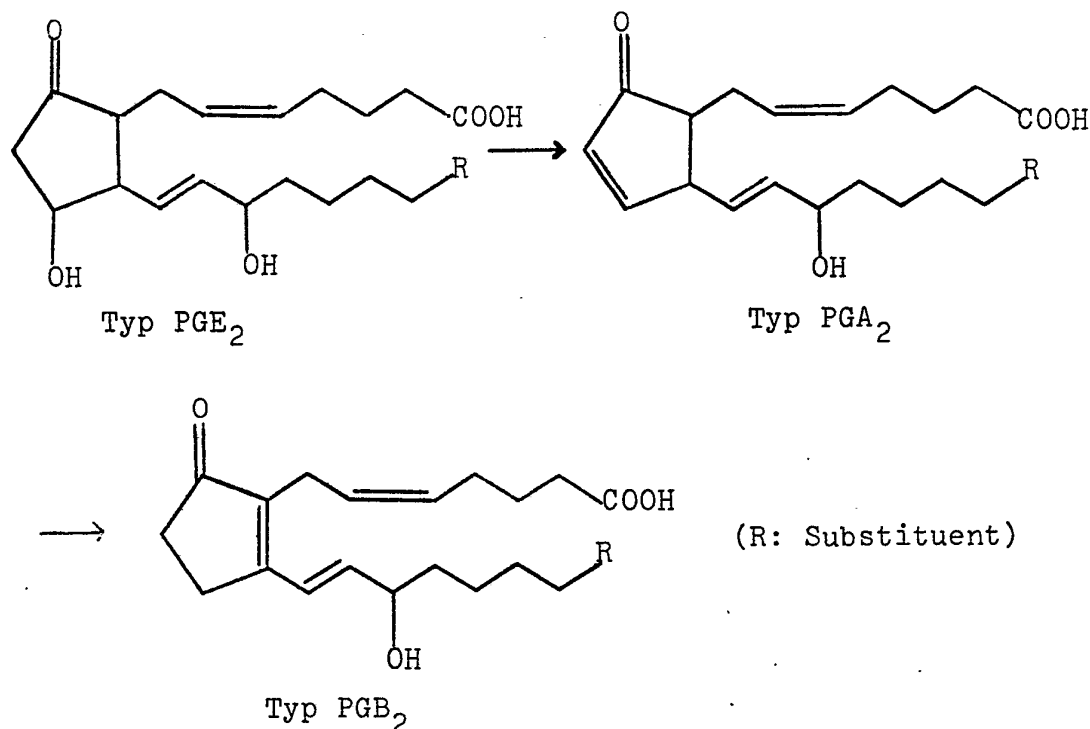
Es wurden bereits verschiedene Massnahmen zur Stabilisierung derartiger unbeständiger Prostaglandine E entwickelt. Zum Beispiel wurde vorgeschlagen, diese Prostaglandine E in einem tertiären Alkohol mit 4 bis 10 Kohlenstoffatomen, z.B. tert.-Butanol, zu lösen (japanische Patent Provisional Publication Nr. 145 515/1975); sie in einem pflanzlichen Öl und/oder einem Säureester, z.B. Sesamöl, Erdnussöl, Ölsäureäthylester, Kohlensäureäthylester usw., zu lösen (japanische Patent Provisional Publication Nr. 105 815/1975); sie in einem mit Wasser mischbaren, wasserfreien nichtprotonischen polaren organischen Lösungsmittel, z.B. Tetramethylharnstoff, Dimethylsulfoxyd, Isopropylketon, Aceton, Dimethylacetamid usw., zu lösen (BE-PS Nr. 790 840); sie in einem oder mehreren organischen Säureestern, z.B. Essigsäureäthylester, Propionsäureäthylester, Myristinsäureisopropylester usw., zu lösen (japanische Patent Provisional Publication Nr. 88 054/1975) und dergleichen. Die meisten dieser nach dem Stande der Technik verwendeten Lösungsmittel stellen aber viele Probleme hinsichtlich ihrer physiologischen Bedenklichkeit, wenn sie dem menschlichen lebenden Körper direkt zugeführt werden; keines dieser Lösungsmittel ist bis jetzt praktisch angewandt worden.

Es wurde nun nach sorgfältiger Berücksichtigung der Zersetzungsreaktionen von Prostaglandinen E, die weiter

unten spezifisch erwähnt werden, ein Verfahren zur Stabilisierung von Prostaglandinen E aufgefunden.

Es ist bekannt, dass ein Prostaglandin E durch Eliminierung der Hydroxylgruppe des fünfgliedrigen Ringes infolge der elektronenanziehenden Wirkung der Carbonylgruppe in

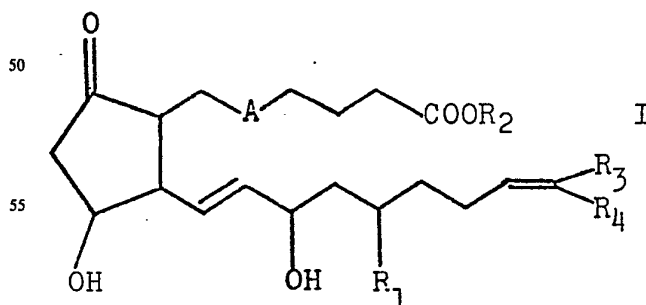
der 9-Stellung in ein Prostaglandin A übergeführt und dieses danach durch Isomerisierung zu einem Prostaglandin B zerlegt wird. Dieser Prozess kann z. B. wie unten dargestellt verlaufen:



Diese Hydroxylgruppeneliminierungsreaktion kann durch Lösungsmittel beeinflusst werden und wird in einem protonischen Lösungsmittel beschleunigt. Dieser Lösungsmittelleffekt steht in Beziehung mit einer intermolekularen Wasserstoffbrücke. Die Hydroxylgruppe in der 11-Stellung (im fünfgliedrigen Ring) eines Prostaglandins E wird so leicht wie in dem protonischen Lösungsmittel eliminiert. Dies kann auf einer intermolekularen Wasserstoffbrücke zwischen der Carbonylgruppe in der 9-Stellung und dem verwendeten Lösungsmittel beruhen, und die Eliminierungsreaktion kann daher in einem Lösungsmittel mit einem grossen Protonendonatorvermögen, z. B. Methanol oder Äthanol, beschleunigt werden. Es wurde nun angenommen, dass die Eliminierungsreaktion durch Verwendung eines Lösungsmittels mit einem geringeren Protonendonatorvermögen, selbst wenn es ein protonisches Lösungsmittel ist, unterdrückt werden könnte; nach eingehenden Untersuchungen wurde gefunden, dass ein Prostaglandin E-Präparat, das durch Auflösen des Prostaglandins E in Äthylenglykol, Diäthylenglykol, Triäthylenglykol, Propylenglykol, Dipropylenglykol, 1,3-Butandiol, 2,3-Butandiol, 2,4-Pentandiol, Hexylenglykol, 2,5-Hexandiol, 2,4-Heptandiol, Äthylenglykolmonoacetat, Propylenglykolmonoacetat, Polyäthylenglykol 200, 300, 400, 600, 1000, 2000, 4000 oder 6000 oder Polypropylenglykol 200, 300, 400, 750, 1200, 2000 oder 4000 bzw. einer wässrigen Lösung derjenigen dieser Verbindungen, die bei Normaltemperatur fest sind, und Gefriertrocknen der Lösung hergestellt wurde, beständig ist. Die oben genannten Verbindungen können entweder allein oder in beliebigen geeigneten Kombinationen aus mindestens zwei dieser Verbindungen in wirksamer Weise für die Erfindung verwendet werden. Von diesen Verbindungen werden

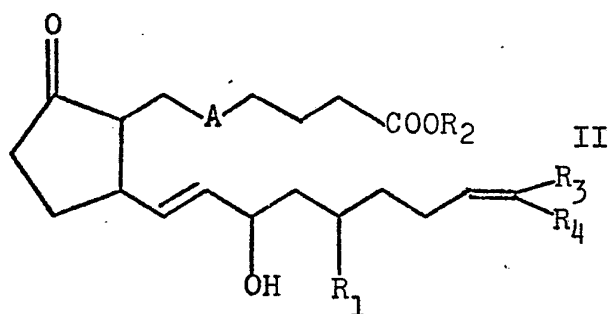
Propylenglykol und Polyäthylenglykol 200, 300 und 400 im Hinblick auf ihre praktischen Vorteile, insbesondere ihre physiologische Verträglichkeit, als Lösungsmittel für die Erfindung besonders bevorzugt.

Zu den Prostaglandinen E, die erfindungsgemäss in befriedigender Weise stabilisiert werden können, gehören Prostaglandin E₁ (PGE₁), Prostaglandin E₂ (PGE₂) und deren Derivate sowie die entsprechenden 11-Desoxyderivate. Von diesen Prostaglandinderivaten werden Prostaglandine der Formel:



worin A Äthylen oder cis-Vinylen bedeutet, R₁ und R₂, die gleich oder verschieden sind, jeweils Wasserstoffatome oder Niederalkylgruppen, vorzugsweise mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, z. B. Methyl, Äthyl, n-Propyl oder Isopropyl, bedeuten und R₃ und R₄, die gleich oder verschieden sind, jeweils Niederalkylgruppen, vorzugsweise mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen, z. B. Methyl, Äthyl, n-Propyl oder Isopropyl,

bedeuten, sowie die entsprechenden 11-Desoxyderivate der Formel:



bevorzugt.

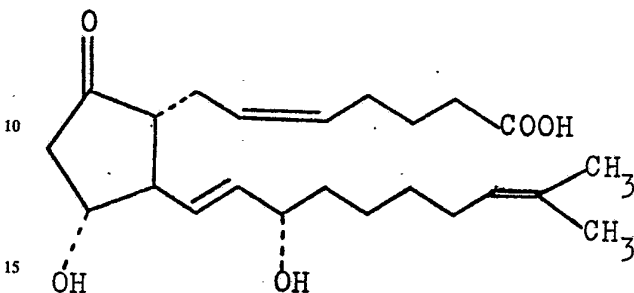
Es folgen Beispiele von Verbindungen der obigen Formeln I und II:

- 1) 9-Oxo-11 α ,15 α oder 15 β -dihydroxy-20-isopropyliden-prost-13(trans)-ensäure und deren Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und Isopropylester;
- 2) 9-Oxo-11 α ,15 α oder 15 β -dihydroxy-20-isopropyliden-prost-5(cis),13(trans)-diensäure und deren Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und Isopropylester;
- 3) 9-Oxo-11 α ,15 α oder 15 β -dihydroxy-17 β -methyl-20-isopropyliden-prost-13(trans)-ensäure und deren Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und Isopropylester;
- 4) 9-Oxo-11 α ,15 α oder 15 β -dihydroxy-17 β -methyl-20-isopropyliden-prost-5(cis),13(trans)-diensäure und deren Methyl-, n-Propyl- und Isopropylester;
- 5) 9-Oxo-11 α ,15 α oder 15 β -dihydroxy-17 β -methyl-20-(1'-methyl)-isopropyliden-prost-13(trans)-ensäure und deren Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und Isopropylester;
- 6) 9-Oxo-11 α ,15 α oder 15 β -dihydroxy-17 β -methyl-20-(1'-methyl)-isopropyliden-prost-5(cis),13(trans)-diensäure und deren Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und Isopropylester;
- 7) 9-Oxo-11 α ,15 α oder 15 β -dihydroxy-17 β -methyl-20-(1',3'-dimethyl)-isopropyliden-prost-13(trans)-ensäure und deren Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und Isopropylester;
- 8) 9-Oxo-11 α ,15 α oder 15 β -dihydroxy-17 β -methyl-20-(1',3'-dimethyl)-isopropyliden-prost-5(cis),13(trans)-diensäure und deren Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und Isopropylester;
- 9) 9-Oxo-11 α ,15 α oder 15 β -dihydroxy-20-(1'-methyl)-isopropyliden-prost-13(trans)-ensäure und deren Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und Isopropylester;
- 10) 9-Oxo-11 α ,15 α oder 15 β -dihydroxy-20-(1'-methyl)-isopropyliden-prost-5(cis),13(trans)-diensäure und deren Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und Isopropylester;
- 11) 9-Oxo-11 α ,15 α oder 15 β -dihydroxy-20-(1',3'-dimethyl)-isopropyliden-prost-13(trans)-ensäure und deren Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und Isopropylester;
- 12) 9-Oxo-11 α ,15 α oder 15 β -dihydroxy-20-(1',3'-dimethyl)-isopropyliden-prost-5(cis),13(trans)-diensäure und deren Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und Isopropylester;
- 13) 9-Oxo-15 α oder 15 β -hydroxy-20-isopropyliden-prost-13(trans)-ensäure und deren Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und Isopropylester;
- 14) 9-Oxo-15 α oder 15 β -hydroxy-17 β -methyl-20-isopropyliden-prost-13(trans)-ensäure und deren Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und Isopropylester;
- 15) 9-Oxo-15 α oder 15 β -hydroxy-20-isopropyliden-prost-5(cis),13(trans)-diensäure und deren Methyl-, Äthyl-, n-Propyl- und Isopropylester;

4

- 16) 9-Oxo-15 α oder 15 β -hydroxy-17 β -methyl-20-isopropyliden-prost-5(cis),13(trans)-diensäure und deren Methyl-, Äthyl-, n-Propyl und Isopropylester.

Von den oben genannten Verbindungen wird das Prostaglandin der Formel:



d. h. 9-Oxo-11 α ,15 α -dihydroxy-20-isopropyliden-prost-5(cis),13(trans)-diensäure, besonders bevorzugt.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann leicht praktisch ausgeführt werden, indem man ein Prostaglandin E in den weiter oben genannten Verbindungen löst, wenn sie bei Normaltemperatur flüssig sind, oder indem man ein Prostaglandin E in einer wässrigen Lösung der weiter oben genannten Verbindungen löst, falls sie bei Normaltemperatur fest sind, und die resultierende Lösung anschliessend gefriertrocknet, wodurch das stabilisierte Prostaglandin E-Präparat erhalten wird. Es besteht keine spezifische Beschränkung hinsichtlich der Prostaglandin E-Konzentration in den vorliegenden Präparaten, sofern das zugesetzte Prostaglandin-E in dem fertigen Präparat vollständig gelöst vorliegt. Obgleich die Löslichkeit eines bestimmten Prostaglandins in den oben genannten Verbindungen von dem gewählten Typ der Verbindung abhängen kann, ist es gewöhnlich aus praktischen und wirtschaftlichen Gründen erwünscht, ein Prostaglandin E in der Verbindung in einer solchen Menge zu lösen, dass sich eine Endkonzentration des Prostaglandins E von ca. 10 bis 1000 $\mu\text{g pro ml}$ des fertigen Präparates, vorzugsweise von annähernd 100 $\mu\text{g pro ml}$, ergibt.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiel 1

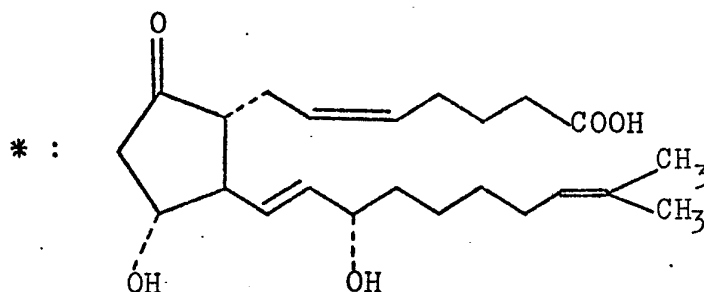
100 mg eines Prostaglandins E wurden in ein Gefäss mit einem Fassungsvermögen von 1 Liter gegeben, worauf eine der oben genannten Verbindungen zugesetzt wurde, um das Gesamtvolumen auf 1 Liter zu bringen. Die so hergestellten Prostaglandinpräparate wurden auf ihre Beständigkeit geprüft, indem man sie 4 Wochen lang bei 40 °C hielt. Die quantitative Bestimmung des Prostaglandins vor und nach dem Testen wurde folgendermassen ausgeführt:

Die biologische Wertbestimmung wurde mit Hilfe der Entspannungswirkung auf eine Bronchialmuskelprobe, die aus einem Meerschweinchen herausgeschnitten und mit Histamin kontrahiert worden war, bestimmt. Die Bronchialmuskelprobe wurde bei 36 °C gehalten und in Tyrode-Lösung suspendiert, die mit 95% Sauerstoff und 5% Kohlendioxid belüftet wurde, um die Spannung der Muskelprobe zu messen. Histamin wurde bis zu einem Gehalt von 10^{-5} g/ml (Endkonzentration) zugesetzt. Nachdem die Kontraktion der Muskelprobe konstant geworden war, wurde die angegebene Testprobe nach und nach zugesetzt, um die Konzentration zu bestimmen, die 50% Entspannung hervorrief. Die Restmenge wurde aus dem Verhältnis der Aktivität der anfänglichen Testprobe zu der Aktivität der gealterten Testprobe berechnet.

Die Ergebnisse hinsichtlich der Beständigkeit der Prostaglandin E-Präparate sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Tabelle

Nr.	Wirkstoff	Lösungsmittel	Restmenge (%) nach 4 Wochen bei 40 °C
1	PGE ₂	Polyäthylenglycol	95
2	PGE ₂	Propylenglycol	90
3	20-Isopropyliden-PGE ₂ *	Polyäthylenglycol 400	100
4	20-Isopropyliden-PGE ₂ *	Propylenglycol	100
5	20-Isopropyliden-PGE ₂ *	Diäthylenglycol	90
6	20-Isopropyliden-PGE ₂ *	Polyäthylenglycol 200	100
7	20-Isopropyliden-PGE ₂ *	Hexylenglycol	95
8	20-Isopropyliden-PGE ₂ *	Äthylenglycolmonoacetat	95
9	20-Isopropyliden-PGE ₂ *	Polypropylenglycol 400	100
10	20-Isopropyliden-PGE ₂ *	Dipropylenglycol	95
11	20-Isopropyliden-PGE ₂ *	Polyäthylenglycol 300	100
Vergleich	20-Isopropyliden-PGE ₂ *	Äthanol	30



Beispiel 2

100 mg 20-Isopropyliden-PGE₂ wurden in ein Gefäß mit einem Fassungsvermögen von 1 Liter gegeben; 50 g Polyäthylenglycol 6000 wurden zugesetzt, worauf das Gesamtvolumen mit destilliertem Wasser auf 1 Liter gebracht wurde.

de. Diese Lösung wurde in Ampullen verteilt und dann in herkömmlicher Weise gefriergetrocknet. Das so gebildete Präparat zeigte selbst nach Verlauf von 4 Wochen bei 40 °C eine Restmenge von 75%.