

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges  
Eigentum

Internationales Büro

(43) Internationales  
Veröffentlichungsdatum  
2. Februar 2017 (02.02.2017)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 2017/015690 A1**

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 9/00 (2006.01) A61K 9/08 (2006.01)  
A61K 47/10 (2017.01) A61K 31/00 (2006.01)

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/AT2016/060018

(22) Internationales Anmeldedatum:  
25. Juli 2016 (25.07.2016)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:  
A50665/2015 27. Juli 2015 (27.07.2015) AT

(71) Anmelder: **GEBRO HOLDING GMBH** [AT/AT];  
Bahnhofbichl 13, 6391 Fieberbrunn (AT).

(72) Erfinder: **HESSE, Ernst**; Reitliftweg 18, 6391  
Fieberbrunn (AT). **HANSBAUER, Bernhard**;  
Gemeindeweg 5, 5061 Elsbethen-Glasenbach (AT).  
**HÄUSLER, Franz**; Gabelsbergerstrasse 1, 83435 Bad  
Reichenhall (DE).

(74) Anwalt: **WILDHACK & JELLINEK**  
**PATENTANWÄLTE**; Landstraßer Hauptstraße 50, 1030  
Wien (AT).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,  
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW,  
BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,  
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM,  
GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP,  
KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME,  
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,  
OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,  
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,  
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,  
ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für  
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,  
GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST,  
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG,  
KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH,  
CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE,  
IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO,  
RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,  
GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz  
3)



WO 2017/015690 A1

(54) Title: CONCENTRATE CONTAINING ALPROSTADIL

(54) Bezeichnung : KONZENTRAT ENTHALTEND ALPROSTADIL

(57) Abstract: The invention relates to a liquid pharmaceutical composition in the form of a concentrate for producing an infusion, containing alprostadil (prostaglandin E1) as the active ingredient, dissolved in a solvent mixture consisting of at least one pharmaceutically acceptable organic solvent and water. The invention is characterised in that the total water content in the solvent mixture is from 8 to 60 % by weight H<sub>2</sub>O, in relation to the total quantity of the solvent mixture.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft eine flüssige pharmazeutische Zusammensetzung in Form eines Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung, enthaltend Alprostadil (Prostaglandin E1) als Wirkstoff, gelöst in einem Lösungsmittelgemisch aus zumindest einem pharmazeutisch annehmbaren organischen Lösungsmittel und Wasser, und ist dadurch gekennzeichnet, dass der Gesamt-Wasseranteil im Lösungsmittelgemisch im Bereich von 8 bis 60 Gew.% H<sub>2</sub>O, bezogen auf die Gesamtmenge des Lösungsmittelgemisches, liegt.

## Konzentrat enthaltend Alprostadil

Die Erfindung betrifft eine flüssige pharmazeutische Zusammensetzung als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, enthaltend Alprostadil (Prostaglandin E1) gemäß dem  
5 Oberbegriff des Anspruchs 1.

Alprostadil (PGE1) ist ein im Europäischen Arzneibuch beschriebener Wirkstoff aus der Gruppe der Prostaglandin Analoga. Es ist identisch mit dem körpereigenen Prostaglandin E1. Seine hauptsächlichsten physiologischen Effekte bestehen in einer Vasodilatation und in  
10 einer Hemmung der Thrombozytenaggregation. Aus diesem Wirkprofil leiten sich als die wichtigsten Indikationen die Behandlung erektiler Dysfunktion, die Behandlung peripherer arterieller Verschlusskrankheiten und die kurzzeitige Behandlung bestimmter Herzfehler beim Neugeborenen ab. Als pharmazeutische Darreichungsformen stehen dafür hauptsächlich parenterale, zur Behandlung der erektilen Dysfunktion auch topische  
15 Arzneiformen zur Verfügung.

Alprostadil ist ein chemisch außerordentlich instabiler Wirkstoff. Als wichtigste Abbaureaktion nennt der Kommentar des Europäischen Arzneibuchs die Abspaltung von Wasser zu Prostaglandin A<sub>1</sub> (PGA1). Dieses Abbauprodukt wird in der Monographie des Europäischen  
20 Arzneibuchs als Verunreinigung A bezeichnet. Sie kann in einer Isomerisierungsreaktion weiter zu Prostaglandin B<sub>1</sub> reagieren, das in der Monographie des Europäischen Arzneibuchs als Verunreinigung B bezeichnet wird. Insgesamt nennt das Europäische Arzneibuch elf Verunreinigungen mit ihrer jeweiligen Molekülstruktur. Generell ist die Stabilität des Alprostadils in nicht-wässrigen Lösungsmitteln, insbesondere in Alkoholen oder in lipophilen  
25 Lösungsmitteln, besser als in reinem Wasser. Gemäß dem Kommentar des Europäischen Arzneibuchs findet die Startreaktion des Abbaus, nämlich die Wasserabspaltung zu PGA1, besonders leicht unter sauren oder basischen Bedingungen statt. In wässrigen oder wasserhaltigen Lösungen kann die Stabilität aber auch bei relativ neutralen pH-Werten durch die eingesetzten Pufferkomponenten oder durch Isotonisierungszusätze verschlechtert  
30 werden. So ist die Stabilität einer Lösung von Alprostadil in reinem Wasser besser als die einer Lösung von Alprostadil in physiologischer, 0,9 %iger NaCl-Lösung und deutlich besser als von Alprostadil in einem Phosphatpuffer gleicher Tonizität und gleichen pH-Wertes. Da die Carboxylfunktion des Alprostadils selbst einen negativen Einfluss auf die Stabilität der Substanz hat, verläuft die Zersetzungsreaktion zumindest teilweise autokatalytisch.

35 Wegen der Instabilität des Wirkstoffes, insbesondere wegen seiner Neigung zur autokatalytischen Zersetzung, und, weil es wegen der Empfindlichkeit gegenüber den

üblichen Puffersubstanzen nicht möglich ist, den pH-Wert durch einen Puffer auf einen für die Stabilität optimalen Wert einzustellen, ist es nicht möglich, gebrauchsfertige parenterale Zubereitungen herzustellen, die eine für die Vermarktung ausreichende Lagerstabilität aufweisen. Alprostadil zur parenteralen Anwendung wird deshalb ausschließlich in Form von Konzentraten angeboten, die kurz vor der Anwendung durch Auflösung in einer geeigneten sterilen Lösung (z.B. physiologische Kochsalzlösung) zur gebrauchsfertigen Infusionslösung verdünnt bzw. rekonstituiert werden. Wiederum wegen der Instabilität in wässrigem Milieu, aber auch, weil Alprostadil in Wasser für die Herstellung eines Konzentrats nicht ausreichend löslich ist, werden als Konzentrate im Wesentlichen entweder Lyophilisate oder nicht wässrige Lösungen verwendet.

Lyophilisate sind feste, pulverförmige Konzentrate, die durch Gefriertrocknung des Wirkstoffes zusammen mit stabilisierenden Hilfsstoffen hergestellt werden. Der Herstellprozess ist aufwändig und teuer; das Lyophilisat wird entweder in Vials oder anwenderfreundlicher in Zweikammerfertigspritzen oder Doppelkammerkarpulen verpackt und kann bei Raumtemperatur gelagert werden. Als stabilisierender Hilfsstoff wird hauptsächlich alpha-Cyclodextrin (Alfadex) verwendet. Handelsbezeichnungen solcher Produkte sind z.B. Caverject® (Pfizer, Pharmacia), Prostavasin® (UCB Pharma) oder Viridal® (UCB Pharma). Die CN 102688203 beschreibt ein Lyophilisat enthaltend Alprostadil bei dem zur Stabilisierung eine Mischung von Dextran und Hydroxypropyl-beta-Cyclodextrin verwendet wird.

Als nicht-wässrige Lösungen werden im Wesentlichen Lösungen des Wirkstoffes in absolutem Ethanol verwendet. Diese ethanolischen Konzentrate müssen ständig bei tiefen Temperaturen von 2 bis 8 °C gelagert werden. Die Aufrechterhaltung der Kühlkette und der Nachweis ihrer Einhaltung stellen für die Hersteller und Anwender der Produkte einen erheblichen Aufwand dar und verursachen hohe Kosten. Trotzdem beträgt die Verwendungsfrist der Zubereitungen typischerweise nur 18 Monate. Handelsbezeichnungen dieser Produkte sind z.B. Pridax® (Gebro, Pharmore), Alprestil® (Gebro), Minipro® (Pfizer, Pharmacia) oder Alprostadil „PINT“® (Pint Pharma).

In der Literatur sind auch ölige und liposomale Zubereitungen und Konzentrate beschrieben. Letztere werden in Japan z.B. unter den Markenbezeichnungen Liple® (Tanabe) und Palux® (Taisho) auch vermarktet.

Die Stabilität halbfester Zubereitungen ist auch unter günstigsten Bedingungen auf wenige Monate beschränkt, was den praktischen Einsatz solcher Produkte insbesondere in der

Indikation der erektilen Dysfunktion stark limitiert. Als topische Zubereitungen werden reine Lipogele beschrieben, die natürliche Öle, Fettsäuren, Fettalkohole oder synthetische Lipide, wie z.B. Isopropylmyristat, enthalten und die zusätzlich mit Verdickungsmitteln, wie z.B. Poloxameren, verdickt werden können. Beschrieben sind derartige Lipogele z.B. in KR  
5 20010011625 und in JP 0383925.

Weitere Darreichungsformen, z.B. feste Stäbchen zur Anwendung in der Harnröhre werden z.B. unter dem Markennamen Muse® von der Firma Abbott angeboten.

10 Für die vorliegende Erfindung stellt die Lösung des Wirkstoffes in absolutem Ethanol (z.B. Pridax® 20 µg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) den nächstkommenden Stand der Technik dar. Der Hauptvorteil der ethanolischen Lösung besteht darin, dass sie keine weiteren Hilfsstoffe, insbesondere kein alpha-Cyclodextrin, gegen das es toxikologische Bedenken gibt, enthält.

15

Ein weiterer Vorteil der ethanolischen Lösung ist, dass sie einfacher zu einer infusionsfertigen Lösung verarbeitet werden kann als ein Lyophilisat. Das Lyophilisat muss zunächst in einem ersten Schritt im Vial mit einem geeigneten Lösungsmittel rekonstituiert werden; anschließend muss diese Lösung in einem zweiten Schritt der Infusionslösung  
20 zugesetzt werden. Demgegenüber kann die Ampulle direkt in einem Schritt zu einer Infusionslösung gegeben werden. Diese Vereinfachung des Handlings reduziert auch das Risiko von Manipulationsfehlern und das Risiko, Keime einzuschleppen.

25

Ein weiterer Vorteil der ethanolischen Lösung ist die sehr einfache Zusammensetzung der Formulierung, bestehend vorzugsweise ausschließlich aus dem Wirkstoff und dem Lösungsmittel. Sie ermöglicht eine im Vergleich zu einem Lyophilisat viel einfachere und preisgünstigere Herstellung.

30

Ein weiterer Vorteil ist, dass die einfache Zusammensetzung der Formulierung die Analytik der Zubereitung wesentlich erleichtert. Wegen der geringen Dosierung des Wirkstoffes müssen im Rahmen der Qualitätskontrolle Verunreinigungen bis in einen Konzentrationsbereich von 10 ng/ml quantifiziert werden. Bei so niedrigen Konzentrationen ist es ein großer Vorteil, wenn die Zubereitung ohne Aufarbeitung und ohne Abtrennung von Hilfsstoffen direkt analysierbar ist.

35

Der Hauptnachteil der rein ethanolischen Lösung besteht in ihrer geringen chemischen Stabilität mit folgenden nachteiligen Auswirkungen:

- Es müssen hohe Konzentrationen von Abbauprodukten im Fertigprodukt in Kauf genommen werden (z.B. 6 % PGA1)
- Die Laufzeit der Fertigprodukte ist begrenzt (z.B. 18 Monate)
- Die Lagerung der Fertigprodukte muss kühl erfolgen, eine permanente Kühlkette ist aufrecht zu erhalten (2 – 8 °C)
- Die Standzeit bei Raumtemperatur, die im Zuge des Herstellprozesses unvermeidlich ist, muss auf wenige Stunden begrenzt werden.

Ein weiterer Nachteil der ethanolischen Lösung besteht darin, dass der als Lösungsmittel verwendete Ethanol den Patienten bei der Anwendung des Arzneimittels direkt in die Blutbahn infundiert werden muss. Obwohl die verwendete Ethanolmenge so gering ist, dass sich normalerweise ein Blutalkoholspiegel, der kleiner als 0,2 ‰ ist, einstellt, ist die systemische Applikation von Alkohol per se unerwünscht. Bedenken bestehen beispielsweise in Hinblick auf bestimmte Patientengruppen, wie z.B. Alkoholabhängige oder Menschen mit geringer Aktivität des Alkoholdehydrogenase Enzyms. Außerdem kann es durch Alkohol zu einer lokalen Reizung der Gefäßendothelien im Bereich der Einstichstelle kommen.

Dies gilt analog auch für andere nicht-wässrige bzw. organische Lösungsmittel; auch hier ist es vorteilhaft, die zugeführte Menge zu beschränken.

20

Ein weiterer Nachteil z.B. einer alkoholischen Lösung besteht darin, dass deren Abfüllung in Ampullen sehr schwierig und aufwändig ist. Ampullen werden nach der Abfüllung mittels einer offenen Gasflamme, die den Ampullenkopf zuschweißt, verschlossen. Befindet sich in der Ampulle z.B. Ethanol, enthält der Gasraum in der Ampulle oberhalb der Flüssigkeit wegen des hohen Dampfdrucks des Ethanols große Mengen an gasförmigem Ethanol. Beim Kontakt mit der Gasflamme kann sich der Ethanoldampf entweder als Stichflamme entzünden oder langsam verbrennen, wobei die Verbrennung die Glastemperatur an der Schweißstelle erhöht. Beides führt zu nicht oder nicht ordnungsgemäß verschlossenen Ampullen. Die Ampullen mit der ethanolischen Alprostadillösung können daher nur verschlossen werden, wenn die abzufüllende Lösung auf eine Temperatur von unter – 20 °C gekühlt und so der Dampfdruck des Ethanols reduziert wird. Trotzdem ist der Ausschuss bei der Abfüllung (bis zu 10 %) deutlich höher als bei der Abfüllung einer normalen, wässrigen Lösung (< 3 %).

35

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es damit, eine flüssige Zusammensetzung von Alprostadil der eingangs erwähnten Art zu schaffen, die, insbesondere zusätzlich zu den bisherigen Vorteilen und unter Vermeidung der Nachteile der rein ethanolischen Lösung, die

physiologische Belastung bei der Anwendung verringert, einfach und kostengünstig hergestellt werden kann und vor allem einfacher in Ampullen abgefüllt werden kann, die aber weiterhin einfach in der Anwendung ist, die unkompliziert zu analysieren ist, und die gleichzeitig eine verbesserte Stabilität und eine längere Haltbarkeit aufweist und eine

**5** geringere Konzentration an Abbauprodukten enthält, und ein weniger strenges Kühlregime bei der Herstellung, beim Transport und bei der Lagerung erfordert.

Diese Aufgabe wird durch die kennzeichnenden Merkmale von Anspruch 1 gelöst. Dabei ist erfindungsgemäß vorgesehen, dass der Gesamt-Wasseranteil im Lösungsmittelgemisch im

**10** Bereich von 8 bis 60 Gew.% H<sub>2</sub>O, bezogen auf die Gesamtmenge des Lösungsmittelgemisches, liegt.

Um für die erfindungsgemäße Zubereitung den Einfluss des Wassers auf die Stabilität zu untersuchen, wurden Stabilitätsprüfungen bei 4 °C und bei 25 °C an ethanolischen Lösungen

**15** durchgeführt, die jeweils 20 µg/ml Alprostadil und Wassergehalte von 0 – 95 % enthielten.

Wegen der aus der Praxis und der Literatur bekannten Instabilität von Alprostadil in wässriger Lösung hätte der Fachmann erwartet, dass es zu einer Verschlechterung der Stabilität führt, wenn in einer ethanolischen Alprostadil-Lösung der Ethanol sukzessive durch

**20** Wasser ersetzt wird. Diese Verschlechterung sollte umso ausgeprägter sein, je höher der Wasseranteil ist.

Überraschenderweise wurde bei diesen Untersuchungen allerdings gefunden, dass die erfindungsgemäße, Wasser enthaltende Zusammensetzung im Vergleich zum Stand der

**25** Technik (Pridax® 20 µg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung), also zu der wasserfreien, alkoholischen Lösung, sogar eine leicht verbesserte Lagerstabilität aufweist und die Stabilität bei einem Wassergehalt von ca. 50 Gew.% ein flaches Optimum aufweist. Die verbesserte Stabilität im Bereich zwischen ca. 8 bis 60 Gew.% Wasser zeigt sich sowohl in einem geringeren Abbau des Wirkstoffes PGE<sub>1</sub> als auch in einer geringeren Bildung des

**30** Hauptabbauproduktes PGA<sub>1</sub>. Da nach bisherigem Stand des Wissens durch den Wasserzusatz sogar eine Stabilitätsverschlechterung zu erwarten gewesen wäre, war dieser Stabilisierungseffekt gänzlich unerwartet.

Die folgenden Tabelle und Graphik stellen die Stabilität einer Lösung von 20 µg/ml

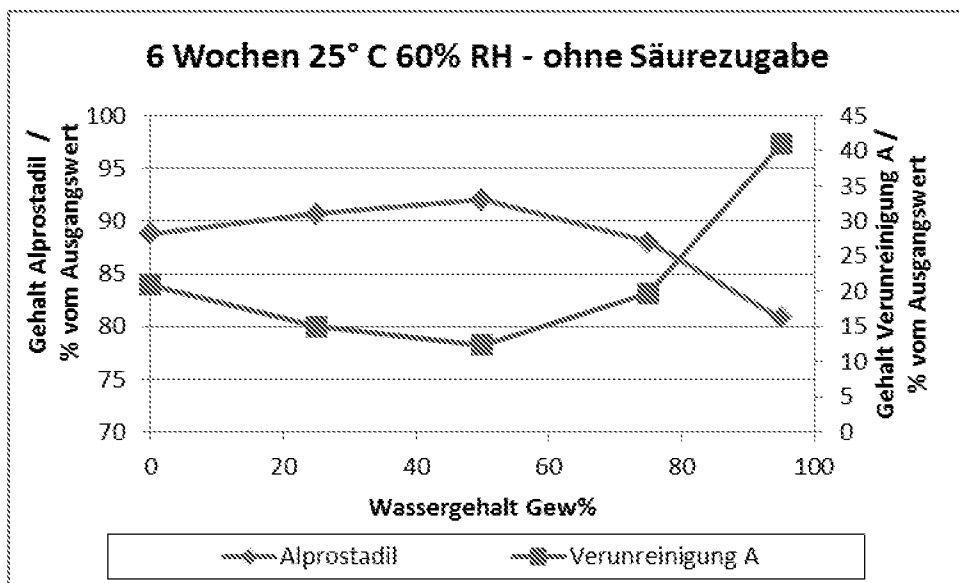
**35** Alprostadil in Abhängigkeit vom Wassergehalt einer Wasser/Ethanol-Mischung dar.

Tabelle 1:

Restgehalt an Alprostadil (% vom Startwert) und Konzentration (%) der Verunreinigung A (PGA1) nach einer Lagerung von 6 Wochen bei 25 °C

| Wassergehalt | PGE1 | PGA1 |
|--------------|------|------|
| 0 %          | 88,8 | 20,9 |
| 25 %         | 90,7 | 15,0 |
| 50 %         | 92,0 | 12,4 |
| 75 %         | 88,0 | 19,7 |
| 95 %         | 80,8 | 40,9 |

- 5 Die Graphik 1 zeigt für die Prüfung bei 25 °C, dass der Gehalt an Alprostadil bis zu einem Wasserzusatz von ca. 60 Gew. % relativ stabil bleibt und anfangs sogar ansteigt und erst bei höherem Wasserzusatz über 60 Gew. % deutlich abnimmt und unter den Wert für reinen Alkohol fällt. Der Gehalt an Verunreinigung A nimmt hingegen bis zu einem Wassergehalt von 50 Gew. % leicht ab, um dann bei höheren Wassergehalten deutlich anzusteigen.
- 10 Daraus ergibt sich der erfindungsgemäß vorteilhafte Bereich.



- 15 Die erfindungsgemäße Zusammensetzung besitzt damit nicht nur keine verringerte Stabilität, sondern im Gegenteil, sogar eine verbesserte Stabilität und eine längere Haltbarkeit und enthält eine geringere Konzentration an Abbauprodukten. Dadurch ist auch ein weniger strenges Kühlregime bei der Herstellung, beim Transport und bei der Lagerung erforderlich.

- 20 Die erfindungsgemäße Zusammensetzung ist zudem einfach und kostengünstig herzustellen. Vor allem kann sie durch den geringeren Alkoholanteil auch einfacher in

Ampullen abgefüllt werden, womit sich der Ausschuss beim Verschluss der Ampullen und die technischen Anforderungen an die Kühlung während der Abfüllung reduzieren.

Weiters verringert sich durch die geringere Zufuhr organischer Lösungsmittel, wie beispielsweise Ethanol, die entsprechende physiologische Belastung der Patienten bei der

**5** Anwendung.

Der Begriff "pharmazeutisch annehmbares organisches Lösungsmittel" umfasst mit Wasser in den verwendeten Konzentrationsbereichen mischbare, für den Menschen physiologisch verträgliche und hinsichtlich ihrer Qualität pharmazeutisch akzeptable organische

**10** Lösungsmittel. Unter dem Begriff „organische Lösungsmittel“ werden dabei auch solche organische Lösungsmittel subsummiert, die Wasser wegen ihrer Hygroskopizität als Verunreinigung enthalten, z.B. absoluter Ethanol, oder die inhärent einen gewissen Anteil an Wasser enthalten, z.B. der häufig verwendete, azeotrope 96 %ige (V/V) Ethanol.

**15** Bei den Angaben des Gesamt-Wasseranteils bzw. des Wassergehalts in Gew.% handelt es sich vorliegend stets um den effektiven Wassergehalt, also den tatsächlichen Wasseranteil im Lösungsmittelgemisch. Allenfalls inhärent im organischen Lösungsmittel bereits enthaltenes Wasser im obigen Sinn ist dabei berücksichtigt und von den Angaben in Gew.% umfasst.

**20**

Vorteilhafterweise liegt der Gesamt-Wasseranteil im Lösungsmittelgemisch im Bereich von 10 bis 60 Gew% H<sub>2</sub>O, vorzugsweise von 20 bis 60 Gew% H<sub>2</sub>O, insbesondere von 45 bis 55 Gew% H<sub>2</sub>O, vorzugsweise bei 50 Gew% H<sub>2</sub>O, bezogen auf die Gesamtmenge des Lösungsmittelgemisches. Bei diesem Mischungsverhältnis, vor allem im Bereich um etwa 50

**25** Gew% H<sub>2</sub>O, ist die Stabilität dem derzeitigen Stand der Technik ohne Wasserzusatz überlegen und die medizinischen und technischen Vorteile einer Reduktion des organischen Lösungsmittels sind bereits signifikant.

In diesem Zusammenhang ist vorteilhaft vorgesehen dass das, insbesondere jedes,

**30** organische Lösungsmittel, in den verwendeten Konzentrationsbereichen vollständig mit Wasser mischbar ist bzw. dass das Lösungsmittelgemisch aus dem zumindest einen organischen Lösungsmittel und Wasser in den verwendeten Konzentrationsbereichen eine echte einphasige Lösung ist.

**35** Eine vorteilhafte, weil vor allem besonders einfache, Zusammensetzung liegt vor, wenn die Zusammensetzung abschließend und ausschließlich aus Alprostadil als Wirkstoff, gelöst in einem Lösungsmittelgemisch aus zumindest einem organischen Lösungsmittel,

insbesondere Ethanol, und Wasser besteht, wobei der Gesamt-Wasseranteil im Lösungsmittelgemisch im Bereich von 8 bis 60 Gew% H<sub>2</sub>O, bezogen auf die Gesamtmenge des Lösungsmittelgemisches, liegt, und vor allem, wenn sie keine weiteren Bestandteile, Exzipienten oder Additive umfasst, insbesondere wenn sie frei von weiteren Bestandteilen, Exzipienten oder Additiven, insbesondere frei von Salzen, Isotonisierungszusätzen und/oder Cyclodextrinen, ist.

Ein vorteilhaftes Konzentrat liegt vor, wenn Alprostadil in einer Konzentration von 1-1000 µg/ml, vorzugsweise 5-750 µg/ml, insbesondere 20-500 µg/ml enthalten ist.

10

Dem Stand der Technik entsprechend wird die Konzentration des Wirkstoffes in Alprostadil-Lösungen in der Einheit µg/ml angegeben. Eine Umrechnung in die Einheit µg/g kann jederzeit vorgenommen werden, indem durch die Dichte des Lösungsmittelgemisches dividiert wird.

15

Vorteilhafterweise kann als organisches Lösungsmittel Propylenglycol, 1,3 Butandiol, Ethylacetat, Dimethylisobutyl, Ethanol 96 % PhEur (95.1 - 96.9 % (V/V) entsprechend 92,6 - 95,2 Gew.-%)-oder Wasserfreies Ethanol PhEur (min. 99.5 % (V/V) entsprechend min. 99,2 Gew.-%) bzw. absoluter Ethanol eingesetzt werden, soweit zutreffend jeweils gemäß den Definitionen und Anforderungen der Europäischen Pharmakopöe. All diese Lösungsmittel sind in parenteralen Zubereitungen auf Grund ihres toxikologischen Profils anwendbar und der Wirkstoff Alprostadil ist darin in ausreichender Konzentration löslich. Auch Mischungen dieser Lösungsmittel sind vorteilhaft einsetzbar. Darüber hinaus können dem Lösungsmittel auch Lösungsvermittler wie Polyethylenglycol oder Polysorbat zugesetzt sein.

25

Die Abfüllung des erfindungsgemäßen Konzentrats erfolgt in geeignete Primärpackmittel. Als Primärpackmittel werden in diesem Zusammenhang Packmittel verstanden, welche in direktem Kontakt mit dem Arzneimittel stehen. Sie müssen einerseits den Anforderungen der einschlägigen Arzneibücher entsprechen und müssen darüber hinaus so ausgewählt werden, dass sie möglichst wenig für die Stabilität des Inhalts schädliche Substanzen, wie z.B. basische Verunreinigungen, abgeben. Geeignete Materialien, aus denen für empfindliche Parenteralia einsetzbare Primärpackmittel bestehen, sind dem Fachmann bekannt. Denkbar sind beispielsweise, aber nicht ausschließlich Röhrenglas oder Hüttenglas der hydrolytischen Klasse I oder der hydrolytischen Klasse II, mit Innenvergütung. Ebenso anwendbar sind beispielsweise, aber nicht ausschließlich Kunststoffe wie COP, COC, PP, PE, HDPE, Teflon, PA.

35

Bevorzugte Primärbehältnisse sind Glasampullen oder Durchstechflaschen (Vials), bestehend aus Röhrenglas der hydrolytischen Klasse I. Als primäres Verschlussmaterial für Durchstechflaschen kommen Stopfen aus Brombutyl-Kautschuk oder Chlorbutyl-Kautschuk, vorzugsweise beschichtet, in Frage. Weitere mögliche Primärbehältnisse sind  
**5** beispielsweise, aber nicht ausschließlich, Karpulen oder Fertigspritzen.

Daraus ergibt sich, dass eine gute Stabilisierung der Zusammensetzung bzw. von Alprostadil bei einer Kit-of-parts-Kombination aus der erfindungsgemäßen Zusammensetzung abgefüllt bzw. enthalten in einer dicht verschlossenen Glasampulle, Glasvial, Karpule oder  
**10** Fertigspritze, vorliegt.

Die erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung ist vorteilhafterweise ein Konzentrat für die Erstellung einer parenteral zu verabreichenden Infusionslösung, welches insbesondere durch einen Verdünnungsschritt, zu der gebrauchsfertigen Infusionslösung für  
**15** die parenterale Verabreichung herrichtbar oder hergerichtet ist. Durch die Verdünnung, z.B. mit gegebenenfalls isotonisierter, wässriger Lösung, vorzugsweise mit physiologischer Kochsalzlösung, insbesondere in einem Verhältnis von 1:10 bis 1:500, vorzugsweise 1:20 bis 1:250, ist dann die gebrauchsfertige parenterale Infusionslösung erhältlich.

Erfindungsgemäß ist dementsprechend auch eine Infusionslösung vorgesehen, erhältlich  
**20** durch Verdünnen der Zusammensetzung mit einer geeigneten Trägerlösung, insbesondere mit isotonisierter, wässriger Lösung, vorzugsweise mit physiologischer Kochsalzlösung, wässriger Glucoselösung oder isotonen Elektrolyt-Infusionslösungen, beispielsweise Ringerlösung oder Ringer-Lactat-Lösung, insbesondere in einem Verhältnis von 1:10 bis 1:500, vorzugsweise 1:20 bis 1:250.

**25** Alternativ ist die Verwendung der Zusammensetzung als konzentrierte Injektionslösung für die direkte Verabreichung möglich.

Die in dieser Anmeldung angegebenen Konzentrationsangaben, z.B. für Alprostadil etc, beziehen sind auf ein solches Konzentrat und nicht auf die gebrauchsfertige, verdünnte  
**30** Infusionslösung.

Die erfindungsgemäße Zusammensetzung dient in ihrer wichtigsten Indikation zur Behandlung der chronischen arteriellen Verschlusskrankheit im Stadium III und IV, insbesondere beim Menschen, insbesondere wenn eine Therapie zur Erweiterung der  
**35** Blutgefäße nicht möglich oder erfolglos ist.

Beispiel 1:

(Laboransatz / 50 % Ethanol / 50 % Wasser / 20 µg/ml Alprostadil / Vials)

In einem 2,5 l Glasreaktor mit Rührwerk werden Ethanol absolut und Wasser vorgelegt, der Wirkstoff Alprostadil wird unter Rühren zugegeben, die Lösung wird in 2 ml Typ I Braunglas

- 5 Vials abgefüllt und die Vials werden mit einem Chlorbutyl-Kautschuk Stopfen verschlossen.

|                 | Menge in g |
|-----------------|------------|
| Alprostadil     | 0,037      |
| Ethanol absolut | 850        |
| Wasser          | 850        |

Mit derartigen Lösungen wurden auch die Versuche zu Tabelle 1 und Grafik 1 durchgeführt.

- 10 Beispiel 2:

(Produktionsansatz / 50 % Ethanol / 50 % Wasser / 20 µg/ml Alprostadil / Ampullen)

In einem 20 l Glasreaktor mit Rührwerk werden gekühlter Ethanol absolut und gekühltes Wasser vorgelegt und der Wirkstoff Alprostadil wird unter Rühren zugegeben. Nach

15 vollständigem Auflösen des Wirkstoffes wird die Lösung über einen Sterilfilter mit einer Porenweite von 0,2 µm filtriert und unter aseptischen Bedingungen in 2ml Typ I Braunglas Ampullen abgefüllt. Die abgefüllten Ampullen werden auf sichtbare Partikel und Dichtigkeit überprüft, etikettiert und sekundärverpackt.

|                 | Menge in g |
|-----------------|------------|
| Alprostadil     | 0,345      |
| Ethanol absolut | 7890       |
| Wasser          | 7890       |

## Patentansprüche:

1. Flüssige pharmazeutische Zusammensetzung in Form eines Konzentrats zur Herstellung einer Infusionslösung, enthaltend Alprostadil (Prostaglandin E1) als Wirkstoff, gelöst in einem Lösungsmittelgemisch aus zumindest einem pharmazeutisch annehmbaren organischen Lösungsmittel und Wasser, **dadurch gekennzeichnet, dass** der Gesamt-Wasseranteil im Lösungsmittelgemisch im Bereich von 8 bis 60 Gew.% H<sub>2</sub>O, bezogen auf die Gesamtmenge des Lösungsmittelgemisches, liegt.
- 10 2. Zusammensetzung nach Anspruch 1, bestehend aus Alprostadil als Wirkstoff, gelöst in einem Lösungsmittelgemisch aus zumindest einem pharmazeutisch annehmbaren organischen Lösungsmittel, insbesondere Ethanol, und Wasser, wobei der Gesamt-Wasseranteil im Lösungsmittelgemisch im Bereich von 8 bis 60 Gew.% H<sub>2</sub>O, bezogen auf die Gesamtmenge des Lösungsmittelgemisches, liegt.
- 15 3. Zusammensetzung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass der Gesamt-Wasseranteil im Lösungsmittelgemisch im Bereich von 10 bis 60 Gew.% H<sub>2</sub>O, vorzugsweise von 20 bis 60 Gew.% H<sub>2</sub>O, insbesondere von 45 bis 55 Gew.% H<sub>2</sub>O, vorzugsweise bei 50 Gew.% H<sub>2</sub>O, bezogen auf die Gesamtmenge des Lösungsmittelgemisches, liegt.
- 20 4. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Zusammensetzung frei von weiteren Bestandteilen, Exzipienten oder Additiven, insbesondere frei von Salzen, Isotonisierungszusätzen und/oder Cyclodextrinen, ist.
- 25 5. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass das, insbesondere jedes, organische Lösungsmittel, insbesondere vollständig, mit Wasser mischbar ist bzw. dass das Lösungsmittelgemisch aus dem zumindest einen organischen Lösungsmittel und Wasser eine echte einphasige Lösung ist.
- 30 6. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass das organische Lösungsmittel ausgewählt ist aus der Gruppe von Propylenglycol, 1,3 Butandiol, Ethylacetat, Ethanol 96 % PhEur (95.1 - 96.9 % (V/V)) oder Wasserfreies Ethanol PhEur (min. 99.5 % (V/V)) bzw. absoluter Ethanol oder Mischungen davon.
- 35 7. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass Alprostadil in einer Konzentration von 1-1000 µg/ml, vorzugsweise 5-750 µg/ml, insbesondere 20-500 µg/ml enthalten ist.

8. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass diese ein Konzentrat zur Herstellung einer gebrauchsfertigen Infusionslösung für die parenterale Verabreichung, insbesondere durch einen Verdünnungsschritt mit einer geeigneten Trägerlösung, ist oder als Konzentrat zur weiteren Herstellung einer verdünnten, gebrauchsfertigen Infusionslösung für die parenterale Verabreichung hergerichtet ist.
- 5**
9. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass diese in Glasampullen, Glasvials, Karpulen oder Fertigspritzen abgefüllt ist.
- 10**
10. Kit-of-parts, umfassend die Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9, enthalten in einer verschlossenen Glasampulle, Glasvial, Karpule oder Fertigspritze.
11. Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 zur Verwendung bei der Behandlung der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK), insbesondere mittels intravenöser Infusion.
- 15**
12. Gebrauchsfertige Infusionslösung, erhältlich durch Verdünnen der Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 9 mit einer geeigneten Trägerlösung, insbesondere mit isotonisierter, wässriger Lösung, vorzugsweise mit physiologischer Kochsalzlösung, wässriger Glucoselösung oder isotonen Elektrolyt-Infusionslösungen, beispielsweise Ringerlösung oder Ringer-Lactat-Lösung, insbesondere in einem Verhältnis von 1:10 bis 1:500, vorzugsweise 1:20 bis 1:250.
- 20**

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/AT2016/060018

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
INV. A61K9/00 A61K47/10 A61K9/08 A61K31/00  
ADD.  
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED  
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
EPO-Internal, EMBASE, WPI Data, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X         | SHEEHY P M ET AL: "Determination of the molecular complexation constant between alprostadiil and alpha-cyclodextrin by conductometry",<br>JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS, NEW YORK, NY, US,<br>vol. 39, no. 5,<br>4 October 2005 (2005-10-04), pages 877-885, XP027718788,<br>ISSN: 0731-7085<br>[retrieved on 2005-10-04]<br>page 880, right-hand column, last paragraph<br><br>-----<br><br>-/-- | 1-6,8                 |

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

\* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

|   |  |
|---|--|
| Date of the actual completion of the international search<br><br>5 October 2016 | Date of mailing of the international search report<br><br>21/10/2016 |
|---|--|

|  |  |
|--|--|
| Name and mailing address of the ISA/<br>European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016 | Authorized officer<br><br>Schwald, Claudia |
|--|--|

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/AT2016/060018

| C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT |   |                       |
|--|---|-----------------------|
| Category*  | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages  | Relevant to claim No. |
| X  | <p>TSIKAS D ET AL: "ANALYSIS OF LEUKOTRIENES, PROSTAGLANDINS, THROMBOXANE B2 AND THEIR METABOLITES BY CAPILLARY ISOTACHOPHORESIS", ELECTROPHORESIS, WILEY INTERSCIENCE, DE, vol. 14, no. 7, 1 January 1993 (1993-01-01), pages 664-666, XP009022281, ISSN: 0173-0835, DOI: 10.1002/ELPS.11501401104 page 664, right-hand column, paragraph 2nd</p> <p style="text-align: center;">-----</p> | 1-10                  |
| X  | <p>CN 104 138 383 A (SHANXI YABAO PHARMACEUTICAL GROUP CORP) 12 November 2014 (2014-11-12) claims 10-15 the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>   | 1-3,5-8, 12           |
| A  | <p>"Pridax Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung", 1 August 2013 (2013-08-01), XP055196343, Retrieved from the Internet: URL:http://www.pharmore.de/pdf_files/pharmore-plus/pridax_fi_aug_2013.pdf [retrieved on 2015-06-17] the whole document</p> <p style="text-align: center;">-----</p>   | 11                    |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/AT2016/060018

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|--|------------------|-------------------------|------------------|
| CN 104138383                           | A                | NONE                    |                  |

| A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES<br>INV. A61K9/00 A61K47/10 A61K9/08 A61K31/00<br>ADD.   |   |                    |
|---|---|--------------------|
| Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC   |   |                    |
| B. RECHERCHIERTE GEBIETE<br>Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)<br>A61K  |   |                    |
| Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen   |   |                    |
| Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)<br>EPO-Internal, EMBASE, WPI Data, BIOSIS   |   |                    |
| C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN   |   |                    |
| Kategorie*  | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile  | Betr. Anspruch Nr. |
| X   | SHEEHY P M ET AL: "Determination of the molecular complexation constant between alprostadiol and alpha-cyclodextrin by conductometry",<br>JOURNAL OF PHARMACEUTICAL AND BIOMEDICAL ANALYSIS, NEW YORK, NY, US,<br>Bd. 39, Nr. 5,<br>4. Oktober 2005 (2005-10-04), Seiten 877-885, XP027718788,<br>ISSN: 0731-7085<br>[gefunden am 2005-10-04]<br>Seite 880, rechte Spalte, letzter Absatz<br>-----<br>-/- | 1-6,8              |
| <input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie  |   |                    |
| * Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :<br>"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist<br>"E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist<br>"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)<br>"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht<br>"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist<br>"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist<br>"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden<br>"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist<br>"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist |   |                    |
| Datum des Abschlusses der internationalen Recherche   | Absendedatum des internationalen Recherchenberichts   |                    |
| 5. Oktober 2016   | 21/10/2016  |                    |
| Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde<br>Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2<br>NL - 2280 HV Rijswijk<br>Tel. (+31-70) 340-2040,<br>Fax: (+31-70) 340-3016  | Bevollmächtigter Bediensteter<br><br>Schwald, Claudia   |                    |

| C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN |   |                    |
|---|---|--------------------|
| Kategorie*  | Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile  | Betr. Anspruch Nr. |
| X   | TSIKAS D ET AL: "ANALYSIS OF LEUKOTRIENES, PROSTAGLANDINS, THROMBOXANE B2 AND THEIR METABOLITES BY CAPILLARY ISOTACHOPHORESIS", ELECTROPHORESIS, WILEY INTERSCIENCE, DE, Bd. 14, Nr. 7, 1. Januar 1993 (1993-01-01), Seiten 664-666, XP009022281, ISSN: 0173-0835, DOI: 10.1002/ELPS.11501401104<br>Seite 664, rechte Spalte, Absatz 2nd<br>-----             | 1-10               |
| X   | CN 104 138 383 A (SHANXI YABAO PHARMACEUTICAL GROUP CORP)<br>12. November 2014 (2014-11-12)<br>Ansprüche 10-15<br>das ganze Dokument<br>-----   | 1-3,5-8,<br>12     |
| A   | "Pridax Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung",<br>1. August 2013 (2013-08-01), XP055196343,<br>Gefunden im Internet:<br>URL: <a href="http://www.pharmore.de/pdf_files/pharmore-plus/pridax_fi_aug_2013.pdf">http://www.pharmore.de/pdf_files/pharmore-plus/pridax_fi_aug_2013.pdf</a><br>[gefunden am 2015-06-17]<br>das ganze Dokument<br>----- | 11                 |

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/AT2016/060018

| Im Recherchenbericht<br>angeführtes Patentdokument | Datum der<br>Veröffentlichung | Mitglied(er) der<br>Patentfamilie | Datum der<br>Veröffentlichung |
|--|-------------------------------|-----------------------------------|-------------------------------|
| CN 104138383                                       | A                             | 12-11-2014                        | KEINE                         |