



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 663 718 A5

⑤① Int. Cl.4: A 61 K 31/48
A 61 K 9/58

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer: 1314/86

⑥② Teilgesuch von: 7372/82

㉔ Anmeldungsdatum: 17.12.1982

㉔ Patent erteilt: 15.01.1988

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 15.01.1988

㉗ Inhaber:
Sandoz AG, Basel

㉗ Erfinder:
Franz, Joachim, Dr., Riehen
Prikoszovich, Walter, Dr., Allschwil
Brich, Zdenek, Dr., Binningen

⑤④ **Pharmazeutische Zusammensetzung enthaltend Bromokryptin.**

⑤⑦ Pharmazeutische Zusammensetzung aus Bromokryptin in Form eines pharmazeutisch akzeptierbaren Säureadditionssalzes, in einer Matrix, welche in wässrigen Medien in vitro mit einer Geschwindigkeit von etwa 50 Gew.-%, bezogen auf das Matrixmaterial, innerhalb von 3 Monaten abgebaut wird.

PATENTANSPRUCH

Pharmazeutische Zusammensetzung aus Bromokryptin in Form eines pharmazeutisch akzeptierbaren Säureadditionssalzes, in einer Matrix, welche in wässrigen Medien in vitro mit einer Geschwindigkeit von etwa 50 Gew.-%, bezogen auf das Matrixmaterial, innerhalb von 3 Monaten abgebaut wird.

BESCHREIBUNG

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zusammensetzung, Bromokryptin als Wirkstoff enthaltend.

Gegenstand der Erfindung ist eine pharmazeutische Zusammensetzung aus Bromokryptin in Form eines pharmazeutisch akzeptierbaren Säureadditionssalzes, in einer Matrix, welche in wässrigen Medien in vitro mit einer Geschwindigkeit von etwa 50 Gew.-%, bezogen auf das Matrixmaterial, innerhalb von 3 Monaten abgebaut wird. Die Matrix besteht vorzugsweise aus (Co) Oligohydroxycarbonsäuren, deren Carboxylgruppe mindestens teilweise mit einem Fettalkohol oder einem Sterol verestert oder mit einer Aminosäure amidiert sind, deren (Co) Oligomeranteile ein Molgewicht von 500 bis 10 000 haben und aus Milchsäure- und/oder Glykolsäureeinheiten aufgebaut sind.

Die Bestimmung der Molekulargewichte des Matrixmaterials kann mittels verschiedener Methoden vorgenommen werden, z. B. durch Dampfdruckerniedrigung und Gelpermeationschromatographie. Diese Methoden liefern jedoch keine gleichen Resultate und sind jeweils besser für verschiedene Molgewichtsbereiche geeignet.

Es werden für die Molgewichtsbereiche von 500 bis 5000 die aus der Dampfdruckerniedrigung berechnete Werte und für die Bereiche über 5000 die aus der Gelpermeationschromatographie bestimmten Werte genommen.

Die (co) oligomere Hydroxycarbonsäuren sind aus Milchsäureeinheiten, aus Glykolsäureeinheiten oder aus Kombinationen beider Säureeinheiten aufgebaut, können jedoch auch noch andere Hydroxycarbonsäureeinheiten enthalten.

Aus dem obenbeschriebenen Matrixproduktbereich werden vorzugsweise solche Produkte genommen mit einem (Co) Oligomeranteil, das für mindestens 70 Gew.-% aus Milchsäureeinheiten aufgebaut ist, und zwar besonders solche, deren (Co) Oligomeranteil ein Molgewicht von 500 bis 5000, speziell 500 bis 3000, besonders 500 bis 2000, hat.

Ebenfalls werden als Matrixprodukte vorzugsweise solche Produkte genommen mit einem (Co) Oligomeranteil, das aus bis 60 Gew.-% aus Glykolsäureeinheiten aufgebaut ist, besonders solche mit 10 bis 50 Gew.-% Glykolsäureeinheiten. Die Matrixprodukte mit bis 60 Gew.-% Glykolsäureeinheiten besitzen vorzugsweise einen (Co) Oligomeranteil mit einem Molgewicht von 1000 bis 5000, besonders 1000 bis 3000, speziell 1000 bis 2500.

Andere mögliche Matrixprodukte sind solche mit einem (Co) Oligomeranteil, das für mindestens 70 Gew.-% aus Glykolsäureeinheiten aufgebaut ist. Vorzugsweise werden solche Produkte genommen, dessen (Co) Oligomeranteil ein Molgewicht von 500 bis 1500 hat.

Wie bereits oben erwähnt, können die Matrixprodukte in ihrem (Co) Oligomeranteil noch andere Hydroxycarbonsäureeinheiten enthalten als Milchsäure oder Glykolsäure. Auch andere α - bis ϵ -Hydroxycarbonsäureeinheiten, z. B. ϵ -Hydroxycapronsäureeinheiten, sind möglich, wobei vorzugsweise bis maximal 30 Gew.-% von diesen anderen Hydroxycarbonsäureeinheiten im (Co) Oligomeranteil vorhanden ist.

Die Milchsäureeinheiten können als Racemat, als optisch aktives Gemisch oder als Antipode vorliegen.

Die Matrixprodukte werden im Schweizerischen Patent Nr. 660 488-2 beansprucht und können hergestellt werden, indem man die freien (co) oligomeren Hydroxycarbonsäuren unter thermischen und wasserentziehenden Bedingungen mit einer mindestens äquimolären Menge des Fettalkohols oder Sterols verestert oder der Aminosäure amidiert. Vorzugsweise werden dabei keine Katalysatoren verwendet, welche die (co) oligomeren Hydroxycarbonsäuren polymerisieren und dadurch ihre Molgewichte vergrössern. Am besten wird ohne Katalysator gearbeitet. Bei der Umsetzung mit der Aminosäure, wird vorzugsweise die Carboxylgruppe der freien (co) oligomeren Hydroxycarbonsäure in bekannter Weise, z. B. durch Imidbildung aktiviert, wonach die Amidierung durch Abspaltung der Imidgruppe stattfinden kann.

Vorzugsweise wird der Komponentengemisch auf 150° bis 200° aufgeheizt und das freiwerdende Wasser abdestilliert.

Die Matrixprodukte sind im weitesten Sinne Gemische aus den veresterten oder amidierten (co) oligomeren Hydroxycarbonsäuren, den freien (co) oligomeren Hydroxycarbonsäuren und den Fettalkoholen, Sterolen oder Aminosäuren. Jedoch kann die Umsetzung weitgehend so gesteuert werden, dass praktisch nur noch veresterte oder amidierte (co) oligomere Hydroxycarbonsäuren entstehen.

Die Menge der noch vorhandenen freien (co) oligomeren Hydroxycarbonsäuren wird durch die Säurezahl ausgedrückt und wird durch Titration der Masse mit einer KOH-Lösung bestimmt. Vorzugsweise haben die Matrixprodukte eine Säurezahl bis 20, wie zwischen 10 und 20.

Zusätzlich kann noch eine Reinigung vorgenommen werden, wobei die Menge der freien (co) oligomeren Hydroxycarbonsäuren herabgesetzt wird, z. B. durch Säulechromatographie. Dadurch können Matrixprodukte erhalten werden, für welche eine Säurezahl unter 2, vorzugsweise unter 1,5 bestimmt wird.

Die anderen Reaktionskomponenten, der Fettalkohol, der Sterol oder die Aminosäure können in anderer Weise quantitative bestimmt werden, z. B. durch Dünnschichtchromatographie oder, z. B. im Fall von Cholesterol als Sterol, durch Bestimmung der Jodzahl. Bereits ohne Reinigung ist von diesen anderen Reaktionskomponenten nur noch weniger als 2 Gew.-%, besonders weniger als 1,5 Gew.-% vorhanden.

Die Matrixprodukte enthalten oder sind vorzugsweise Ester aus Sterolen wie Cholesteryl- oder Dihydrocholesteryl-ester oder Ester aus (C₁₂₋₂₂) Fettalkoholen, wie Cetyl-, Stearyl- oder Behenylester oder Amide aus neutralen, sauren oder basischen Aminosäuren oder deren Peptide. Als neutrale Aminosäuren sind Glycin, Alanin, Valin, Leucin, Phenylalanin, Prolin oder Tryptophan geeignet, als saure Aminosäuren Glutamin- oder Asparaginsäure und als basische Aminosäuren Arginin, Lysin, Histidin oder Ornithin.

Bevorzugt werden Amide aus aromatischen Aminosäuren wie Phenylalanin und Tyrosin oder deren Peptide.

Die Matrixprodukte haben alle vorzugsweise eine Grenzviskosität unter 0,1 = (100 ml/g) in Benzol oder Chloroform 25,0°C.

Die Matrixmaterialien werden vorzugsweise in Form von Mikrokapseln oder Implantaten, besonders von pharmazeutischen Zusammensetzungen mit wirkstoffhaltenden Mikrokapseln für orale oder intramuskuläre Verabreichung oder Implantaten für Subkutane Verabreichung verwendet, da sie aus körpereigenen Komponenten aufgebaut sind.

Die Mikrokapseln oder Implantate werden im Körper rascher abgebaut als solche aus Polymilchsäure oder aus Poly-Lactid-Glykolid und weisen im Körper eine regelmässige und, abhängig vom Wirkstoff, langsamere Abgabe dieses Wirkstoffes auf.

Ausserdem wird bei der Herstellung der erfindungsgemässen Produkte der Wirkstoff, abhängig von seiner Art, besser eingebaut.

Die Herstellung der erfindungsgemässen Zusammensetzungen kann in an sich bekannter Weise stattfinden. Zur Herstellung der Mikrokapseln wird z.B. der Wirkstoff in einem flüchtigen Lösungsmittel, wie CHCl_3 , gelöst, wonach eine Lösung des Umhüllungsmaterials zugegeben und die entstandene homogene Phase versprüht und während des Sprühens getrocknet wird.

Eine Alternative ist, dass der Wirkstoff zusammen mit dem Umhüllungsmaterial in ein mit Wasser nicht mischbares flüchtiges Lösungsmittel gebracht und der Wirkstoff darin gelöst oder suspendiert und das Umhüllungsmaterial darin gelöst wird, wonach die organische Phase unter Rühren in eine wässrige Lösung, welche Gelatine oder Polyvinylpyrrolidon als Emulgator enthält, getropft, aus der entstandenen Emulsion das organische Lösungsmittel entfernt und die entstandenen Mikrokapseln abfiltriert oder abzentrifugiert, in eine Pufferlösung gewaschen und schliesslich getrocknet werden.

Zur Herstellung der Implantate wird z.B. der Wirkstoff mit dem Umhüllungsmaterial vermischt und in einem flüchtigen Lösungsmittel gelöst. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand zu einem Pulver verrieben, woraus ein Extrudat gebildet wird. Dieses Extrudat wird verschnitten und liefert damit das Implantat.

Die Mikrokapseln können, abhängig vom Wirkstoff, durchschnittlich bis etwa 60 Gew.-% Wirkstoff aufnehmen. Die Implantate werden vorzugsweise in solcher Weise hergestellt, dass sie bis 60 Gew.-% Wirkstoff enthalten.

Die Mikrokapseln können in ihrem Durchmesser von einigen Submikrons bis Millimeter variieren. Für pharmazeutische Zusammensetzungen ist der Durchmesser höchstens etwa 250 μ , damit der Durchgang durch die Injektionsnadel nicht erschwert wird.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können für die bekannten Indikationen des Wirkstoffes Bromokryptin angewendet werden.

Die Mengen des Wirkstoffes und der zu verabreichenden Zusammensetzungen werden von verschiedenen Faktoren abhängen, z.B. von dem zu behandelnden Zustand, von der gewünschten Zeitdauer und von der biologischen Abbaubarkeit der (co) oligomeren Matrix.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen können, wenn in Form von Mikrokapseln, als Suspension in einem geeigneten flüssigen Träger, intramuskulär, und wenn als Implantat, subkutan verabreicht werden.

Die Zusammensetzung kann erneut verabreicht werden, wenn das Matrixmaterial genügend abgebaut worden ist, z.B. nach 1 bis 2 Monaten.

Chemische Herstellung von Ausgangsstoffen für die Matrixprodukte D,L-Oligomilchsäure

A.1 In einem 2 l Sulfierkolben mit Thermometer, Gas-einleitkapillare, Liebigkühler und Vakuumanschluss werden 1600 g optisch inaktive Milchsäure vorgelegt und unter einem schwachen Argon-Strom auf eine Badtemperatur von 160° aufgeheizt. Nach 8 Stunden ist ein klares farbloses Destillat angefallen. Dann wird 4 Stunden lang bei 100 Torr weiterdestilliert, dann weitere 4 Stunden bei 20 Torr. Dann wird noch 3 Stunden bei 10 Torr destilliert. Die Säurezahl des Sumpfes ist 30, entsprechend einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 1870. Das Produkt wird heiss auf eine Porzellanschale geleert, erkalten gelassen und dann kalt vermahlen.

Schmelzbereich des Produktes 40–60°, Säurezahl 30. Molgewicht bestimmt durch Dampfdruckerniedrigung ist 2000. Das Produkt ist völlig amorph und löst sich gut in Aceton und Methylenchlorid bei Raumtemperatur.

In analoger Weise werden Produkte hergestellt mit den folgenden Kenndaten:

	Grenzviskosität	Säurezahl	Molgewicht aus Säurezahl	aus Dampfdruck erniedr.
A. 2 D,L-Oligomilchsäure	0,04	25,0	2240	2400
A. 3 D,L-Oligomilchsäure	0,03	25,0	2240	2100
A. 4 L-Oligomilchsäure		104	538	
A. 5 L-Oligomilchsäure		63,5	882	
A. 6 L-Oligomilchsäure		48,5	1154	
A. 7 D,L-Oligomilchsäure	0,01	27,0	2070	
A. 8 D,L-Oligomilchsäure	0,01	18,8	2980	
A. 9 D,L-Oligomilchsäure	0,03	23	2400	
A.10 D,L-Oligomilchsäure		12	4590	

Co-oligo-DL-Lactid-Glykolid

A.11 In einem 2 l Sulfierkolben mit Thermometer, Gas-einleitung, Rückflusskühler und Vakuumanschluss werden 1350,0 g optisch inaktive Milchsäure (72 Gew.-%-ige wässrige Lösung) und 150,6 g Glykolsäure vorgelegt. Unter Durchleiten eines schwachen Argon-Stromes wird auf eine Sumpftemp. von 160° hochgeheizt. Der Rückflusskühler wird durch einen absteigenden Kühler ersetzt. Nach 8 Stunden sind 295 ml Destillat abgetrennt und Wasser abdestilliert. Dann wird der Druck auf 100 Torr gesenkt und 2 Stunden dabei gehalten. Der Druck wird weiter auf 20 Torr gesenkt und 8 Stunden dabei gehalten. Die Sumpftemperatur wird dabei auf 180° erhöht. Die Säurezahl des Sumpfes ist zu

diesem Zeitpunkt 48 entsprechend einem durchschnittlichen Molekulargewicht von 1170. Dann wird noch weitere 8 Stunden bei 10 Torr gehalten. Die Säurezahl ist dann 31,7 (Molgewicht 1770). Es sind insgesamt 555 ml Destillat angefallen. Das Produkt wird heiss auf eine Porzellanschale entleert, erkalten gelassen und dann kalt vermahlen. Es entsteht ein hellgelbes Pulver, Schmelzbereich 40–60°, Säurezahl 31,7. Das durch Dampfdruckerniedrigung ermittelte Molgewicht ist 1900. Mikroanalyse C 48,20%, H 5,61%, O 46,30%, 84 Gew.-% Milchsäureeinheiten gemäss NMR.

In analoger Weise werden Produkte hergestellt mit den folgenden Kenndaten:

Säurezahl	Molgewicht aus Säurezahl	aus Dampfdruckerniedrigung	Gew.% Milchsäure nach NMR	Mikroanalyse Gew.-%		
				C	H	O
A.12 23	2430	1820	89			
A.13 23	2430	1870	81			
A.14 29	1930	1770	84	48,2	5,6	46,3
A.15 31	1800	1800	75	48,0	5,5	46,7
A.16 28	2000	1910	71			
A.17 25	2240	1820	50			

Oligoglykolsäure

A.18 In einem 750 ml Sulfierkolben mit Thermometer, Liebigkühler und Gaseinleitkapillare werden 500 g feste Glykolsäure vorgelegt und auf eine Sumpftemperatur von 160 °C erhitzt. Es wurde zunächst 2 Stunden bei Normaldruck, dann 2 Stunden bei 100 Torr und zuletzt zwei weitere Stunden bei 10 Torr destilliert. Der noch heisse Sumpf wird auf eine Porzellanschale geleert und erstarrt sofort zu einer weissen wachsartigen Masse. Der Rückstand hat eine Säurezahl 79, ein Molgewicht 700 und einen Schmelzbereich von 140–190 °.

Chemische Herstellung der Matrixprodukte: (Co)oligo-DL-Lactid-Glykolid-cholesterylester

E.1 In einem 2 l Sulfierkolben mit Thermometer, Liebigkühler, Gaseinleitung und Rührer werden unter Argon-Spülung und guter Rührung 927 g des Cooligo-DL-Lactid-Glykolids A.15 und 298,2 g Cholesterin (0,77 Mol; Molverhältnis Cooligomer zu Cholesterin = 1 : 1,5) aufgeschmolzen. Sumpftemperatur 170 °. Es wird 6 Stunden bei 10 Torr gerührt. Dann wird die heisse gelbbraune Masse auf eine Porzellanschale geleert und erkalten gelassen. Das Produkt hat die Säurezahl 14,6, Verseifungszahl 588, Jodzahl 14,0; das Molgewicht durch Dampfdruckerniedrigung ist 1140. Der Gehalt an freiem Cholesterin ist 1,0–2,0 Gew.-% nach Dünnschichtchromatographie an freies Lactid* 1,0 Gew.-%, der Wassergehalt ist 0,25 Gew.-% und der Schmelzbereich 70–90 °. Mikroanalyse C 56,60%, H 6,90%, O 36,30%.

In analoger Weise werden Produkte hergestellt mit den folgenden Kenndaten:

Produkt	E.2	E.3	E.4
Molverhältnis	1:1	1:2	1:1,5
Oligomer: Cholesterin			
Säurezahl	17,6	13,2	15,7
Verseifungszahl	643	582	575
Molgewicht aus	1370	1150	1140
Dampfdruckerniedr.			
Gehalt freies* Lactid (Gew.-%)	1,3	99	1,0
Gehalt freies Cholesterin (Gew.-%)	0,7–1,0	1,0–1,5	ca. 1,0
Wassergehalt (Gew.-%)			0,20
Schmelzbereich (DSC)	40–50 °	40–50 °	60–80 °
C (Gew.-%)	54,0	57,6	56,9
H (Gew.-%)	6,4	6,8	6,8
O (Gew.-%)	39,2	35,8	36,3
Gew.-% Cholesterin in Einsatzmischung	13,1	23,2	24,1
Hergestellt aus (co)-oligomerer Hydroxycarbonsäure	A.9	A.9	A.11

* cyclische Komponente

E.4.[†] Reinigung der Cooligo-DL-Lactid-Glykolid-cholesterylester E.4 und E.2

1000 g des Cooligo-DL-Lactid-Glykolid-cholesterylesters E.4 werden in 2,5 Liter Isopropylacetat bei Raumtemperatur gelöst. Die Lösung wird auf eine Chromatographiesäule, die mit Kieselgel Qualität Merck 60 Korngrösse 0,063–0,200 mm (Nr. 7734) gefüllt ist, aufgebracht und mit weiterem Isopropylacetat eluiert. Die einzelnen Fraktionen werden am rotierenden Verdampfer bei Badtemperaturen von 140 ° zur Trockenen eingedampft und dann noch 6 Stunden im Trockenschrank bei 130 ° und 1 Torr getrocknet. Die nachfolgende Tabelle gibt die einzelnen Fraktionen wieder:

Fraktion Nr.	Gewicht in g trocken	Säurezahl
1	1,8	0,2
2	22,9	0,4
3	98,0	0,2
4	192,0	0,6
5	196,0	3,8
6	136,9	8,0
7	81,8	12,8
8	65,8	15,5
9	51,3	20,3
10	22,2	24,9
	868,9	

Die ersten 4 Fraktionen werden vereinigt, in trockenem Zustand gut gemischt und bei 130 ° noch 2 Stunden nachbehandelt und dann nach dem Erkalten wieder gemahlen. Es resultiert ein Produkt mit den Spezifikationen: Freies Cholesterin 0,5 Gew.-%, Säurezahl 0,5, Jodzahl 13,7, Verseifungszahl 600, Gehalt Schwermetalle unter 20 ppm, Molgewicht nach Dampfdruckerniedrigung 1320, Schmelzbereich 40–60 °, Gehalt freies Lactid* unter 0,2 Gew.-%, Gehalt freies Glykolid* unter 0,5 Gew.-%, Gehalt Isopropylacetat 0,02 Gew.-%, Gehalt Glührückstand unter 0,03 Gew.-%, Mikroanalyse C 59,70, H 7,62, O 32,90. Molmassen nach GPC**M_w 2980 M_n 2000.

E.1.[†] In analoger Weise wird der Cooligo-DL-Lactid-Glykolid-cholesterylester E.1 gereinigt. Diejenige Fraktionen die eine Säurezahl kleiner als 1,5 aufweisen, werden vereinigt und weiter verarbeitet. Es resultiert ein Produkt mit den folgenden Spezifikationen:

Gehalt freies Cholesterin 1,5 Gew.-%, Säurezahl 1,2, Jodzahl 13,7, Verseifungszahl 590, Gehalt Schwermetalle unter 20 ppm, Molgewicht nach Dampfdruckerniedrigung 1160, Schmelzbereich 40–60 °C, Gehalt freies Lactid* 0,2 Gew.-%, Gehalt freies Glykolid* unter 0,5 Gew.-%, Gehalt Isopropylacetat 0,02 Gew.-%, Gehalt Glührückstand 0,03 Gew.-%, Mikroanalyse C 59,50, H 7,60, O 33,20, Molmassen nach GPC**M_w = 2850, M_n = 2021.

* cyclische Komponente

** GPC = Gelpermeationschromatographie

E.5 DL-Oligolactoyl-N-(L)-Phenylalanin

a) Ester aus DL-Oligomilchsäure- und Hydroxysuccinimid
30 g (0,015 mol) D,L-Oligomilchsäure A.7 und 1,7 g (0,015 mol) N-Hydroxysuccinimid werden in 100 ml Äthylacetat suspendiert. Zu dieser Suspension wird, innerhalb 1 Minute, 3,1 g (0,015 mol) Dicyclohexylcarbodiimid portionenweise zugegeben. Die Zugabe ist leicht exotherm und die Mischung wird mit Wasserbad gekühlt. Die braunbeige Suspension ändert sich mit der Zeit zu einer sehr dicken, weissen Suspension. Nach 23 Stunden wird die Suspension abfiltriert, der Filterkuchen mit 2 × 10 ml Äthylacetat gewaschen. Die klare Mutterlauge wird am Rotavapor, bei 50 °C Bad Temperatur eingedampft. Die sehr visköse Masse wird im Vakuumtrockenschrank, bei 50° über 24 Stunden getrocknet. Man erhält ein leicht gelbes harziges Produkt mit folgenden NMR:
1H, CH—OH Ketteende); 5,18 (m, 27H, CH—C— in der Kette); 4,39 (m, 1H, CH—C—O Ketteende); 2,86 (s, 4H, CH₂ in Succinimidyl); 1,72 (m, 3H₃, CH—C—OH Ketteende); 1,57 (m, 81H, CH₃— in der Kette); 1,48 (d, 3H, CH₃—C-Ketteende).

b) DL-Oligolactoyl-N-(L)-Phenylalanin

2,4 g (0,0145 mol) L-Phenylalanin werden in einer Lösung aus 1,2 g (0,0145 mol) Natriumbicarbonat und 104 ml Wasser suspendiert. Nach 10 Minuten rühren wird eine Lösung von 30,0 g (0,0145 mol) (⁺)Oligolactoylhydroxysuccinimid in 104 ml Tetrahydrofuran, innert 25 Minuten, tropfenweise zugegeben. Die Zugabe ist leicht exotherm. Die Reaktionsmischung wird 72 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das pH ist am Ende 6,6 und wird mittels 1N Chlorwasserstoffsäure auf 4,0 gestellt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase zweimal mit je 200 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen werden zweimal mit je 100 ml Wasser gewaschen. Die entstandene Lösung wird über Magnesiumsulfat getrocknet, dann am Rotavapor eingedampft. Der Rückstand wird im Vakuumtrockenschrank 48 Stunden bei Raumtemperatur getrocknet. Man erhält eine leicht gelbe Substanz. Nach NMR Messungen ist die Umsetzung 60%.

NMR-360 MHz in CDCl₃: ppm 7,25 (m, 3,8H, Ar—NH); 5,38 8m, 1H, —CH—C-Ketteende); 5,21 (m, 27H, —CH—C— in der Kette); 5,06 (m, 0,6H, CH—OH Ketteende); 4,38 (m, 0,6H, —CH—N); 3,07—3,32 (m, 1,2H, CH₂—Ar); 1,57 (m, 81H, CH₃ in der Kette); 1,46 (m, 6H, CH₃-Ketteende). GPC: M₃ 4860; N_n 3200; M_w/M_n = 1,52; Säurezahl: 17,3

Mikroverkapselung

K.1 Man löst 2,5 g Bromokryptin mesylat in 20 ml Methanol p.a. und 7,5 g D,L-Oligolactoyl-N-(L)-phenylalanin (E.5) in 180 ml Methylenchlorid p.a., mischt die beiden Lösungen und sprühtrocknet unter den folgenden Bedingungen:

Transportleistung der Pumpe: 600 ml/h.

Eingangstemperatur: 59°.

Ausgangstemperatur: 39°.

Ventilation auf Position 11.

Luftstrom auf 310 Nl/h.

Die so erhaltenen Mikrokapseln sind kleiner als 0,125 mm und lassen sich sehr gut dispergieren und mit einer

Injektionsnadel applizieren ohne Aggregate zu bilden. Die Mikrokapseln weisen eine Einbauquote von 20 Gew.-% auf, bezogen auf das Gesamtgewicht.

Die in vitro Freisetzung wird bei pH 4,0 und 37° (Zitrat/Phosphatpuffer) nach der rotating paddle-Methode (US PXX) bei 120 u/mm gemessen.

Ergebnisse	% Freisetzung an Bromokryptin-mesylat Kapselmatrix aus E.5
Zeit (min.)	
60	2,4
120	2,4
180	2,5
300	2,6
420	2,6
1440	3,1

Implantatenherstellung

I.1 25 mg Bromokryptin und 475 mg DL-Cooligo-Lactid-Glykolid-cholesterylester (E.2) werden vermischt und in einem Mörser verrieben. Das entstandene Pulver wird in 25 ml Methylenchlorid gelöst.

Das Lösungsmittel wird in einem rotierenden Verdampfer in 20 Minuten bei Raumtemperatur und unter vermindertem Druck entfernt und der Rückstand 10 Minuten in einem Wasserbad auf 50° erwärmt.

Der erhaltene Film wird in einem Mörser verrieben. Aus dem gebildeten Pulver wird bei einer Temperatur von 66—68° ein Extrudat mit einem Durchmesser von 1 mm gebildet, das, in Längen von 20 mm geschnitten, als Implantat verwendet wird. Dieses Implantat wird subkutan injiziert.

Abbaugeschwindigkeit in wässrigem Medium

In einem in vitro Versuch wurde von den Matrixprodukten im Vergleich zu den freien polymeren Hydroxycarbonsäuren und (co) polymeren Hydroxycarbonsäuren ein beschleunigter Abbau in Wasser und gegenüber den nicht derivatisierten co-oligomeren Hydroxycarbonsäuren ein verbesserter verlangsamter Abbau festgestellt:

Filme aus den folgenden Produkten wurden in Wasser von 37° aufbewahrt und deren Gewichtsverlust nach einer Zeitspanne bestimmt:

	Gewichtsverlust nach				Tagen
	13	40	54	90	
Cooligo-DL-Lactid-Glykolid (A.15)	37%			100%	
Copoly-DL-Lactid-Glykolid 75 Gew.-% Lactid;		0,1%			
M _w = 28 000					
Cooligo-DL-Lactid-Glykolid-cholesterylester (E.1.r)	2%			45%	
L-Polymilchsäure					
M _w = 40 000					2%
Grenzviskosität = 0,68					