



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

⑫ PATENTSCHRIFT A5

⑪

623 819

⑯1 Gesuchsnummer: 12392/76

⑯3 Inhaber:
Merck & Co., Inc., Rahway/NJ (US)

⑯2 Anmeldungsdatum: 30.09.1976

⑯2 Erfinder:
Robert Lawrence Smith, Lansdale/PA (US)
Ta-Jyh Lee, Lansdale/PA (US)

⑯4 Patent erteilt: 30.06.1981

⑯4 Vertreter:
Bovard & Cie., Bern

⑯4 Verfahren zur Herstellung von Pilocarpinsalzen.

⑯7 Die Salze können hergestellt werden durch Umsetzen der freien Pilocarpinbase mit 2-Naphtalin-sulfinsäure, Gentisinsäure, Phosphorsäure oder 2-Chlor-4,6-disulfamoylphenol bzw. 3,5-Di-ter.-butylsalicylsäure.

Die Verbindungen senken den intraokularen Augendruck und sind deshalb für die Glaukomtherapie geeignet.

PATENTANSPRUCH

Verfahren zur Herstellung von Pilocarpinium-2-naphthalinsulfonat, Pilocarpinium-2,5-dihydroxybenzoat, Pilocarpinium-dihydrogenphosphat, Pilocarpinium-2-chlor-4,6-disulfamoylphenoxid und Pilocarpinium-3,5-di-tert.-butylsalicylat, dadurch gekennzeichnet, dass man freie Pilocarpinbase mit 2-Naphthalinsulfinsäure, Gentisinsäure, Phosphorsäure, 2-Chlor-4,6-disulfamoylphenol bzw. 3,5-Di-tert.-butylsalicylsäure vermischt.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Antiglaukomwirkstoffe, welche den intraokularen Augendruck bei Menschen und Tieren senken.

Eine der derzeitigen Glaukombehandlungsmethoden besteht in der Verabreichung von Miotika, wie von Pilocarpin oder dessen Hydrochlorid oder Nitrat. Diese Wirkstoffe lassen sich jedoch nur schwierig zu festen Einlagen, wie auf Basis von Hydroxypropylcellulose, verarbeiten. Erfahrungsgemäß wurden nunmehr bestimmte neue Pilocarpinsalze gefunden, welche sich leichter zu festen Einlagepräparaten formulieren lassen und den zusätzlichen Vorteil einer länger anhaltenden Wirkung aufweisen.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung neuer Säureadditionssalze von Pilocarpin, welche eine wirksame Behandlung von Glaukomen gestatten. Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen Pilocarpinium-2-naphthalinsulfonat, Pilocarpinium-2,5-di-hydroxybenzoat, Pilocarpinium-dihydrogenphosphat, Pilocarpinium-2-chlor-4,6-disulfamoylphenoxid und Pilocarpinium-3,5-di-tert.-butylsalicylat. Diese Verbindungen enthalten die Arzneimittel sind zur Glaukomtherapie geeignet.

Die Verbindungen werden vorzugsweise in Form von für lokale (topische) Zwecke geeigneten ophthalmischen Arzneipräparaten, wie Lösungen, Salben oder Augeneinlagen, verabreicht. Lösungen oder Salben können Einheitsdosen der neuen Verbindungen von 1 bis 15%, vorzugsweise von 5 bis 8%, enthalten. Man kann auch höhere Dosen, beispielsweise von etwa 10%, oder niedrigere Dosen anwenden, vorausgesetzt, dass die jeweilige Dosis zu einer wirksamen Senkung des intraokularen Drucks führt. Wenn man die Verbindungen in Form fester Einlagen verabreicht, kann ihr Anteil 5 bis 15 Gew.-%, bezogen auf die feste Einlage (insert), ausmachen.

Zur Herstellung der Arzneipräparate werden die Verbindungen zweckmäßig mit einem nicht-toxischen, pharmakologisch verträglichen organischen oder anorganischen Träger vermischt. Typische Beispiele für geeignete pharmakologisch verträgliche Träger sind Wasser, Gemische von Wasser und mit Wasser mischbaren Lösungsmitteln, wie niederen Alkanolen oder Aralkanolen, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole, Vaseline (Petrolatum), Äthylcellulose, Äthyloleat, Carboxymethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Isopropylmyristat und andere herkömmliche, verträgliche Träger. Die Arzneimittel können ferner nicht-toxische Hilfsmittel, wie Emulgatoren, Konservierungsmittel, Netzmittel oder Verdickungsmittel, wie Polyäthylenglykol 200, 300, 400 oder 600, Carbowax 1000, 1500, 4000, 10 000 oder 15 000, antibakterielle Mittel, wie quaternäre Ammoniumverbindungen, unschädliche Phenylmercurosalze mit bekannter Kaltsterilisationswirkung, Thimerosal (Natriumäthylmercurithiosalicylat), Propylparaben (p-Hydroxybenzoësäurepropylester), Puffersubstanzen, wie Natriumchlorid, Natriumborat, Natriumacetat oder Gluconatpuffer, sowie andere herkömmliche Zusätze, wie Sorbitanmonolaurat, Triäthanolamin, Oleat, Polyoxyäthylensorbitanmonopalmitat, Dioctylnatriumsulfosuccinat, Monothioglycerin, Thiosorbit oder Äthyldiamintetraessigsäure. Ausserdem können geeignete ophthalmische Medien, wie übliche Phosphatpuffer-Me-

dien, isotonische Borsäuremedien, isotonische Natriumchloridmedien oder isotonische Natriumboratmedien, als Träger verwendet werden. Man kann die Verbindungen auch in Form einer wasserlöslichen, festen Polymereinlage verabreichen.

Das zur Herstellung der Einlagen verwendete Polymere kann ein beliebiges wasserlösliches, nicht-toxisches Polymeres sein. Geeignet sind beispielsweise wasserlösliche Polymere von Cellulosederivaten, wie Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose (Hydroxy-nieder-alkylcellulose), Hydroxyäthylcellulose, Hydroxypropylcellulose oder Hydroxypropylmethylcellulose, Acrylate, wie Polyacrylsäuresalze, Äthylacrylate oder Polyacrylamide, Naturprodukte, wie Gelatine, Alginate, Pektine, Tragant, Karaya-Gummi, Carrageen, Agar oder Gummirabikum, Stärkederivate, wie Stärkeacetat, Hydroxyäthylstärkeäther oder Hydroxypropylstärke, sowie andere synthetische Derivate, wie Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylmethyläther, Polyäthylenoxid, neutralisiertes Carbopol (Carboxyphenylpolymeres), Xanthangummi und Gemische dieser Polymeren.

Vorzugsweise werden die festen Einlagen aus Celluloserivaten, wie Methylcellulose, Hydroxyäthylcellulose, Hydroxypropylcellulose oder Hydroxypropylmethylcellulose, oder aus anderen synthetischen Materialien, wie Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyäthylenoxid oder Polyvinylmethyläther, hergestellt. Eines der für die Herstellung der Einlagen bevorzugten Polymeren, d.h. Hydroxypropylcellulose, ist in mehreren polymeren Formen erhältlich, welche sich alle für die Einlagenerzeugung eignen. Besonders gut brauchbar sind die von Hercules, Inc., Wilmington, Delaware, V.St.A. unter der Bezeichnung «KLUCEL» (wie Klucel HF, HWF, MF, GF, JF, LF oder EF) in den Handel gebrachten, für den Lebensmittel- und Arzneimittelsektor vorgesehenen Produkte. Das Molekulargewicht dieser Polymeren kann 30 000 bis etwa 1 000 000 (oder darüber) betragen. Auch Äthylenoxidpolymere mit einem Molekulargewicht bis zu 5 000 000 (oder noch höher), vorzugsweise von 100 000 bis 5 000 000, sind verwendbar. Ein weiteres Beispiel für ein geeignetes Polymeres ist POLYOX von Union Carbide Co., welches ein Molekulargewicht von etwa 50 000 bis 5 000 000 (oder darüber), vorzugsweise von 3 000 000 bis 4 000 000, aufweist. Weitere spezielle Beispiele für einsetzbare Polymere sind Polyvinylpyrrolidon mit einem Molekulargewicht von etwa 10 000 bis etwa 1 000 000 (oder darüber), vorzugsweise bis zu etwa 350 000, insbesondere von etwa 20 000 bis 60 000, Polyvinylalkohol mit einem Molekulargewicht von etwa 30 000 bis 1 000 000 (oder darüber), vorzugsweise bis zu etwa 400 000, insbesondere von etwa 100 000 bis etwa 200 000, Hydroxypropylmethylcellulose mit einem Molekulargewicht von etwa 10 000 bis 1 000 000 (oder darüber), vorzugsweise bis zu etwa 200 000, insbesondere von etwa 80 000 bis etwa 125 000, Methylcellulose mit einem Molekulargewicht von etwa 10 000 bis etwa 1 000 000 (oder darüber), vorzugsweise bis zu etwa 200 000, insbesondere von etwa 50 000 bis 100 000, und CARBOPOL (Carboxyvinylpolymeres) der Typen 934, 940 und 941 von B.F. Goodrich and Co. Das Molekulargewicht des Polymeren ist nicht ausschlaggebend. Man kann wasserlösliche Polymere mit einem Durchschnittsmolekulargewicht verwenden, welches die Auflösung des Polymeren und Wirkstoffs innerhalb einer beliebigen Zeitspanne gewährleistet. Man kann die Einlagen daher so präparieren, dass für eine sich über einen beliebigen Zeitraum erstreckende Retention und dementsprechende Wirkung im Auge gesorgt ist.

Die Einlagen können eine beliebige Form aufweisen. Sie können demgemäß quadratisch, rechteckig, oval oder kreisrund sein oder die Form eines (Berliner) Pfannkuchens (doughnut), Halbkreises oder Viertelmonds besitzen. Bevorzugt wird die ovale, Stab-, Pfannkuchen- oder Viertelmondform. Die Einlagen können rasch hergestellt werden, indem

man beispielsweise das Polymere und den Wirkstoff in einem geeigneten Lösungsmittel löst, die Lösung eindampft und die dabei erhaltene dünne Folie aus dem Polymeren zu Einlagen geeigneter Größe zerteilt. Wahlweise kann man die Einlagen auch durch Erwärmen des Polymeren und des Wirkstoffs und Pressen zu einer dünnen Folie erzeugen. Vorzugsweise werden die Einlagen nach den herkömmlichen Press- oder Extrusionsmethoden hergestellt. Die gepressten oder extrudierten Produkte können anschliessend zu Einlagen zerteilt werden, welche eine zur Einführung in das Auge geeignete Größe aufweisen. Man kann beispielsweise Giess- oder Pressfolien mit einer Dicke von etwa 0,25 bis 15 mm zu geeigneten Einlagen zerteilen. Rechteckige Segmente der Giess- oder Pressfolien mit einer Dicke von etwa 0,5 bis 1,5 mm können zu Formkörpern, wie rechteckigen Platten einer Größe von 4 × 5 bis 20 mm oder ovalen Platten vergleichbarer Größe, geschnitten werden. Ebenso kann man extrudierte Stäbe mit einem Durchmesser von etwa 0,5 bis 1,5 mm in geeignete Stücke zerschneiden, um den gewünschten Polymeranteil bereitzustellen. Stäbe mit einem Durchmesser von 1 bis 1,5 mm und einer Länge von etwa 20 mm haben sich z.B. als zufriedenstellend erwiesen. Die Einlagen können auch unmittelbar durch Spritzgiessen hergestellt werden. Die ophthalmischen Einlagen werden vorzugsweise so zubereitet, dass sie glatt sind und keinerlei scharfe Kanten oder Ecken aufweisen, welche eine Augenschädigung verursachen könnten. Da die Begriffe «glatt» sowie «scharfe Kanten oder Ecken» der subjektiven Wertung unterliegen, bedeuten die betreffenden Ausdrücke in der vorliegenden Anmeldung, dass die Verwendung der Einlage zu keiner übermässigen Augenreizung führt.

Die die erfundungsgemäss hergestellten Wirkstoffe enthaltenden Augeneinlagen können ferner Weichmacher, Puffersubstanzen und Konservierungsmittel enthalten. Für den erwähnten Zweck geeignete Weichmacher müssen natürlich in der Tränenflüssigkeit des Auges vollständig löslich sein. Spezielle Beispiele für geeignete Weichmacher sind Wasser, Polyäthylenglykol, Propylenglykol, Glycerin, Trimethylolpropan, Di- und Tripropylenglykol und Hydroxypropylsucrose. Typischerweise sind derartige Weichmacher in Anteilen von 1 bis etwa 30 Gew.-% in den ophthalmischen Einlagen enthalten. Ein besonders bevorzugter Weichmacher ist Wasser, dessen Anteil mindestens etwa 5 und bis etwa 40% beträgt. In der Praxis wird ein Wassergehalt von etwa 10 bis etwa 20% bevorzugt, da sich ein solcher Gehalt leicht einstellen lässt und der Einlage die gewünschte Weichheit und Geschmeidigkeit verleiht.

Wenn das feste Produkt mit Wasser weichgemacht werden soll, bringt man es so lange mit Luft einer relativen Feuchte von mindestens 40% in Berührung, bis es mindestens etwa 5% Wasser aufgenommen hat und weicher und geschmeidiger wird. Bevorzugt beträgt die relative Feuchte der Luft etwa 60 bis 99% und der Kontakt erfolgt so lange, bis das Produkt einen Wasseranteil von etwa 10 bis etwa 20% aufweist.

Spezielle Beispiele für in der Einlage verwendbare wasserlösliche Konservierungsmittel sind Natriumbisulfat, Natriumthiosulfat, Ascorbat, Benzalkoniumchlorid, Chlorbutanol, Thimerosal, Phenylmercuriacetat, Phenylmercuriborat, die Parabenarten (p-Hydroxybenzoësäureester), Benzylalkohol und Phenyläthanol. Diese Substanzen können in Anteilen von 0,001 bis 5 Gew.-% (bezogen auf die feste Einlage), vorzugsweise von 0,1 bis 2%, vorhanden sein.

Beispiele für geeignete wasserlösliche Puffersubstanzen sind Alkali- und Erdalkalcarbonate, -phosphate, -bicarbonate, -citrate und -borate, wie Natriumphosphat, -cistrat, -borat, -acetat, -bicarbonat oder -carbonat. Diese Substanzen können in zur Einstellung des Systems auf einen pH-Wert von

5,5 bis 8,0 (vorzugsweise von 7 bis 8) ausreichenden Anteilen zugegen sein; gewöhnlich betragen diese Anteile bis etwa 2 Gew.-% des Polymeren. Die Einlagen können etwa 1 bis 100 mg (vorzugsweise 5 bis 100 mg, insbesondere 5 bis 5 mg) wasserlösliches Polymeres enthalten. Der Wirkstoffanteil der Einlagen kann etwa 5 bis 15 Gew.-% ausmachen. Die am meisten bevorzugten Einlagen enthalten etwa 5 bis 15 mg wasserlösliches Polymeres sowie 0,5 bis 1,5 mg Wirkstoff.

10 Es hat sich gezeigt, dass die erfundungsgemäss erhaltenen Verbindungen eine verzögerte miotische Wirkung bei Kaninchen sowie eine Antiglaukomwirkung beim Menschen entfalten.

Die neuen Verbindungen können leicht nach den herkömmlichen Methoden zur Herstellung von Säureadditionsalzen erzeugt werden. Beispielsweise kann die freie Pilocarpinbase in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie einem Keton (z.B. Aceton oder Methyläthylketon), einem Äther (z.B. Diäthyläther), einem Alkohol (z.B. Methanol oder Äthanol), einem Nitril (z.B. Acetonitril) oder Chloroform, gelöst werden. Die Pilocarpinlösung kann dann in eine Lösung der zur Bildung des gewünschten Säureadditionsalzes benötigten Säure eingetragen werden. Für die Säure kann man das gleiche Lösungsmittel wie für das Pilocarpin oder ein anderes Lösungsmittel verwenden. Damit die Reaktion erfolgen kann, müssen lediglich sämtliche Reaktionskomponenten in Lösung vorliegen. Man röhrt das Reaktionsgemisch dann so lange, bis die Umsetzung abgeschlossen ist. Die Reaktion kann bei Temperaturen von 0°C bis zum Siedepunkt des Lösungsmittels stattfinden; man arbeitet jedoch vorzugsweise im Temperaturbereich von 20 bis 40°C. Die Reaktionskomponenten werden zweckmäßig in etwa äquimolaren Anteilen eingesetzt.

Die nachstehenden Beispiele sollen die Erfundung näher erläutern, ohne sie jedoch zu beschränken.

Beispiel 1

Pilocarpinium-2-naphthalinsulfonat

40 Eine Lösung von 2,1 g (10 mMol) freie Pilocarpinbase in 5 ml Aceton wird in eine Lösung von 2,26 g (10 mMol) 2-Naphthalinsulfinsäure in 40 ml Aceton eingetragen. Man röhrt das erhaltene Gemisch 30 Min. bei Raumtemperatur, dampft das Lösungsmittel anschliessend ab und kristallisiert den festen Rückstand (3,9 g) aus Aceton um. Dabei erhält man 3,3 g (79%) reines Pilocarpinium-2-naphthalinsulfonat vom Fp. 129,5 bis 130,5°C; $[\alpha]_D^{24} = +49,0^\circ$ (C = 1,5, Methanol).

50
Beispiel 2

Pilocarpinium-3,5-di-tert.-butylsalicylat

Eine Lösung von 2,1 g (10 mMol) freie Pilocarpinbase in 5 ml Aceton wird in eine Lösung von 2,5 g (10 mMol) 3,5-Di-tert.-butylsalicylsäure in 30 ml Aceton eingetragen. Anschliessend verdünnt man das Gemisch mit 30 ml Äther und 30 ml Petroläther. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zu einem weissen, festen Rückstand eingedampft.

Die beiden Ausbeuten des rohen, festen Salzes werden in 50 ml Aceton gelöst. Man fügt 30 ml Äther hinzu, kühlt das Reaktionsgemisch im Trockeneisbad, kratzt den Kolben kräftig an, bis eine Fällung einsetzt, setzt weitere 20 ml Äther zu und filtriert den ausgefallenen Feststoff rasch ab. Man erhält 4,3 g (94%) des gewünschten Pilocarpinium-3,5-di-tert.-butylsalicylates vom Fp. 176 bis 177°C; $[\alpha]_D^{24} = +46,3^\circ$ (C = 1,4, Methanol).

*Beispiel 3**Pilocarpinium-2-chlor-4,6-disulfamoylphenoxid*

Eine Lösung von 0,73 g (3,5 mMol) freie Pilocarpinbase in 5 ml Aceton wird in eine Lösung von 0,95 g (3,31 mMol) 2-Chlor-4,6-disulfamoylphenol in 30 ml Aceton eingetragen. Man röhrt die erhaltene Lösung 30 Min., dampft anschliessend das Lösungsmittel ab und löst den amorphen Rückstand neuerlich in heissem Acetonitril. Das gewünschte Salz kristallisiert nach dem Abkühlen aus und wird abfiltriert. Man erhält 1,5 g (81%) des Salzes vom Fp. 205 bis 206°C; $[\alpha]_D^{24} = +45,4^\circ$ (C = 0,5, H₂O).

*Beispiel 4**Pilocarpinium-2,5-dihydroxybenzoat*

Eine Lösung von 2,1 g (10 mMol) freie Pilocarpinbase in 5 ml Aceton wird in eine Lösung von 1,54 g (10 mMol) Gentsinsäure in 30 ml Aceton eingetragen. Man röhrt das erhaltene Gemisch 30 Min. bei Raumtemperatur, dampft anschliessend das Lösungsmittel ab und kristallisiert danach den festen Rückstand aus Acetonitril um. Man erhält 3,3 g (90%) reines Pilocarpinium-2,5-dihydroxybenzoat vom Fp. 124 bis 125°C; $[\alpha]_D^{24} = +61,9^\circ$ (C = 0,6, H₂O).

*Beispiel 5**Pilocarpinium-dihydrogenphosphat*

2,1 g (10 mMol) freie Pilocarpinbase werden unter Röhren in eine Lösung von 0,98 g (10 mMol) Phosphorsäure in 8 ml Methanol eingetragen. Die dabei erhaltene trübe Lösung wird 6 Std. bei 10°C gehalten. Anschliessend wird der weiss-

se, feste Niederschlag isoliert und aus 5 ml Methanol umkristallisiert. Dabei erhält man die gewünschte Verbindung in Form farbloser Kristalle (1,4 g; 39%) vom Fp. 188 bis 189°C; $[\alpha]_D^{23} = +73,91^\circ$ (C = 0,44, H₂O).

5

Beispiel 6

2 mg Pilocarpinbase äquivalente Menge von Pilocarpinium-2,5-dihydroxybenzoat
Hydroxypropylcellulose (KLUCEL) q.s. ad 12 mg.

10

Man stellt ophthalmische Einlagen aus Pressfolien her, welche an einer Carver-Presse aus dem Pulvergemisch der vorgenannten Verbindungen durch 1 bis 4 Min. lange Einwirkung einer Presskraft (Überdruck) von 5443 kg (12 000 lbs. 15 gauge) bei 148,9°C (300°F) erzeugt wurden. Die Folien werden unter Druck gekühlt, indem man kaltes Wasser im Pressstisch zirkulieren lässt. Anschliessend werden aus den Folien mit Hilfe einer stabförmigen Stanze ophthalmische Einlagen einzeln ausgestanzt. Die Einlagen werden jeweils in Ampullen 20 eingebracht, welche für 2 Tage in eine Feuchtigkeitskammer (88% relative Feuchte bei 30°C) gegeben werden. Nach der Entnahme aus der Feuchtigkeitskammer werden die Ampullen zugestöpselt und mit einer Abschlusskappe versehen. Die die hydratisierten Einlagen enthaltenden Ampullen werden dann 25 30 Min. bei 250°C im Autoklaven behandelt.

Entsprechende Einlagen werden in analoger Weise erhalten, wenn man anstelle von Pilocarpinium-2,5-dihydroxybenzoat jeweils die äquivalente Menge Pilocarpinium-2-naphthalinsulfonat, Pilocarpinium-2,5-dihydroxybenzoat, Pilocarpinium-dihydrogenphosphat, Pilocarpinium-2-chlor-4,6-disulfamoylphenoxid bzw. Pilocarpinium-3,5-di-tert.-butylsalicylat verwendet.