CH 676665 A5

(19) SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) CH 676665 A5

(51) Int. Cl.[5]: A 61 K 9/08
C 07 C 57/48
C 08 B 37/16

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

(12) PATENTSCHRIFT A5

(21) Gesuchsnummer: 4758/88

(22) Anmeldungsdatum: 21.12.1988

(30) Priorität(en): 22.12.1987 GB 8729823
25.02.1988 GB 8804422

(24) Patent erteilt: 28.02.1991

(45) Patentschrift veröffentlicht: 28.02.1991

(73) Inhaber:
Glaxo Group Limited, London W1Y 8DH (GB)

(72) Erfinder:
Finch, Harry, Letchworth/Herts (GB)
Phillips, Anthony John, Saffron Walden/Essex (GB)

(74) Vertreter:
A. Braun, Braun, Héritier, Eschmann AG, Patentanwälte, Basel

(54) Wässrige Formulierungen, die ein Piperidinylcyclopentylheptensäure-Derivat enthalten.

(57) Wässrige Formulierungen, enthaltend [1R-[1α(Z),2β,3β,5α]]-(+)-7-[5-[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]-methoxy]-3-hydroxy-2-(1-piperidinyl)-cyclopentyl]-4-heptensäure oder ihr Hydrochloridsalz und ein unsubstituiertes oder substituiertes α-, β- oder γ-Cyclodextrin, sind für die Behandlung oder Prophylaxe von Zuständen, die durch Thromboxan A_2 vermittelt oder verursacht sind, besonders nützlich. Die wässrigen Formulierungen können Injektionen, orale Präparate, wie Sirupe und Kapseln, und Inhalationspräparate sein.

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft wässrige Formulierungen, die als aktiven Bestandteil [1R-[1α(Z),2β,3β,5α]]-(+)-7-[5-[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]-methoxy]-3-hydroxy-2-(1-piperidinyl)-cyclopentyl]-4-heptensäure (im folgenden als «Verbindung A» bezeichnet) enthalten, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung in der Medizin.

Die Verbindung A ist in dem britischen Patent 2 097 397 als eine aus einer Gruppe von Aminocyclopentan-Derivaten mit Endoperoxid- und Thromboxan-antagonistischer Aktivität beschrieben, und es wird darin berichtet, dass solche Verbindungen bei der Behandlung von Asthma und cardiovaskulären Erkrankungen von Interesse sind. Kürzlich wurde gefunden, dass das Hydrochloridsalz der Verbindung A Vorteile gegenüber der Verbindung A und anderen Salzen und Solvaten davon sowohl bei seiner Herstellung als auch bei seiner Verwendung in der Medizin hat. Das Hydrochloridsalz ist in dem britischen Patent 2 127 406 beschrieben.

Die Verbindung A ist leider in Wasser nur gering löslich, und Formulierungen in Wasser, die das Hydrochloridsalz der Verbindung A zusammen mit Standardexzipienten und/oder Trägern enthalten, haben sich als unannehmbar für die intravenöse Verabreichung erwiesen, da das Hydrochloridsalz der Verbindung A in die praktisch unlösliche Verbindung A in der Nähe des physiologischen pH-Wertes umgewandelt wird.

Es wurde nun gefunden, dass die Löslichkeit der Verbindung A oder ihres Hydrochloridsalzes in Wasser bei etwa physiologischem pH in Anwesenheit eines unsubstituierten oder substituierten α-, β- oder γ-Cyclodextrins (oder eines Hydrats davon) bedeutend verbessert wird. Es wurde ebenfalls gefunden, dass wässrige Formulierungen, die die Verbindung A oder das Hydrochloridsalz davon und ein unsubstituiertes oder substituiertes α-, β- oder γ-Cyclodextrin (oder ein Hydrat davon) enthalten, zur Verwendung in der Medizin geeignet sind, insbesondere zur Verwendung bei der Behandlung oder Prophylaxe von Zuständen, die durch Thromboxan A_2 vermittelt werden, wenn sie entweder oral, durch Inhalation oder parenteral, insbesondere durch Injektion (z.B. intravenös),verabreicht werden.

So wird gemäss einem Aspekt der vorliegenden Erfindung eine wässrige Formulierung geschaffen, die die Verbindung A oder das Hydrochloridsalz davon mit einem unsubstituierten oder substituierten α-, β- oder γ-Cyclodextrin (oder einem Hydrat davon) enthält.

Eine wässrige Formulierung, wie hier definiert, eignet sich zur Verwendung in der Medizin, insbesondere zur Verwendung bei der Behandlung oder Prophylaxe von Zuständen, die durch Thromboxan A_2 vermittelt sind.

Zur Behandlung von Zuständen, vermittelt oder hervorgerufen durch Thromboxan A_2, eignet sich die Verabreichung einer wirksamen Menge an Verbindung A in einer wässrigen Formulierung, wie hier definiert, an menschliche oder tierische Patienten.

Geeignete Zustände, welche mit wässrigen Formulierungen gemäss vorliegender Erfindung behandelt werden können, sind solche Zustände, die in den britischen Patenten 2 097 397 und 2 127 406 beschrieben werden, unter Verwendung anderer (z.B. oraler) Formulierungen der Verbindung A bzw. des Hydrochloridsalzes der Verbindung A. Insbesondere können die wässrigen Formulierungen der vorliegenden Erfindung zur Behandlung oder Prophylaxe von Okklusiv-Gefässerkrankungen einschliesslich Myocardinfarkt, Herzunfällen, unstabiler Angina, wechselhaften ischämischen Attacken und Gehirnschlag, Arteriosklerose und Gefässwanderkrankungen, peripheren Gefässerkrankungen, Retinopathie, post-operativer Thrombose und Lungenembolie verwendet werden. Die wässrigen Formulierungen können auch bei der Prophylaxe von peri- und postoperativen Komplikationen als Folge von Organtransplantation (besonders Herz und Nieren), Koronararterien-Bypass, peripheren Arterienbypass und Thrombolyse verwendet werden. Die wässrigen Formulierungen sind auch sehr wirksam im Zusammenhang mit Erkrankungen an Magengeschwüren, insbesondere zur Vorbeugung eines Rückfalls geheilter Magengeschwüre.

Vorzugsweise wird in den wässrigen Formulierungen gemäss der vorliegenden Erfindung die Verbindung A als Hydrochloridsalz verwendet.

Es sei erwähnt, dass die Vorteile der vorliegenden Erfindung erreicht werden können, indem mehr als ein Cyclodextrin verwendet wird, obzwar die Verwendung eines einzelnen Cyclodextrins im allgemeinen bevorzugt ist.

Wenn ein substituiertes Cyclodextrin eingesetzt wird, kann irgendein bekanntes, geeignetes, substituiertes Cyclodextrin gemäss der vorliegenden Erfindung verwendet werden. Geeignete, substituierte Cyclodextrine zur Verwendung gemäss der vorliegenden Erfindung werden leicht durch den Fachmann beurteilt bzw. erkannt und umfassen schwefelhaltige Cyclodextrine, stickstoffhaltige Cyclodextrine, alkylierte (z.B. methylierte) Cyclodextrine, wie mono-, di- oder trimethylierte Derivate eines Cyclodextrins (z.B. von β-Cyclodextrin), und Hydroxyalkyl (z.B. Hydroxypropyl)-cyclodextrine, wie Hydroxypropyl-β-cyclodextrin, und acylierte Derivate davon. Es wurde gefunden, dass Hydroxyalkyl (z.B. Hydroxypropyl)-cyclodextrine, wie Hydroxypropyl-β-cyclodextrin, besonders geeignet zur Verwendung gemäss vorliegender Erfindung sind.

Zweckmässig wird gemäss der vorliegenden Erfindung ein einziges unsubstituiertes Cyclodextrin eingesetzt. Besonders bevorzugt ist β-Cyclodextrin, zweckmässig verwendet in seiner hydratisierten Form.

Damit die wässrige Formulierung die gewünschten Eigenschaften aufzeigt, ist es wichtig, dass das korrekte Molverhältnis von Verbindung A oder seinem Hydrochloridsalz zu Cyclodextrin(en) verwendet wird. Es wurde gefunden, dass ein Molverhältnis von Verbindung A oder seinem Hydrochloridsalz zu dem oder den Cyclodextrin(en) in dem Bereich von 1:1 bis 1:4 geeignet ist.

Es sei erwähnt, dass die wässrigen Formulierungen gemäss vorliegender Erfindung gewünschtenfalls auch einen oder mehrere pharmazeutische Träger oder Exzipienten enthalten. Geeignete Exzipienten bzw. Trägerstoffe, die in die wässrige Formulierung eingearbeitet werden können, umfassen Mittel, um das Präparat isotonisch mit dem Blutplasma zu machen (z.B. Natriumchlorid, Dextrose oder vorzugsweise Mannit), und Puffermittel (z.B. Phosphatpuffer oder ein Gemisch von saurem Natriumphosphat und Dinatriumphosphat).

Die wässrigen Formulierungen gemäss vorliegender Erfindung sind besonders geeignet zur parenteralen Verabreichung, insbesondere durch Injektion (z.B. intravenös). Bei Vorliegen zur parenteralen Verabreichung ist es erwünscht, dass die Formulierung bei etwa physiologischem pH ist. Es kann daher zweckmässig sein, das pH auf etwa physiologisches pH unter Verwendung üblicher Mittel, beispielsweise unter Verwendung einer geeigneten Base, wie einem Hydroxid (z.B. eine Alkalimetallhydroxid-, wie Natriumhydroxidlösung), einzustellen. Zweckmässig wird das pH auf etwa 6,0 eingestellt.

Zur parenteralen Verabreichung, insbesondere zur Verabreichung durch Injektion (z.B. intravenös), ist es für die Formulierung sehr erwünscht, dass sie als klare Lösung vorliegt. Eine klare Lösung erfordert keine weitere Verarbeitung (z.B. Aufbau eines trockenen Pulvers) und kann ohne Verzögerung verabreicht werden. Die Verwendung einer klaren Lösung stellt auch sicher, dass das Produkt leicht auf Teilchen oder andere sichtbare Verunreinigungen geprüft werden kann. Weiterhin kann die intravenöse Injektion einer wässrigen Lösung eines Arzneimittels eine unmittelbare physiologische Wirkung erzeugen. Es wurde gefunden, dass mindestens 1 Mol Cyclodextrin für jedes Mol des Hydrochlorids der Verbindung A verwendet werden muss, damit eine klare Lösung bei etwa dem physiologischen pH bei normalen Lagerungstemperaturen erhalten wird, und im Falle von β-Cyclodextrin müssen wenigstens etwa 1,2 Mol verwendet werden.

Bei einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung wird daher eine klare, wässrige Formulierung geschaffen, die das Hydrochloridsalz der Verbindung A und β-Cyclodextrin (oder ein Hydrat davon) bei etwa physiologischem pH umfasst, wobei die Formulierung wenigstens etwa 1,2 Mol β-Cyclodextrin (z.B. 1,2 bis 2 Mol) für jedes Mol des Hydrochloridsalzes der Verbindung A enthält. Vorzugsweise wird das Molverhältnis etwa 1:1,4 sein.

Die Konzentration der Verbindung A oder des Hydrochloridsalzes davon in den vorerwähnten, wässrigen Formulierungen, die für die parenterale Verabreichung geeignet sind, besonders für die Verabreichung durch Injektion (z.B. intravenös), liegt zweckmässig in dem Bereich von 0,1 bis 10 mg/ml, z.B. 0,1 bis 5 mg/ml, ausgedrückt als freie Base. Vorzugsweise beträgt die Konzentration 1 mg/ml, ausgedrückt als freie Base, wenn die wässrige Formulierung durch intravenöse Injektion verabreicht wird. Gewünschtenfalls kann eine höhere Konzentration angewandt werden, und die Lösung kann vor der Verwendung verdünnt werden, beispielsweise mit einer isotonischen Salzlösung oder Dextrose- oder Mannitlösung. Zweckmässig werden die zur Injektion geeigneten Lösungen in einem geeigneten Dosisvolumen (z.B. 1 bis 100 ml) dargeboten. Verdünnungen, die für kontinuierliche Infusion geeignet sind, können eine Konzentration an Verbindung A oder ihres Hydrochloridsalzes von 0,01 bis 0,2 mg/ml, ausgedrückt als freie Base, haben. Die Lösung zur kontinuierlichen Infusion kann in dieser Form, beispielsweise in Packungen von 50 bis 100 ml, vorliegen oder kann in konzentrierteren Formen zur nachfolgenden Verdünnung vor der Verwendung mit beispielsweise einer isotonischen Salzlösung oder Dextrose- oder Mannitlösung vorliegen. Alternativ können kleine Volumina einer konzentrierten Lösung (z.B. 0,1 bis 5 mg/ml) zur kontinuierlichen Infusion angewandt werden, zweckmässig verabreicht mit einer Geschwindigkeit von 0,5 bis 9,9 ml/h.

Die hier beschriebenen, wässrigen Formulierungen können zweckmässig hergestellt werden, indem die Verbindung A oder, vorzugsweise, ihr Hydrochloridsalz mit den übrigen Bestandteilen in Wasser vermischt wird. Vorzugsweise wird die Verbindung A oder ihr Hydrochloridsalz in Wasser gelöst, und die übrigen Bestandteile werden zugesetzt. Zur parenteralen Verabreichung, insbesondere durch Injektion (z.B. intravenös), wird die Hauptlösung vorzugsweise filtriert, dann in geeignete Behälter gefüllt und schliesslich sterilisiert, beispielsweise durch Erhitzen. Alternativ kann die Lösung durch Filtrieren sterilisiert und dann aseptisch in geeignete Behälter abgefüllt werden.

Es sei erwähnt, dass Wasser, geeignet zur Injektion, verwendet wird, wenn die parenterale Formulierung intravenös oder durch kontinuierliche Infusion verabreicht werden soll.

Formulierungen zur Injektion können in Einheitsdosisform in geeigneten Behältern, wie Ampullen, Fläschchen oder vorgefüllten Spritzen, oder in Mehrfachdosisbehältern mit zugesetztem Konservierungsmittel dargeboten werden.

Wie vorstehend erwähnt, sind die wässrigen Formulierungen gemäss der vorliegenden Erfindung auch zur oralen Verabreichung geeignet, z.B. als Kapsel, Sirup oder Lösung, oder zur Verabreichung durch Inhalation, z.B. als Aerosolspray, zweckmässig dargeboten als Zerstäuber. In den britischen Patenten 2 097 397 und 2 127 406 sind geeignete, allgemeine Methoden zur Herstellung von oralen und Inhalationsformulierungen beschrieben, die leicht ohne übertriebene Versuche auf die vorliegenden Zwecke angepasst werden können.

Wässrige Formulierungen können auch hergestellt werden, indem ein fester Cyclodextrin-Komplex der Verbindung A oder ihres Hydrochloridsalzes in Wasser zusammen, falls erwünscht, mit einem oder mehreren anderen Bestandteilen, wie oben definiert, gelöst wird.

So wird gemäss einem weiteren Aspekt der vorliegenden Erfindung eine wässrige Formulierung geschaffen, die einen Komplex der Verbindung A oder des Hydrochloridsalzes davon und eines Cyclodextrins umfasst.

Gemäss einem weiteren Aspekt der Erfindung wird ein Komplex der Verbindung A oder ihres Hydrochloridsalzes und eines Cyclodextrins geschaffen. Das Verhältnis der Verbindung A oder des Hydrochloridsalzes der Verbindung A mit dem Cyclodextrin in diesem Komplex wird selbstverständlich beträchtlich variieren in Abhängigkeit von dem verwendeten Cyclodextrin und den zur Herstellung des Komplexes angewandten Bedingungen. Jedoch wurde gefunden, dass ein Molverhältnis der Verbindung A oder ihres Hydrochloridsalzes mit dem Cyclodextrin innerhalb des Bereichs von 1:1 bis 1:3 geeignet ist.

Das in dem festen Komplex verwendete Cyclodextrin kann unsubstituiertes oder substituiertes α-, β- oder γ-Cyclodextrin, wie vorstehend definiert, sein oder kann ein Gemisch solcher Cyclodextrine (z.B. ein Gemisch von zwei solcher Cyclodextrine) sein. Vorzugsweise wird γ-Cyclodextrin oder, noch bevorzugter, β-Cyclodextrin verwendet.

Gemäss einem besonderen Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Komplex der Verbindung A und β-Cyclodextrin geschaffen, worin das Molverhältnis von Verbindung A zu β-Cyclodextrin im Bereich von 1:1 bis 1:2 und vorzugsweise etwa 1:1 liegt.

Gemäss einem besonderen Aspekt der vorliegenden Erfindung wird ein Komplex von Verbindung A und γ-Cyclodextrin geschaffen, wobei das Molverhältnis von Verbindung A zu γ-Cyclodextrin etwa 1:1,5 beträgt.

Komplexe der Verbindung A oder ihres Hydrochloridsalzes und Cyclodextrin können hergestellt werden, indem die Verbindung A oder ihr Hydrochloridsalz mit dem oder den Cyclodextrin(en) oder einem Hydrat davon in einem geeigneten Lösungsmittel unter Bedingungen vermischt wird, wodurch der gewünschte Komplex gebildet wird. So können die Komplexe beispielsweise hergestellt werden, indem die Verbindung A oder ihr Hydrochloridsalz in Wasser oder einem organischen Lösungsmittel, das mit Wasser mischbar ist (z.B. einem Alkohol, wie Methanol), gelöst und zu der Lösung eine Lösung des oder der geeigneten Cyclodextrine oder einem Hydrat davon in Wasser und/oder einem organischen Lösungsmittel, das mit Wasser mischbar ist, zugesetzt wird. Die Reaktion kann bei einer Temperatur im Bereich von 0 bis 80°C bewirkt werden. Jedoch wird die Mischung vorzugsweise bei etwa Raumtemperatur gehalten, und der gewünschte Komplex erhalten, indem das Gemisch unter vermindertem Druck eingeengt oder das Gemisch abkühlen gelassen wird. Das Mischungsverhältnis des organischen Lösungsmittels mit Wasser kann beträchtlich, je nach den Löslichkeiten der Ausgangsmaterialien und Produkte, variieren. Vorzugsweise werden 1 bis 4 Mol Cyclodextrin für jedes Mol Verbindung A oder ihres Hydrochloridsalzes eingesetzt.

Die entstandenen Komplexe können als weisse Feststoffe mit hoher thermischer Stabilität und guter Wasserlöslichkeit erhalten werden. Solche physikalischen Eigenschaften machen sie besonders geeignet zur Formulierung in pharmazeutischen Präparaten zur medizinischen Verwendung. Zusätzlich zu den erwähnten, wässrigen Formulierungen der Komplexe von Verbindung A oder ihres Hydrochloridsalzes und Cyclodextrin, die besonders zur parenteralen Verabreichung geeignet sind, können die Komplexe auch zur oralen oder parenteralen Verabreichung oder zur Verabreichung durch Inhalation nach den allgemeinen Methoden, die in den britischen Patenten 2 097 397 und 2 127 406 beschrieben sind, formuliert werden.

Eine geeignete Tagesdosis für Verbindung A oder ihr Hydrochloridsalz bei Verwendung in einer der erfindungsgemässen Formulierungen wird natürlich von dem speziellen, zu behandelnden Zustand, dem Alter und der Kondition des Patienten und dem Verabreichungsweg abhängen. Jedoch werden im allgemeinen die in den britischen Patenten 2 097 397 und 2 127 406 angegebenen Dosierungen geeignet sein.

Die folgenden Beispiele sollen die Erfindung erläutern und keine Beschränkung darstellen. In den folgenden Beispielen wurden die Molverhältnisse durch ^{1}H-NMR-Analyse bestimmt und alle Temperaturen sind in °C angegeben.

Beispiel 1

(a) [1R-[1α(Z),2β,3β,5α]]-(+)-7-[5-[[(1,1'-Biphenyl)-4yl]-methoxy]-3-hydroxy-2-(1-piperidinyl)-cyclopentyl]-4-heptenoat/β-Cyclodextrin(1/1)-Komplex

0,954 g β-Cyclodextrinhydrat wurden fast vollständig in 35 ml Wasser gelöst. Die Suspension wurde filtriert und das Filtrat zu einer Lösung von 0,2 g Verbindung A (Beispiel 10 in GB-B 2 097 397) in 10 ml Methanol gegeben. Die Reaktionslösung wurde 26 h bei 21° gerührt und ergab eine klare Lösung, welche auf ein Volumen von 12 ml eingedampft wurde, wobei leichte Kristallisation aufzutreten begann. Die Suspension wurde 1 h auf 5° gekühlt und erzeugte einen dicken Niederschlag, der abfiltriert und getrocknet wurde und 0,273 g der Titelverbindung ergab, Fp. > 310°, wird oberhalb 230° dunkel.

(b) Aus dem Filtrat des obigen Versuchs begann beim Stehen mehr kristallines Material auszufallen, und das Filtrat wurde daher eingedampft und ergab einen weissen Feststoff, der in 3 ml heissem Wasser gelöst, bei 5° gekühlt und kristallisieren gelassen wurde und 121 mg eines weissen, kristallinen Fest-

stoffs ergab, der durch ^{1}H-NMR (DMSO)-Analyse zeigte, dass er [1R-[1α(Z),2β,3β, 5α]]-(+)-7-[5-[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]-methoxy]-3-hydroxy-2-(1-piperidinyl)-cyclopentyl]-4-heptenoat/β-Cyclodextrin(1/1,5)-Komplex enthielt.

Beispiel 2

[1R-[1α(Z),2β,3β,5α]]-(+)-7-[5-[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]-methoxy]-3-hydroxy-2-(1-piperidinyl)-cyclopentyl]-4-heptenoat/γ-Cyclodextrin(1/1,5)-Komplex

Man gab eine Lösung von 1,09 g γ-Cyclodextrin in 25 ml Wasser zu einer Lösung aus 0,20 g Verbindung A in 10 ml Methanol. Die Reaktionslösung wurde 26 h bei 21° unter Bildung einer dicken, weissen Suspension gerührt. Der Niederschlag wurde abfiltriert und im Vakuum getrocknet und hinterliess die Titelverbindung als weissen Feststoff (0,612 g), Fp.> 310°, wird oberhalb 250° dunkel.

Pharmazeutische Beispiele von parenteralen Injektionen/Infusionen

(i) Hydrochloridsalz der Verbindung A äquivalent 50 mg Base			
β-Cyclodextrinhydrat	143 mg	166 mg	238 mg
Natriumhydroxidlösung	auf pH 7	auf pH 7	auf pH 7
zur Injektion geeignetes Wasser	auf 50 ml	auf 50 ml	auf 50 ml

Das Hydrochloridsalz der Verbindung A wurde in 35 ml zur Injektion geeignetem Wasser gelöst und das β-Cyclodextrin wurde zugegeben. Diese Lösung wurde mit 0,02M Natriumhydroxidlösung auf pH7 titriert und dann mit zur Injektion geeignetem Wasser auf das Volumen eingestellt.

Die Lösungen können dann durch Filtrieren sterilisiert und in Fläschchen oder Ampullen gefüllt werden.

(ii) Hydrochloridsalz der Verbindung A äquivalent 50 mg Base	
β-Cyclodextrinhydrat	166 mg
Natriumchlorid	450 mg
pH 7,0-Phosphatpuffer	2,5 ml
Natriumhydroxidlösung	auf pH 7
zur Injektion geeignetes Wasser	auf 50 ml

Das Hydrochloridsalz der Verbindung A wurde in etwa 25 ml zur Injektion geeignetem Wasser gelöst. Das β-Cyclodextrin wurde darin gelöst, und die entstandene Lösung wurde mit 0,02M Natriumhydroxidlösung auf pH6 titriert und mit dem Phosphatpuffer versetzt. Das Natriumchlorid wurde zu der Lösung gegeben und das pH mit Natriumhydroxid auf pH7 eingestellt. Die Lösung wurde mit zur Injektion geeignetem Wasser auf das Volumen aufgefüllt. Eine Probe dieser Lösung wurde in ein Glasfläschchen gefüllt, das mit einem Gummistopfen und Metallversiegelung verschlossen wurde. Dieses wurde dann im Autoklaven behandelt.

(iii) Hydrochloridsalz der Verbindung A äquivalent 50 mg Base	
Hydroxypropyl-β-cyclodextrin	170 mg
Mannit	2,5 mg
pH 6,0-Phosphatpuffer	5,0 ml
Natriumhydroxidlösung	auf pH 6
zur Injektion geeignetes Wasser	auf 50 ml

Das Hydrochloridsalz der Verbindung A wurde in etwa 25 ml zur Injektion geeignetem Wasser gelöst und mit dem Hydroxypropyl-β-cyclodextrin versetzt. Dann wurde Mannit zugegeben und die Lösung mit 0,02M Natriumhydroxid auf pH 6 titriert. Die Phosphatpuffer-Lösung wurde zugesetzt und die Lösung mit zur Injektion geeignetem Wasser auf das Volumen eingestellt. Die Lösung wurde dann filtriert und in Glasfläschchen gefüllt, welche mit Gummistopfen und Metallversiegelungen verschlossen wurden. Dann wurde im Autoklaven behandelt.

(iv) Hydrochloridsalz der Verbindung A äquivalent 50 mg Base	
β-Cyclodextrinhydrat	166 mg
Mannit	2,5 mg
saures Natriumphosphat	46 mg
Dinatriumphosphat, wasserfrei	5 mg
Natriumhydroxidlösung	auf pH 6
für die Injektion geeignetes Wasser	auf 50 ml

Das Hydrochloridsalz der Verbindung A wurde in etwa 25 ml zur Injektion geeignetem Wasser gelöst. Darin wurden das β-Cyclodextrin und Mannit gelöst und die Lösung wurde mit 0,02M Natriumhydroxidlösung auf pH 6 titriert. Das saure Natriumphosphat und wasserfreies Dinatriumphosphat wurden in zur Injektion geeignetem Wasser gelöst. Diese Lösung wurde zu der Hauptlösung gegeben, die mit zur Injektion geeignetem Wasser auf das Volumen aufgefüllt wurde. Die Lösung wurde filtriert und in Glasampullen gefüllt, welche versiegelt und dann im Autoklaven behandelt wurden.

(v)	Cyclodextrin			
	α	γ	Gemisch β + γ	
Hydrochloridsalz der Verbindung A, äquivalent 50 mg Base				
Cyclodextrin	143 mg	190 mg	119 mg	136 mg
Mannit	2,5 g	2,5 g	2,5 g	
pH 6,0-Phosphatpuffer	5,0 ml	5,0 ml	5,0 ml	
Natriumhydroxidlösung	auf pH 6	auf pH 6	auf pH 6	
zur Injektion geeignetes Wasser	auf 50 ml	auf 50 ml	auf 50 ml	

Das Hydrochloridsalz der Verbindung A wurde in etwa 25 ml zur Injektion geeignetem Wasser gelöst und das bzw. die Cyclodextrin(e) zugegeben. Der Mannit wurde dann zugesetzt und die Lösung mit 0,02M Natriumhydroxidlösung auf pH 6 titriert. Die Phosphatpufferlösung wurde zugegeben und die Lösung mit zur Injektion geeignetem Wasser auf das Volumen eingestellt. Die Lösung wurde dann filtriert und in Glasfläschchen gefüllt, welche mit Gummistopfen und Metallversiegelungen verschlossen wurden.

Pharmazeutisches Beispiel für einen oralen Sirup	
Hydrochloridsalz der Verbindung A äquivalent 2,5 mg Base	
β-Cyclodextrinhydrat	9 mg
Citronensäure	auf pH 4,5
Natrium-methylhydroxybenzoat	5 mg
Natrium-propylhydroxybenzoat	2 mg
flüssiges Orangenaroma	q.s.
Saccharose	3,25 g
gereinigtes Wasser	auf 5,0 ml

Die Saccharose wurde in einer minimalen Menge Wasser gelöst. Das Hydrochloridsalz der Verbindung A und dann das β-Cyclodextrin wurden unter Rühren zugesetzt; das pH wurde mit Citronensäure auf 4,5 eingestellt. Unter fortgesetztem Rühren wurde eine Lösung der Hydroxybenzoate und schliesslich das Aroma zugesetzt. Es wurde mit Wasser auf beinahe das Volumen aufgefüllt und gerührt. Das pH wurde überprüft und mit Citronensäure, falls erforderlich, auf 4,5 eingestellt. Das Volumen wurde mit Wasser aufgefüllt.

Pharmazeutisches Beispiel für eine Lösung zur Inhalation

	pro 2 ml Dosis
Hydrochloridsalz der Verbindung A äquivalent 2,5 mg Base	
β-Cyclodextrinhydrat	7 mg
Natriumchlorid	18 mg
Natriumhydroxidlösung	auf pH 7,2
pH 7,2-Phosphatpuffer	0,2 ml
zur Injektion geeignetes Wasser	auf 2 ml

Das Hydrochloridsalz der Verbindung A wird in zur Injektion geeignetem Wasser gelöst. Das β-Cyclodextrin wird darin aufgelöst und die entstandene Lösung mit Natriumhydroxidlösung auf pH 6 titriert. Dann wird die Phosphatpufferlösung zugesetzt. Es wird das Natriumchlorid zugegeben und mit Natriumhydroxidlösung auf pH 7,2 eingestellt. Die Lösung wird mit zur Injektion geeignetem Wasser auf das Volumen aufgefüllt und durch Filtrieren sterilisiert. Es wird aseptisch in Behälter, die zur Inhalation durch Zerstäubung geeignet sind, gefüllt.

Patentansprüche

1. Wässrige Formulierung, enthaltend [1R-[1α(Z),2β,3β,5α]]-(+)-7-[5-[[(1,1'-Biphenyl)-4-yl]-methoxy]-3-hydroxy-2-(1-piperidinyl)-cyclopentyl]-4-heptensäure, Verbindung A, oder das Hydrochloridsalz davon mit einem unsubstituierten oder substituierten α-, β- oder γ-Cyclodextrin oder einem Hydrat davon.

2. Formulierung gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung A als Hydrochloridsalz vorliegt.

3. Formulierung gemäss Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass das Cyclodextrin β-Cyclodextrin ist.

4. Formulierung gemäss einem der vorhergehenden Ansprüche in einer zur Injektion geeigneten Form.

5. Klare, wässrige Formulierung gemäss Anspruch 4, enthaltend das Hydrochloridsalz der Verbindung A und β-Cyclodextrin oder ein Hydrat davon bei etwa physiologischem pH, dadurch gekennzeichnet, dass die Formulierung wenigstens etwa 1,2 Mol β-Cyclodextrin für jedes Mol des Hydrochloridsalzes der Verbindung A enthält.

6. Formulierung gemäss Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass das Molverhältnis des Hydrochloridsalzes der Verbindung A zu B-Cyclodextrin etwa 1:1,4 beträgt.

7. Formulierung gemäss einem der Ansprüche 4 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass das pH etwa 6,0 beträgt.

8. Formulierung gemäss einem der Ansprüche 4 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass sie auch Natriumhydroxid enthält.

9. Formulierung gemäss einem der Ansprüche 4 bis 8 mit einer Konzentration von 0,1 bis 5 mg/ml an Verbindung A oder dem Hydrochloridsalz davon, ausgedrückt als freie Base.

10. Formulierung gemäss einem der Ansprüche 4 bis 8 in einer zur kontinuierlichen Infusion geeigneten Form mit einer Konzentration von 0,01 bis 0,2 mg/ml an Verbindung A oder dem Hydrochloridsalz davon, ausgedrückt als freie Base.

11. Verfahren zur Herstellung einer Formulierung gemäss einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, dass die Verbindung A oder ihr Hydrochloridsalz mit den restlichen Bestandteilen in Wasser vermischt wird.