(19) BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

PATENTSCHRIFT

(12) Ausschließungspatent

(11) DD 299 039 A5

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1
Patentgesetz der DDR
vom 27.10.1983
in Übereinstimmung mit den entsprechenden
Festlegungen im Einigungsvertrag

5(51) A 61 K 31/155

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21) DD A 61 K / 332 157 2 (22) 29.08.89 (44) 26.03.92

(71) Berlin-Chemie AG, Glienicker Weg 125–127, O - 1199 Berlin, DE
(72) Sydow, Günter; Grimm, Bernd, Dr. rer. nat.; Schinkowski, Klaus, Dr. rer. nat.; Koßowicz, Joachim, Dipl.-Chem.; Voigt, Wolf-Eckehard, Dr. med., DE
(73) Berlin-Chemie AG, Glienicker Weg 125–127, O - 1199 Berlin; Zentralinstitut für Krebsforschung, Lindenberger Weg 60, O - 1115 Berlin, DE

(54) Verfahren zur Herstellung eines Mittels gegen retrovirale Erkrankungen

(55) Mittel; retrovirale Erkrankungen; HIV; Bioverfügbarkeit; Toxizität; Injektion; Infusion; Lösungsvermittler; Tabletten; Kapseln; Dragee; Zäpfchen; Dihydro-bis-guanylhydrazon

(57) Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung eines Mittels gegen retrovirale Erkrankungen, das eine hohe Bioverfügbarkeit sichert. Anwendungsgebiet ist die pharmazeutische Industrie. Erfindungsgemäß wird Dihydro-bis-guanylhydrazon in Form der löslichen Salze mit pharmazeutischen Träger- und Hilfsstoffen verarbeitet und werden daraus Injektions- und Infusionslösungen, Tabletten, Kapseln, Dragees und Zäpfchen bereitet.

ISSN 0433-6461

3 Seiten

Patentanspruch:

Verfahren zur Herstellung eines Mittels mit hoher Bioverfügbarkeit und geringer Toxizität gegen retroviralo Erkrankungen, insbesondere HIV-Infektionen, **dadurch gekennzeichnet,** daß p-Phenylen-bis-aminoguanidin in Form seines Hydrochlorids oder Acetats oder seiner Hydroxycarbonsäuresalze Lactat oder Ascorbinat mit Wasser zu einer ca. 5%igen Injektions- bzw. Infusionslösung versetzt wird.

Die Erfindung betrifft die Herstellung eines Mittels gegen retrovirale Erkrankungen, insbesondere gegen HIV-Infektion. Anwendungsgebiet ist die pharmazeutische Industrie.

Seitdem nachgewiesen wurde, daß Retroviren nicht nur beim Tier die Ursache für maligne und andere destruktive Erkrankungen sein können, sondern auch beim Menschen das kausale Agens für bestimmte Leukämien (HTLV-1 und HTLV-2) und für das Acquired Immunodeficiency Syndrom = AIDS (HIV-1 und HIV-2) sind, hat die Suche nach Substanzen, die die Infektion bzw. Replikation dieser Viren verhindern oder zumindest signifikant hemmen, eine außerordentlich starke Zunahme erfahren. Gegen die bei zahlreichen Spezies durch Retroviren verursachten Erkrankungen konnten bisher noch keine Mittel zur Anwendung gelangen. In der Humanmedizin kommt zur Zeit lediglich ein Mittel in größerem Umfang gegen AIDS mit einigem Erfolg zum Einsatz, das AZT 1-(3'-Azido-2',3'-dideoxy-β-D-erythro-pento-furanosyl)thymidin, das jedoch schwer herstellbar und außerdem teuer ist. Darüber hinaus führt auch dieses Therapeutikum nur zu einem vorübergehenden Aufschub der Erkrankungen und zeigt erhebliche toxische Nebeneffekte, die seinen Einsatz begrenzen. Eine völlige Heilung der durch Retroviren bedingten Erkrankungen ist im Augenblick nicht gegeben.
Zur Zeit besteht keine Möglichkeit, die Expression der einmal in das Zellgenom eingebauten Proviren völlig und auf Dauer zu stoppen bzw. die von infizierten Zellen gebildeten Viren restlos zu inaktivieren. Es kann somit nur versucht werden, die Infektion weiterer Zellen zu verhindern, um den Krankheitsverlauf möglichst zu verlangsamen. Eine Schutzimpfung ist in den nächsten Jahren ebenfalls nicht zu erwarten.

Die Erfindung hat das Ziel, ein Verfahren zur Herstellung eines Therapeutikums gegen alle durch Retroviren verursachten Erkrankungen bei Mensch und Tier zu entwickeln.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein Verfahren zur Herstellung eines neuen Mittels gegen retrovirale Erkrankungen mit hoher Bioverfügbarkeit und geringer Toxizität aufzuzeigen. Die Aufgabe wird erfindungsgemäß gelöst, indem ein Mittel aus Dihydro-bis-guanylhydrazon [p-Phenylen-bis-aminoguanidin] in Form des löslichen Salzes als Hydrochlorid, Acetat oder als Hydroxycarbonsäuresalz wie Lactat oder Ascorbinat als Injektions- oder Infusionslösung zubereitet wird.
Der Wirkstoff in Form der löslichen Salze kann unter Zusatz eines Resorptionsvermittlers wie 0,1 % bis 20 % eines Eiweiß-Fettsäure-Kondensates und/oder eines Aminosäure-Fettsäure-Kondensates mit weiteren pharmazeutischen Zusatz- und Hilfsstoffen zu Tabletten oder Drageekernen gepreßt und mit einem magensaftresistenten Überzug versehen werden. Er kann auch als magensaftresistente Kapseln formuliert werden.
Außerdem kann der Wirkstoff in der Form des löslichen Salzes mit einem Resorptionsvermittler, wie oben beschrieben, und weiteren pharmazeutischen Zusatz- und Hilfsstoffen zu einer Zäpfchengrundmasse verarbeitet werden, aus der Zäpfchen geformt werden.
Das Mittel bietet die Möglichkeit, die Virämie (Virusgehalt im Blut) erheblich zu senken und die in bestimmten Fällen auftretende Entartung normaler Gewebe erheblich einzuschränken. Dies ist vor allem für die Humanmedizin nach einer bekannt gewordenen HIV-Infektion von Bedeutung, um die Entwicklung der AIDS-Erkrankung zu verhindern oder wenigstens stark zu verlangsamen. Hierbei muß besonders die Möglichkeit einer Kombinationstherapie mit anderen einsetzbaren Mitteln in Erwägung gezogen werden, um toxische Nebenwirkungen bei Langzeitbehandlungen zu reduzieren. Der Wirkstoff ist als anti-neoplastisches und anti-bakterielles Therapeutikum bereits bekannt.

Beispiel 1
5 g Dihydro-bis-guanylhydrazonhydrochlorid werden in 100 ml sterilem Wasser gelöst und steril filtriert. Die Lösung kann als Injektions- oder Infusionslösung eingesetzt werden.

Beispiel 2
5 g Dihydro-bis-guanylhydrazonlactat werden in 100 ml sterilem Wasser gelöst und steril filtriert. Die Lösung kann als Injektions- oder Infusionslösung eingesetzt werden.

Beispiel 3
1 g Dihydro-bis-guanylhydrazonascorbinat wird mit 4 g Milchzucker/Stärke zu Tabletten oder Drageekernen verpreßt, die mit einem magensaftresistenten Überzug entweder durch Überziehen der Tabletten mit z. B. Latex oder durch Dragierung der Drageekerne versehen werden.

Beispiel 4
5 g Dihydro-bis-guanylhydrazonhydrochlorid werden mit 50 mg Na-Lauroylleucin intensiv vermischt. Das so erhaltene Gemisch wird zu jeweils 250 mg in handelsübliche Gelatinekapseln abgefüllt.

Beispiel 5
44,5 g Rosupol U,
5,0 g Dihydro-bis-guanylhydrazonascorbinat und
0,5 g N-Lauroylleucin
werden intensiv miteinander vermischt.
Nach üblichen Verfahren werden daraus 25 Zäpfchen zu 2 g hergestellt.