



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.<sup>3</sup>: A 61 K 31/70

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



**PATENTSCHRIFT** A5

11

**637 829**

<p>21 Gesuchsnummer: 13308/78</p> <p>22 Anmeldungsdatum: 29.12.1978</p> <p>30 Priorität(en): 31.12.1977 DE 2759171</p> <p>24 Patent erteilt: 31.08.1983</p> <p>45 Patentschrift veröffentlicht: 31.08.1983</p>	<p>73 Inhaber: Roecar Holdings (Netherlands Antilles) N.V., Willemstad/Curaço (NL)</p> <p>72 Erfinder: Dr. Karl Heinrich Pegel, Durban Natal (ZA) Dr. Hans Walker, Eschwege (DE)</p> <p>74 Vertreter: E. Blum &amp; Co., Zürich</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**54 Arzneimittel mit Wirkung als Prostaglandinsynthetaseinhibitor.**

57 Arzneimittel mit Wirkung als Prostaglandinsynthetaseinhibitor enthalten Sterolglykoside und/oder deren Ester und/oder Spiroketalsteroidglykosiden und/oder deren Ester. Besonders bevorzugt sind Arzneimittel mit einem Gehalt an Glukosiden der Tallösterole, des Sitorsterols, Ergosterols, Cholesterols, 5 $\alpha$ -Cholesterols, Lanosterols, 24,25-Dihydrolanosterols, Stigmasterols und/oder von Soyasterolen.

In den Arzneimitteln liegt die Teilchengrösse der Wirksubstanz im Bereich von unter 0,1 mm Durchmesser und insbesondere von etwa 0,06 mm und kleinerem Durchmesser.

Die Arzneimittel eignen sich zur Behandlung solcher Krankheiten, bei denen eine Herabsetzung des PGE<sub>2</sub>- oder des PGF<sub>2 $\alpha$</sub> -Spiegels erforderlich ist, z.B. bei Geschwüren, Herzerkrankungen, entzündlichen u. arthritischen Erkrankungen sowie Allergien.

## PATENTANSPRÜCHE

1. Arzneimittel mit Wirkung als Prostaglandinsynthetaseninhibitor, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Sterolglykosiden und/oder deren Estern und/oder Spiroketalsteroidglykosiden und/oder deren Estern.

2. Arzneimittel nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Glukosiden der Tallölsterole, des Sosterols, Ergosterols, Cholesterols, 5 $\alpha$ -Cholesterols, Lanosterols, 24,25-Dihydrolanosterols, Stigmasterols und/oder der Soyasterole.

3. Arzneimittel nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen Gehalt an  $\beta$ -D-Galactosid,  $\beta$ -D-Maltosid,  $\beta$ -D-Lactosid und/oder  $\beta$ -D-Cellobiosid des Sitosterols.

4. Arzneimittel nach Anspruch 1, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Glukosiden des Diosgenins, Hecogenins und/oder Tigogenins.

5. Arzneimittel nach Ansprüchen 1–4, dadurch gekennzeichnet, dass die Teilchengrösse der Wirksubstanz im Bereich von unter 0,1 mm Durchmesser und insbesondere von etwa 0,06 mm und kleinerem Durchmesser liegt.

Die Erfindung betrifft Arzneimittel mit Wirkung als Prostaglandinsynthetaseninhibitor.

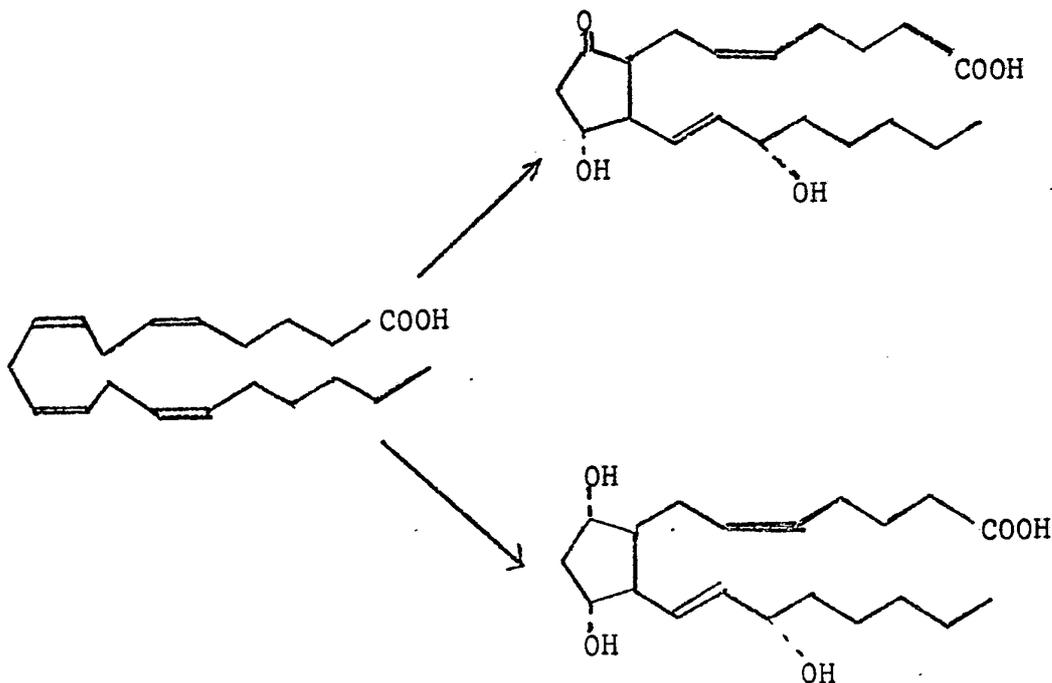
Prostaglandine sind in allen Säugetierorganismen weit verbreitet. Erst seit einigen Jahren hat sich die Forschung intensiv um die Isolierung und die Kenntnis der biologischen Bedeutung der Prostaglandine bemüht. Nach heutiger Kenntnis existieren zahlreiche, in ihrer Struktur geringfügig variierende Prostaglandine, deren biologische Bedeutung in ihrer weiten Verbreitung, ihrer hohen Wirksamkeit und der auffälligen Breite und Verschiedenheit ihrer Stoffwechselwirkungen besteht. Diese unterschiedlichen Wirkungen sind dadurch bedingt, dass die intracelluläre Prostaglandinsynthese durch eine Reizung oder Schädigung der Zellmembranen ausgelöst werden kann, wobei in der ersten Phase Phospholipasen aus Membranlipiden Prostaglandin-Synthesestufen freisetzen, dass verschiedene Hormone, wie z. B. Bradykinin, Acetylcholin, Histamin, die Synthese und Freisetzung von Prostaglandinen steigern und dass Prostaglandine sowohl das Adenyl-Zyklase-System als auch das Guanyl-Zyklase-System stimulieren und dadurch zu einer Steigerung der intracellulären APM- und GPM-Konzentrationen führen können.

Wie sich experimentell aber gezeigt hat, variieren die Prostaglandineffekte in Abhängigkeit von den eingesetzten Prostaglandintypen und der untersuchten Organe. So wird beispielsweise die Adenyl-Zyklase in endocrinen Organen durch die Prostaglandine E<sub>1</sub> und E<sub>2</sub> stimuliert, im Fettgewebe dagegen gehemmt. Hieraus erklärt sich, warum Prostaglandine beispielsweise den AMP-Spiegel der Zelle im Erfolgsorgan sowohl erhöhen als auch herabsetzen können und im Fettgewebe eine adrenalin- und glucagon-antagonistische Wirkung entfalten. An der glatten Muskulatur bewirken Prostaglandine zum Teil Kontraktionen, wie beispielsweise bei Uterus und Darm, zum Teil aber auch Dilatation, wie beispielsweise an den Gefässen. In der Niere erhöhen die Prostaglandine E<sub>2</sub> und A<sub>2</sub> beispielsweise die Natrium- und Kaliumausscheidung. Ausserdem ist bereits bekannt, dass eine Erhöhung des Gewebsspiegels an Prostaglandin E<sub>2</sub> und F<sub>2 $\alpha$</sub>  entzündliche Reaktionen einleitet und unterhält.

Aus den vielfältigen Stoffwechseleffekten der Prostaglandine ergeben sich zahlreiche therapeutische Anwendungsmöglichkeiten. So werden Prostaglandine bei der Behandlung von Asthma und Kreislauferkrankungen eingesetzt, da Prostaglandine vom E-Typ eine gefässdelatierende Wirksamkeit zeigen. Andererseits lösen Prostaglandine Wehen aus und leiten die Geburt ein, so dass sie gegebenenfalls auch als Abortiva eingesetzt werden können.

Seit kurzem ist erst bekannt, dass die Wirkung einiger zum Teil seit Jahrzehnten bekannter Arzneimittel mit analgetischer und entzündungshemmender Aktivität auf einer Hemmung der Prostaglandinsynthetasen beruht. Dies trifft beispielsweise für Acetylosalicylsäure, Indometacin und Ibuprofen zu. Aus der starken Inhibitorwirkung dieser Verbindung erklärt sich einerseits ihre Wirksamkeit gegen entzündliche Erscheinungen, andererseits aber auch das Auftreten zahlreicher Nebenwirkungen, von denen als Beispiel nur die Auslösung von Magenblutungen genannt wird.

Die Biosynthese der Prostaglandine geht von den Membranphosphorlipiden aus, die in Arachidonsäure umgewandelt und durch Sauerstoffradikale in Endoperoxid-Prostaglandine überführt werden. Aus diesen Endoperoxid-Prostaglandinen bilden sich die relativ stabilen Prostaglandine, Thromboxane sowie das verhältnismässig instabile Prostaglandin. Die Bildung von PGE<sub>2</sub> und PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  aus Arachidonsäure lässt sich formelmässig wie folgt darstellen:



Die biologische Halbwertszeit der Prostaglandine und insbesondere der Prostaglandinvorstufen ist nur sehr kurz. Der Abbau erfolgt rasch durch Oxidation am C-Atom 15 und dann über die für die Fettsäuren typische  $\beta$ -Oxidation.

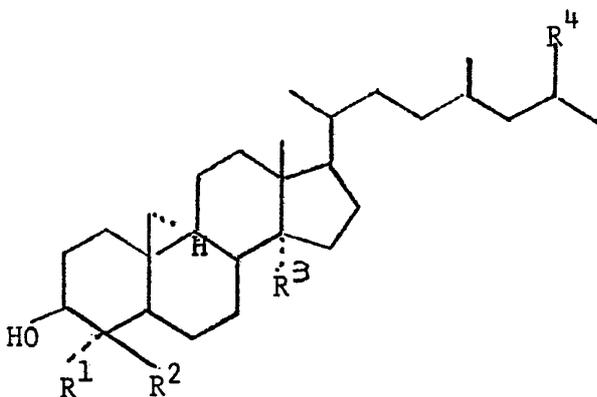
Es ist bereits bekannt, dass gewisse chemische Verbindungen starke Prostaglandinsynthetaseninhibitoren darstellen. Diese Verbindungen, wie beispielsweise Indometacin oder Acetylosalicylsäure, werden als Inhibitoren für die  $\text{PGE}_2$ -Synthetase angesehen und dementsprechend zur Behandlung von entzündlichen Erscheinungen verschiedenster Genese wie beispielsweise rheumatischen und arthritischen Erkrankungen und ähnlichem eingesetzt. Die stark ausgeprägte Inhibitorwirkung, die nicht nur auf die  $\text{PGE}_2$ -Synthetase beschränkt zu sein scheint, führt aber auch zu den hierdurch bedingten unerwünschten Nebenwirkungen wie Auslösung von Magen- und Darmblutungen, anderen diffusen Blutungen, Auftreten von Allergien und den Möglichkeiten der Beeinflussung einer Gravidität.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein neues Arzneimittel mit Wirkung als Prostaglandinsynthetaseninhibitor zu entwickeln, das die bekannten Nachteile nicht aufweist.

Zur Lösung der Aufgabe wird ein Arzneimittel mit Wirkung als Prostaglandinsynthetaseninhibitor vorgeschlagen, das dadurch gekennzeichnet ist, dass es als Wirksubstanz Sterolglykoside und/oder deren Ester und/oder Spiroketalsteroidglykoside und/oder deren Ester enthält.

Völlig überraschend wurde festgestellt, dass Sterolglykoside, Spiroketalsteroidglykoside und deren Ester wirksame Inhibitoren für die Prostaglandin  $\text{E}_2$ - und Prostaglandin  $\text{F}_{2\alpha}$ -Synthetasen sind und trotzdem keine durch die Beeinflussung des Prostaglandinspiegels sonst auftretenden Nebenwirkungen auslösen.

Steroline kommen in der Natur in Pflanzen und Mikroorganismen ziemlich häufig, wenn auch nur in kleinen Mengen vor. Als Steroline werden die Glykoside von Phyto-sterolen einschliesslich des Cholesterols und sterolartiger tetracyclischer Triterpene wie beispielsweise Lanosterol und Zykoartenol bezeichnet. Einige dieser Verbindungen kommen in verschiedenen Pflanzen in etwas grösseren Mengen vor, wie beispielsweise Kampesterol und Stigmasterol und insbesondere Sitosterol. Die Phytosterole entsprechen der nachfolgenden allgemeinen Formel



in der  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$  und  $\text{R}^3$  Wasserstoffatome oder Methylgruppen bedeuten und in der  $\text{R}^4$  ein Wasserstoffatom oder eine Methyl-, Äthyl-, Methylen- oder Äthyliden-gruppierung bedeuten kann. Darüber hinaus können an verschiedenen Stellen des Grundgerüsts Doppelbindungen vorliegen; dies trifft auch für die Seitenkette zu.

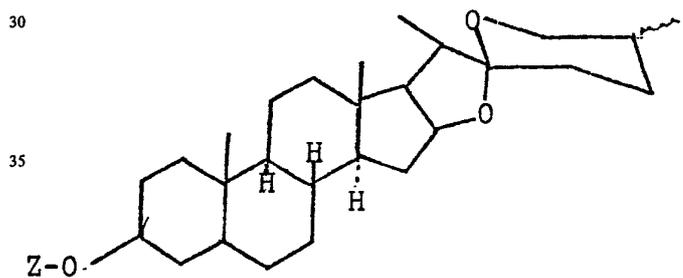
Phytosterole liegen den meisten Pflanzen zu einem gewissen Teil als Sterolglykoside, also als Steroline und gegebe-

nenfalls als deren Ester vor. Die meisten in der Natur vorkommenden Steroline sind Monoglykoside, es sind allerdings bereits auch einige Diglykoside beschrieben worden. Ausser der am häufigsten als Zucker anzutreffenden D-Glukose, die mit der 3- $\beta$ -Hydroxygruppe meist durch eine äquatoriale oder  $\beta$ -Glykosidbindung verknüpft ist, sind in den natürlichen Verbindungen Mannose, Galactose, Arabinose und Xylose festgestellt worden. Bei den natürlich vorkommenden Estern haben diese sich als Ester einbasischer Monocarbonsäuren identifizieren lassen.

Als Spiroketalsteroidglykoside werden die Steroidsaponine bezeichnet, die im als Aglykon vorliegenden Steroidgrundgerüst eine an den C-Atomen 16 und 17 ange-schlossene Spiroketalgruppierung aufweisen. Die Aglykone können danach unterschieden werden, ob es sich um 5-En-Steroidsapogenine oder 5- $\alpha$ -Steroidsapogenine handelt. Zu den 5-En-Verbindungen gehören beispielsweise Diosgenin, Yamogenin, Botogenin und Correlogenin, während als typische Vertreter der 5- $\alpha$ -Verbindungen beispielsweise Tigo-genin, Neotigogenin, Hecogenin und Sisalagenin gelten.

In der Natur liegen die Aglykone der Saponine als Glykoside vor und enthalten meist 3 oder mehr Monosaccharid-einheiten im Zuckeranteil. Aus diesem Grund sind die ver-hältnismässig zuckerreichen Verbindungen einigermassen gut wasserlöslich und bilden häufig einen seifenähnlichen Schaum.

Die Spiroketalsteroidglykoside entsprechen der nachfol-genden allgemeinen Formel



in der in 5-Stellung eine Doppelbindung oder ein Alpha-Wasserstoffatom vorliegen und in der Z ein Mono- oder Di-saccharid und insbesondere Glukose, gegebenenfalls vere-stert, bedeutet.

Die erfindungsgemäss eingesetzten Steroline und Spiro-ketalsteroidglykoside und deren Ester können als Extrakte aus pflanzlichem Material, als angereicherte Extrakte oder als synthetisch hergestellte Verbindungen eingesetzt werden. Die Synthese erfolgt in an sich bekannter Weise wie bei-spielsweise durch die bekannte Königs-Knorr-Synthese zur Herstellung von Glykosiden unter Verwendung der entspre-chenden Aglykone, eines am C-1 bromierten Zuckeracetates und Silberoxyd und Silbercarbonat.

Bei Verwendung von Sterolinen und ihren Estern ist aber zu beachten, dass diese eine hochgradige Unlöslichkeit in Wasser aufweisen. Steroline müssen daher in einer für die Resorption hinreichend kleinen Teilchengrösse gegeben werden. Es ist daher unbedingt notwendig, dass die erfindungs-gemäss verwendeten Steroline so hergestellt und/oder vorbe-reitet und/oder so in pharmazeutische Präparate inkor-poriert werden, dass flüssige oder Feststofflösungen, Emul-sionen oder feste Dispersionen entstehen, die in an sich be-kannter Weise durch Adsorption, Absorption oder durch Mahlvorgänge mit oder ohne Zusatzstoffe erhalten werden können. Diese Verfahren zielen allesamt auf die Verkleine-rung der Teilchen und Verringerung der Kristallinität hin-aus, so dass diese statt in Form von kristallinen Mikropar-tikeln als winzige amorphe mono- oder multimolekulare Ag-

gregate vorliegen. Die erfindungsgemäss einzusetzenden Verbindungen werden meist mit Teilchengrössen von etwa 0,1 mm und vorzugsweise von 0,06 mm und kleiner eingesetzt. Das gleiche gilt trotz ihrer etwas besseren Wasserlöslichkeit für die Spiroketalsteroidglykoside, die ebenfalls mit Teilchengrössen von etwa 0,1 mm und vorzugsweise von 0,06 mm oder kleiner angewendet werden.

Die erfindungsgemäss eingesetzten Verbindungen werden in Tagesdosen von etwa 0,03 bis etwa 10 mg verabreicht. Als Erhaltungs- oder prophylaktische Dosis werden meist etwa 0,45 bis 0,1 mg täglich gegeben. Diese Dosen können in drei Einzeldosen aufgeteilt oder in einer einzigen Dosis mit protrahierter Wirkung verabreicht werden.

Nach bisheriger Kenntnis sind die erfindungsgemäss einzusetzenden Verbindungen zur Behandlung solcher Krankheiten geeignet, bei denen eine Herabsetzung des PGE<sub>2</sub> oder des PGF<sub>2α</sub>-Spiegels erforderlich ist. Hierbei handelt es sich beispielsweise um

1. Geschwüre, insbesondere solche des Magen-Darm-Traktes,
2. endokrine Störungen,
3. Urogenitalerkrankungen, insbesondere benigne Prostatihypertrophie und dadurch bedingte Beschwerden,
4. Herzerkrankungen und Blutdruckabweichungen,
5. ödematöse Zustände,
6. Gefässerkrankungen, Thrombosen, Krampfadern und Hämorrhoiden,
7. Dermatitisen und Histaminüberschussreaktionen,
8. entzündliche Erscheinungen,
9. arthritische und rheumatoide Erkrankungen,
10. Allergien einschliesslich Asthma.

In entsprechender Weise können die erfindungsgemäss einzusetzenden Verbindungen auch zur Behandlung tierischer Krankheiten eingesetzt werden. Die Dosen bei der Bekämpfung von Tierkrankheiten können in bekannter Weise, also bezogen auf Gewichtsbasis bei einem angenommenen menschlichen Durchschnittsgewicht von 75 kg, berechnet werden.

Die Verbindungen können in an sich bekannter Weise zu pharmazeutischen Spezialitäten verarbeitet werden wie beispielsweise zu Pulvern, Pillen und Tabletten, Kapseln, Dragées, Emulsionen, Lösungen, Injektions- bzw. Infusionslösungen, Salben und Cremes.

Die Erfindung wird im folgenden anhand der Beispiele näher erläutert.

#### Beispiel 1

##### Herstellung von Sitosterol-β-D-glukosid

Eine Mischung aus 41,4 g Sitosterol und 55,2 g Silberkarbonat in Toluol wird unter Rühren so lange destilliert, bis das Destillat wasserfrei übergeht. Dann wird in die gerührte, siedende Mischung tropfenweise eine Lösung von 82,2 g Acetobromglukose in 100 ml Toluol eingetropft. Das Toluol wird kontinuierlich weiter destilliert, so dass das gesamte bei der Umsetzung gebildete Wasser azeotrop entfernt wird. Das Reaktionsgefäss wird in dieser Zeit vor Licht geschützt. Falls notwendig, wird das Volumen der Reaktionsmischung durch Zugabe von trockenem Toluol konstant gehalten. Nach der Zugabe der Bromacetoglukoselösung wird so lange weiter am Sieden gehalten, bis das Destillat wasserfrei ist. Anschliessend wird die Reaktionsmischung abfiltriert und der Rückstand mit frischem heissem Toluol ausgewaschen. Die vereinigten Filtrate und Waschflüssigkeiten werden dann unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wird aus Äthanol bzw. Hexan umkristallisiert. Die Ausbeute an Sitosterol-glukosid-tetraacetat beträgt 22,4 g, entsprechend 30%.

Eine Lösung von 1 g Natrium in 100 ml Äthanol wird unter Rühren schnell zu einer Lösung von 10 g Sitosterol-glukosid-tetraacetat in 600 ml Äthanol bei einer Temperatur von 45 °C zugesetzt. Die Mischung wird eine Stunde gerührt, bevor 2 l Wasser zugesetzt werden und die Mischung eine weitere Stunde gerührt wird. Das niedergeschlagene Sitosterol-glukosid wird abfiltriert und mit Wasser neutral gewaschen, bevor es 12 Stunden im Vakuum getrocknet wird. Die Ausbeute beträgt 6,9 g, entsprechend 95%.

Durch Wahl geeigneter Ausgangsverbindungen können auch alle übrigen erwähnten Steroline nach dem oben angegebenen Verfahren hergestellt werden.

#### Beispiel 2

##### Herstellung von Diosgenin-3-β-D-glukosid

41,4 g Diosgenin und 55,2 g Silberkarbonat wurden in siedendes Toluol eingebracht, und die Mischung wurde unter Rühren so lange destilliert, bis das Destillat wasserfrei überging. Dann wurde in die gerührte siedende Mischung eine Lösung aus 82,2 g Bromacetylglukose in 100 ml Toluol eingetropft. Die Mischung wird kontinuierlich weiter destilliert, um das sich bei der Reaktion bildende Wasser zu entfernen. Während dieser Zeit wird das Reaktionsgefäss vor Licht geschützt. Falls notwendig, wird das Volumen der Reaktionsmischung durch Zugabe von trockenem Toluol konstant gehalten. Nach der Zugabe der Acetobromglukoselösung wird so lange weiter destilliert, bis das Destillat wasserfrei übergeht. Die Reaktionsmischung wird dann abgekühlt und filtriert. Der Rückstand wird mit frischem heissem Toluol ausgewaschen. Die vereinigten Filtrate und Waschflüssigkeiten werden unter vermindertem Druck zur Trockne eingeeengt. Der Rückstand wird aus Äthanol oder Hexan umkristallisiert. Die Ausbeute an Diosgenin-3-β-D-glukosid-tetraacetat betrug 25,5 g oder 34,3%.

1 g Natrium wurde in 100 ml absoluten Äthanol gelöst. Von dieser Lösung wurden 15 ml unter Rühren schnell zu einer Lösung von 10 g Diosgenin-glukosid-tetraacetat in 600 ml Äthanol bei 45 °C zugegeben. Die Mischung wird eine Stunde gerührt, bevor 2 l Wasser zugesetzt werden und die Mischung dann wiederum eine Stunde gerührt wird. Das ausgefallene Diosgenin-β-D-glukosid wird abfiltriert und mit Wasser neutral gewaschen, bevor es im Vakuum 12 Stunden getrocknet wird. Die Ausbeute betrug 7 g oder 90%.

In entsprechender Weise können auch alle übrigen erwähnten Spiroketalsteroidglykoside hergestellt werden.

#### Beispiel 3

##### Herstellung pharmazeutischer Zubereitungen

a) Herstellung von Lactose-Maisstärke-Pulvern mit einem Gehalt an Diosgenin-β-D-glukosid.

15 g Diosgenin-β-D-glukosid werden in 3 l einer siedenden Mischung aus Chloroform und Äthanol im Verhältnis 3:1 gelöst. Die Lösung wird dann zu 1 kg Lactose mit einer Teilchengrösse von nicht über 0,15 mm zugegeben. Die so entstehende Aufschlammung wird unter ständigem Rühren zur Trockne eingedampft. Die trockene, imprägnierte Lactose wird auf die ursprüngliche Teilchengrösse wieder zerkleinert und schliesslich mit 9 kg Maisstärke und 50 g Magnesiumstearat gemischt. Diese Mischung ist ausgezeichnet zur Abfüllung in Kapseln geeignet. Jede Kapsel kann beispielsweise 100 mg der Mischung enthalten, was einem Gehalt an 0,15 mg Diosgenin-β-D-glukosid, 10 mg Lactose, 90 mg Maisstärke und 0,5 mg Magnesiumstearat entspricht.

b) Herstellung von Lactosegranulaten mit einem Gehalt an Diosgenin-β-D-glukosid.

5 g Diosgenin-β-D-glukosid werden in 5 l siedenden Äthanol gelöst. Die Lösung wird dann zu 3,32 kg Lactose

mit einer Teilchengrösse von nicht über 0,15 mm zugesetzt. Die Aufschlammung wird unter ständigem Rühren zur Trockne eingeengt. Die trockene imprägnierte Lactose wird auf die ursprüngliche Teilchengrösse zerkleinert, bevor sie zu Granulaten mit einer bevorzugten Teilchengrösse von etwa 0,7 bis 1,2 mm verarbeitet wird. Dieses granuliert Produkt ist ebenfalls besonders zur Weiterverarbeitung in Kapseln geeignet, wobei beispielsweise eine Kapsel mit 100 mg des Granulates dann 0,15 mg Diosgenin- $\beta$ -D-glukosid enthält.

Produkte wie unter a) und b) können auch hergestellt werden unter Verwendung von

- i) Glykosiden der erwähnten 3- $\beta$ -Hydroxyspiroketalsteroiden und insbesondere der  $\beta$ -D-Glukoside von Tigogenin und Hecogenin.
- ii) Glukose, Ascorbinsäure oder Talk als Trägern für die Glykoside oder auch unter Verwendung anderer inerte pharmazeutisch unbedenklicher Träger.
- iii) Der Gehalt an aktiven Glykosidverbindungen in jeder Kapsel kann auf Werte zwischen 0,01 mg und mehr eingestellt werden.
- iv) Die in a) und b) erwähnten Hilfssubstanzen können in Entsprechung der üblichen pharmazeutischen Herstellungsverfahren geändert werden.
- v) In jedem Stadium der Herstellungsprozesse in a) oder b) können andere pharmazeutisch aktive Verbindungen eingearbeitet werden.

c) Herstellung von Tabletten mit einem Gehalt an Diosgenin- $\beta$ -D-glukosid.

1,250 g Diosgenin- $\beta$ -D-glukosid werden in 1 l Chloroform gelöst und mit 900 g Lactose versetzt. Die Aufschlammung wird unter vermindertem Druck und ständigem Rühren bei Raumtemperatur getrocknet. Dann wird die Mischung mit 2100 g Kartoffelstärke versetzt und erneut kräftig gemischt. Die imprägnierte Lactose-Stärke-Mischung wird mit 2500 ml einer wässrigen Lösung aus 250 g Gelatine und 5 g Glycerin versetzt und in an sich bekannter Weise granuliert. Die Granulate werden unter vermindertem Druck bei Raumtemperatur getrocknet. Das Granulat wird dann in an sich bekannter Weise zu Tabletten mit einem Gesamtgewicht von 400 mg verpresst. Jede Tablette enthält demnach 0,15 mg Diosgenin- $\beta$ -D-glukosid, 110,56 mg Lactose, 257,97 mg Kartoffelstärke, 30,31 mg Gelatine und 0,61 mg Glycerin.

d) Herstellung von Dragées mit einem Gehalt an Hecogenin- $\beta$ -D-glukosid.

Eine Lösung aus 450 mg Hecogenin- $\beta$ -D-glukosid in 2 l Chloroform wird mit 1850 g Lactose und 300 g Saccharose versetzt. Die Aufschlammung wird bei 30 °C unter vermindertem Druck getrocknet und dann in an sich bekannter Weise unter Zugabe von 1,6 l einer wässrigen Gelatinelösung mit einem Gehalt an 40 g Gelatine granuliert. Das Granulat wird bei vermindertem Druck und einer Temperatur von 45 °C getrocknet. Dann wird das Granulat mit 10 g Magnesiumstearat innig gemischt. Die so hergestellte Mischung (2200 g) wird zu etwa 3000 Kernen verpresst, die dann im üblichen Dragierverfahren mit einer, gegebenenfalls gefärbten, dünnen Dragéedecke überzogen werden. Jedes Dragée enthält demnach 0,15 mg Hecogenin- $\beta$ -D-glukosid, 616,67 mg Lactose, 100,00 mg Saccharose, 13,33 mg Gelatine und 3,33 mg Magnesiumstearat.

e) Herstellung einer Salbe mit einem Gehalt an Hecogenin- $\beta$ -D-glukosid.

1 g Hecogenin- $\beta$ -D-glukosid werden in 90 g emulgierenden Cetylstearylalkohol eingearbeitet. Nach Zugabe von 105 g dickflüssigen Paraffins und 105 g weisser Vaseline wird auf dem Wasserbad auf 60 °C ausgeschmolzen. Die Schmelze wird mit 699 g Wasser mit etwa der gleichen Temperatur

in kleinen Anteilen versetzt. Die Mischung wird bis zum Erkalten gerührt und ergibt eine Salbe mit einem Gehalt an 0,1% Glukosid.

f) Herstellung einer Creme mit einem Gehalt an Tigogenin- $\beta$ -D-glukosid.

1 g Tigogenin- $\beta$ -D-glukosid wird in 500 g Wollwachsalkohol eingetragen und auf dem Wasserbad auf etwa 50 °C erhitzt. Die Mischung wird dann mit 499 g Wasser von etwa gleicher Temperatur in kleinen Anteilen versetzt. Die Creme wird bis zum Erkalten gerührt, wobei verdampfte Wasserteile ergänzt werden. Die Creme weist einen Gehalt an 0,1% Glukosid auf.

In gleicher Weise, wie in diesem Beispiel beschrieben, können die erfindungsgemäss einzusetzenden Sterolglykoside zu pharmazeutischen Spezialitäten verarbeitet werden.

#### Beispiel 4

Herstellung von pharmazeutisch unbedenklichen Lösungen

a) Lösung mit einem Gehalt an semisynthetischem Soyasterol- $\beta$ -D-glukosid.

Zu einer siedenden Lösung von 600 mg semisynthetischem Soyasterol- $\beta$ -D-glukosid in 6 Litern absoluten Äthanol wird eine Lösung von 10 g Polyvinylpyrrolidon in 4 l destilliertem Wasser mit einer Temperatur von 65 °C zugegeben. Die abgekühlte 60%ige äthanolische Lösung wird in 250-ml-Flaschen abgefüllt. Die Patienten werden angewiesen, von dieser Mischung 3  $\times$  täglich einen halben Teelöffel entsprechend 2,5 ml einzunehmen. Die Gesamtlösung ergibt 40 250-ml-Flaschen, die jeweils etwa 100 Dosen zu 2,5 ml enthalten und daher für eine Behandlung von etwa 33 Tagen reichen. Jeder Teelöffel mit einem Gehalt an 2,5 ml weist einen Gehalt an 0,15 mg Steroline, 2,5 mg PVP und 1,5 ml Äthanol auf.

Es ist zu beachten, dass Konzentrationen von über 0,075 mg Steroline und 1 mg PVP je 100 ml 60%igen wässrigen Äthanol nicht überschritten werden sollten, wenn klare Lösungen erwünscht sind, d. h., dass etwa 0,1875 mg Steroline je 2,5 ml wässrigen 60%igen Äthanol bei klarer Lösung die Maximaldosis darstellen.

Nach dem beschriebenen Verfahren können auch Lösungen anderer Sterol-monoglykoside oder -monoglukoside hergestellt werden, allerdings haben alle diese Verbindungen geringe Löslichkeiten, so dass diesen Lösungen nach der beschriebenen Methode zur Verhinderung von Trübwerden nicht zu niedrigen Temperaturen ausgesetzt werden sollten.

b) Lösungen mit einem Gehalt an semisynthetischem Sitosterol- $\beta$ -D-maltosid.

800 mg Sitosterol- $\beta$ -D-maltosid werden in einer Mischung aus 3 l Äthanol und 7 l Wasser am gelinden Rückfluss gelöst. Die abgekühlte 30%ige wässrige Äthanolösung wird dann in 250-ml-Flaschen abgefüllt. Die Patienten werden angewiesen, von dieser Lösung 3  $\times$  täglich 2,5 ml (entsprechend der jeweiligen Grösse eines halben oder eines ganzen Teelöffels voll) zu nehmen. Die Gesamtlösung ergibt 40 250-ml-Flaschen, die jeweils 100 Dosen zu 2,5 ml enthalten, so dass die Gesamtmenge für eine Behandlung von etwa 33 Tagen ausreicht. 2,3 ml der Lösung enthalten 0,2 mg Steroline und 0,75 ml Äthanol.

Nach dem beschriebenen Verfahren können auch Lösungen anderer Steroldisaccharide hergestellt werden. Die Wasserlöslichkeit des  $\beta$ -D-Maltosids, des  $\beta$ -D-Lactosids und des  $\beta$ -D-Cellobiosids des Sitosterols beträgt 0,38 bzw. 0,21 bzw. 0,75 mg/1 ml Wasser bei einer Temperatur von 24 °C. Diese Löslichkeiten liegen über den bevorzugt eingesetzten Einzeldosen der Verbindungen.

Die bevorzugt eingesetzte Einzeldosis für Steroldisaccharide beträgt 0,2 mg, also 0,6 mg je Tag.

Es wird darauf hingewiesen, dass zusammen mit den Steroidisacchariden auch andere pharmazeutisch wirksame Verbindungen in die Lösungen eingearbeitet werden können. Darüber hinaus kann der Alkoholgehalt dieser Sterolinlösungen verändert werden; gegebenenfalls können auch andere pharmazeutisch unbedenkliche Lösungsmittel Verwendung finden. Darüber hinaus kann auch reines Wasser als einziges Lösungsmittel benutzt werden.

Wie in diesem Beispiel beschrieben, können auch die Spiroketalsteroidglykoside zu pharmazeutisch unbedenklichen Lösungen verarbeitet werden.

5

10

### Beispiel 5

Pharmakologische Prüfung der Steroline  
Toxizitätsprüfung der Steroline und Spiroketalsteroidglykoside.

Bei der Prüfung der akuten Toxizität bei Ratten, Mäusen, Kaninchen, Hunden und Primaten konnten nach oraler Gabe von z. B. Sitosterol- $\beta$ -D-glukosid auch in Dosen von 1 bis 2 g/kg Körpergewicht keine toxischen Effekte festgestellt werden.