



(12) Wirtschaftspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

(19) DD (11) 246 029 A1

4(51) A 61 K 47/00

A 61 K 9/22

A 61 K 9/52

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) WP A 61 K / 287 111 7

(22) 18.02.86

(44) 27.05.87

(71) Martin-Luther-Universität Halle–Wittenberg, 4020 Halle, Universitätsplatz 10, DD

(72) Reinhard, Neubert, Dr. Dipl.-Pharm.; Fürst, Walter, Prof. Dr.; Loh, Hans-Joachim, Dr.; Jirka, Margot, Dipl.-
Biol.; Altmann, Heinz, Dr. Dipl.-Chem., DD

(54) Carrier für die Herstellung von ionogenen Arzneimitteln

(57) Die Erfindung betrifft einen Carrier für die Herstellung von ionogenen Arzneimitteln mit verbesserter Bioverfügbarkeit. Ziel der Erfindung sind Arzneimittel mit verbesserten pharmakokinetischen Parametern, wie Bioverfügbarkeit und mittlere Verweildauer im Organismus, bei ionisiert vorliegenden Wirkstoffen. Erfindungsgemäß werden den eigentlichen Wirkstoffen in beliebiger Stellung am Ring C-3 bis C-16 alkylsubstituierte Salizylsäuren zusammen mit üblichen Wirkstoffen zugesetzt.

Erfindungsanspruch:

Carrier für die Herstellung von ionogenen Arzneimitteln mit verbesserter Bioverfügbarkeit, **gekennzeichnet dadurch**, daß er aus in beliebiger Stellung am Ring C-3 bis C-16-alkylsubstituierten Salizylsäuren, insbesondere mit einer C-5 bis C-10-Alkylkette, und üblichen Hilfsstoffen besteht.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft einen Carrier für die Herstellung von ionogenen Arzneimitteln mit verbesserter Bioverfügbarkeit.

Charakteristik der bekannten Lösungen

Bedingt durch die Hydrophilie werden ionisiert vorliegende Wirkstoffe sehr schlecht resorbiert und unterliegen einer sehr schnellen Elimination.

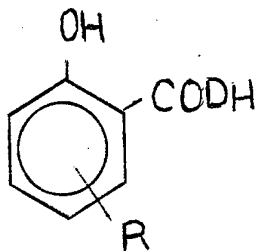
Um einen negativen Einfluß der physikochemischen Eigenschaften auf die Pharmakokinetik dieser Wirkstoffe zu kompensieren, wurden bisher gegenionige Carrier, wie z. B. Laurylsulfat, Trichlorazetat verwendet, die aber entweder zur physiologischen Anwendung wenig geeignet sind oder aber wie im Falle von Taurocholat, Phosphocholat oder Desoxycholat keine ausreichende Wirkung hervorrufen.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung sind Arzneimittel mit verbesserten pharmakokinetischen Parametern, wie Bioverfügbarkeit und mittlere Verweildauer im Organismus, bei ionisiert vorliegenden Wirkstoffen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, für ionisiert vorliegende Wirkstoffe geeignete Carrier aufzufinden. Es wurde gefunden, daß alkylsubstituierte Salizylsäuren der allgemeinen Formel



in der R Alkyl von C-3 bis C-16 bedeutet und sich in beliebiger Stellung am Ring befinden kann, in der Lage sind, die mittlere Verweildauer im Organismus und die Bioverfügbarkeit ionisiert vorliegender Wirkstoffe zu erhöhen. Besonders geeignet sind Derivate mit einer Alkylkettenlänge von C-5 bis C-10.

Diese substituierten Salizylsäuren werden aus den entsprechenden Alkylphenolen durch eine Kolbe-Reaktion erhalten. Alkylphenole sind durch Reduktion von Acylphenolen nach Clemmensen und Wolff-Kižner, mit Raney-Nickel im wäßrig-alkalischen Medium (D. Papa et. al., 7. Org. Chem. 7, 587 [1942]) durch katalytische Hydrierung mittels Pd/Aktivkohle (G. N. Walker, Am. Soc. 78, 3201 [1956]), mittels MoS_2/WO_3 (S. Landa, J. Macak, Collek. Czech. chem. Commun. 25, 761, 766 [1960]) und mittels Co-Chromit (E. C. Armstrong et. al., Am. Soc. 82, 1928 [1960]; J. L. R. Williams, J. Org. Chem. 22, 772 [1957]) erhältlich.

Diese Verfahren haben Nachteile in bezug auf Ausbeute und Reinheit der Endprodukte sobald Acylphenole größerer Alkylkettenlängen ($C > 4$) zum Einsatz kommen.

Es wurde gefunden, daß Alkylphenole der Kettenlänge C_2 bis C_{16} aus den entsprechenden Acylphenolen mittels katalytischer Hochdruckhydrierung im Autoklaven bei einem Druck von 100 bis 130 at (gemessen bei Raumtemperatur), einer Temperatur von 120–140°C und einer durchschnittlichen Reaktionszeit von 6 bis 8 h unter Verwendung der Leuna-Kontakte 1962, 1930/10 und 1930 in guten Ausbeuten und hoher Reinheit herstellbar sind.

Vor allem bei den Reduktionen längerkettiger Acylphenole ($n \geq 5$) zeigt sich diese Darstellungsweise der Alkylphenole in bezug auf Reinheit, Ausbeute und Reaktionsdauer anderen Reduktionsvarianten (Clemmensen, Wolff-Kižner, Raney-Nickel im wäßrig-alkalischen Medium) überlegen.

Ausführungsbeispiele

Beispiel 1

Viele seit langem bekannte und therapeutisch genutzte Wirkstoffe liegen in allen physiologischen Medien weitgehend ionisiert vor. Es sind dies hauptsächlich basische Wirkstoffe wie z. B. Pholedrin, Buformin, Chinin sowie quaternäre Ammoniumionen wie Bretylium.

Diese Wirkstoffe sind auf Grund ihres ionogenen Zustandes sehr hydrophil und liegen zumeist als gut wasserlösliche Salze vor.

Durch Zusatz der 5-Hexylsalizylsäure wird eine erhebliche Steigerung des Transportes der ionisiert vorliegenden Wirkstoffe durch Modellmembranen erreicht. Als Modellmembranen kamen Laurylalkohol-Collodium-Membranen zur Anwendung und als Permeationsmodell diente eine in der Literatur (Pharmazie 35, 106 [1980]) beschriebene Apparatur.

Tabelle 1 Fluxe ionisiert vorliegender Wirkstoffe durch Modellmembranen mit und ohne 5-Hexylsalizylsäure
Flux/nmol cm⁻²min⁻¹

Substanz	5-Hexylsalizylsäure		Steigerungs- faktor
	ohne	mit	
Pholedrin ^{x1}	0,285	1,59	5,6
Buformin	0,502	5,80	11,6
Chinin ^{x2}	0,643	1,89	3,0
Bretylum	0,122	0,80	6,6

Konzentration des Wirkstoffes und der 5-Hexylsalizylsäure im Donatorkompartiment jeweils 1 mmol l⁻¹

^{x1} 2 mmol l⁻¹ Pholedrin eingesetzt

^{x2} 0,5 mmol Chinin und 5-Hexylsalizylsäure eingesetzt.

Beispiel 2

Die pharmakokinetische Testung wurde an Kaninchen durchgeführt. Als Parameter wurden die Fläche unter der Blutspiegelkurve (AUC), die mittlere Verweildauer im Organismus (MRT), die maximale Konzentration im Blut (t_{max}) und die Zeit, in der diese Konzentration erreicht wird (C_{max}) zur Bewertung herangezogen.

Dabei zeigt es sich am Beispiel der rektalen Applikation von Bretylum, daß die Resorption (siehe in Tab. 2, t_{max} und C_{max}) der ionisiert vorliegenden Wirkstoffe signifikant durch lipophile Gegenionen erhöht wird.

Weiterhin wird die Wirkungsdauer und die Bioverfügbarkeit der ionisiert vorliegenden Wirkstoffe durch lipophile Gegenionen erhöht (siehe Tab. 2, MRT und AUC).

Tabelle 2 Pharmakokinetische Parameter des Bretyliums am Kaninchen nach rektaler Applikation mit und ohne 5-Hexylsalizylsäure

Variante	Appli- kations- art	Dosis /mg kg/	Pharmakokinetische Parameter				Anzahl der Tiere
			AUC ng ml ⁻¹ h ⁻¹	MRT h	t _{max} h	C _{max} ng ml ⁻¹	
Bretylum	rektal	15,0	570	1,42	0,33	228	7
Bretylum + 5-Hexyl- salizyl- säure (30 mg/kg)	rektal	15,0	898	2,16	0,33	763	7

Beispiel 3

Anhand der pharmakokinetischen Parameter des lipophilen Gegenions 5-Hexylsalizylsäure läßt sich zeigen, daß die Erhöhung der Resorption Bioverfügbarkeit und Wirkungsdauer der ionisiert vorliegenden Wirkstoffe auf eine spezifische Wechselwirkung (Carrierwirkung) mit den lipophilen Gegenionen zurückzuführen ist, da auch die Bioverfügbarkeit und die mittlere Verweildauer der 5-Hexylsalizylsäure erhöht sind, wenn gleichzeitig ein ionisiert vorliegender Wirkstoff (Bretylum) appliziert wird (siehe Tab. 3).

Tabelle 3 Pharmakokinetische Parameter der 5-Hexylsalizylsäure am Kaninchen nach rektaler Applikation mit und ohne Bretylum

Variante	Appli- kations- art	Dosis /mg kg ⁻¹ /	Pharmakokinetische Parameter		Anzahl der Tiere
			AUC /µg ml ⁻¹ h ⁻¹ /	MRT /h/	
5-Hexyl- salizyl- säure	rektal	30	5,12	1,08	8
5-Hexyl- salizyl- säure + Bretylum (15 mg/kg)	rektal	30	9,10	1,99	8

Beispiel 4

Weiterhin wurde der Einfluß der 5-Hexylsalizylsäure auf die pharmakokinetischen Parameter des Chinins geprüft. Dieser Wirkstoff liegt ebenfalls in allen physiologischen Medien ionisiert vor. Am Beispiel der i. v.-Applikation zeigt es sich, daß die Bioverfügbarkeit (AUC) des Chinins und die Wirkungsdauer (MRT) durch die Anwesenheit der 5-Hexylsalizylsäure signifikant erhöht werden kann (siehe Tab. 4).

Tabelle 4 Pharmakokinetische Parameter des Chinins am Kaninchen nach i. v. -Applikation mit und ohne 5-Hexylsalizylsäure

Variante	Dosis /mg/kg/	Pharmakokinetische Parameter		Anzahl der Tiere
		AUC /ng ml ⁻¹ h ⁻¹ /	/h/	
Chinin	7,5	475,2	0,758	4
Chinin + 5-Hexyl- salizylsäure (15 mg kg ⁻¹)	7,5	625,6	1,42	

Beispiel 5

In einem Schüttelautoklav mit einem Volumen von 21 werden 110g 4-Hydroxyvalerophenon in 400ml Ethanol gelöst und mit 10g Leuna-Kontakt 1962 bei einem Wasserstoffanfangsdruck von 120at und einer Temperatur von 140°C bis zur Druckkonstanz (6 Stunden) hydriert; nach dem Abkühlen und Entspannen des Autoklav wird die alkoholische Reaktionslösung filtriert, der Alkohol abdestilliert und das Rohprodukt im Wasserstrahlvakuum fraktioniert. Man erhält 99g 4-n-Pentylphenol; das entspricht einer Ausbeute von 98% d. Th.

Beispiel 6

In einem Schüttelautoklav mit einem Volumen von 21 werden 110g 4-Hydroxycaprophenon in 400ml Ethanol gelöst und mit 10g Leuna-Kontakt 930/10 bei einem Wasserstoffanfangsdruck von 125at und einer Temperatur von 120°C bis zur Druckkonstanz (6 Stunden) hydriert; nach dem Abkühlen und Entspannen des Autoklav wird die alkoholische Reaktionslösung filtriert, der Alkohol abdestilliert und das Rohprodukt im Wasserstrahlvakuum fraktioniert. Man erhält 98g 4-n-Hexylphenol; das entspricht einer Ausbeute von 96% d. Th.