



CH 685325 A5

①9



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT

BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

①1 CH 685325 A5

⑤1 Int. Cl.⁶: A 61 K 9/00
A 61 K 31/045
C 07 C 403/00
C 07 C 403/24

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

①2 PATENTSCHRIFT A5

②1 Gesuchsnummer: 3/94

②2 Anmeldungsdatum: 04.01.1994

②4 Patent erteilt: 15.06.1995

④5 Patentschrift
veröffentlicht: 15.06.1995⑦3 Inhaber:
Marigen S.A., Riehen⑦2 Erfinder:
Eugster, Carl, Dr., Riehen
Eugster, Conrad Hans, Prof. Dr., Wallisellen
Haldemann, Walter, Dr., Binningen
Rivara, Giorgio, Prof. Dr., Torino (IT)⑦4 Vertreter:
Dr. Walter Haldemann, Riehen

⑤4 Ultramikroemulsionen aus spontan dispergierbaren Konzentraten mit schwer löslichen Carotinen.

⑤7 Es werden spontan dispergierbare Konzentrate mit schwer löslichen Carotinen beschrieben, welche wenn sie mit Wasser oder 6%-Glucoselösung verdünnt werden, thermodynamisch stabile Ultramikroemulsionen ergeben, deren Mizellen einen hydrodynamischen Radius von 1,5 bis 3,0 nm aufweisen, sowie ihre Verwendung als Mittel für die Herstellung von pharmazeutischen Präparaten mit Wirksamkeit gegen Tumore, Psoriasis und Ekzemen.



CH 685325 A5

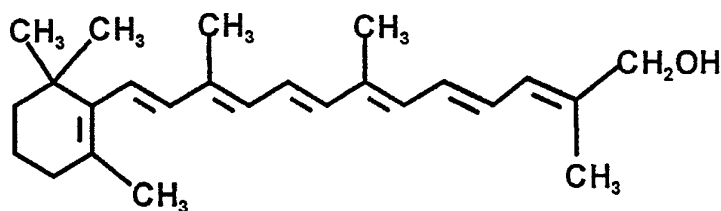
Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft Ultramikroemulsionen aus spontan dispergierbaren Konzentraten mit schwer löslichen Carotininen, ihre Zusammensetzung, sowie ihre Verwendung als Mittel zur Herstellung von Präparaten mit verbesserter Bioverfügbarkeit für die Behandlung von Tumoren, Psoriasis und Ekzemen.

Ausgewählte, in Wasser schwer lösliche Carotine haben überraschenderweise eine sehr gute Wirkung gegen Tumore, Psoriasis und Ekzeme, insbesondere dann, wenn sie in spontan dispergierbare Konzentrate eingearbeitet worden sind, welche mit Wasser, Glucoselösung oder physiologischer Kochsalzlösung verdünnt thermodynamisch stabile Ultramikroemulsionen ergeben mit Mizellen, die einen hydrodynamischen Radius im untersten Nanometerbereich aufweisen. (Messungen ausgeführt mit dynamischer, d.h. quasielastischer Lichtstreuung und stark verbesserter Laserdetektion haben Größenordnungen aufgezeigt von einheitlich 1,5–3 nm.)

BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

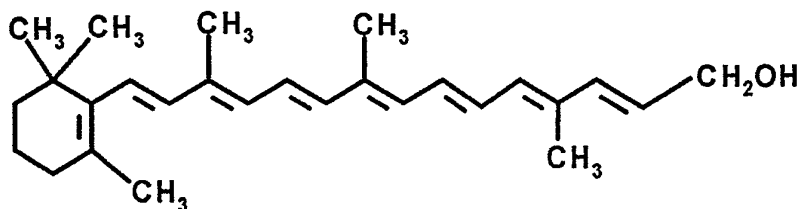
Die für die Einarbeitung in die erfindungsgemässen Konzentrate ausgewählten Carotine haben die Formeln (I) bis (XIX):



(I)

β -Apo-12'-carotin-12'-ol

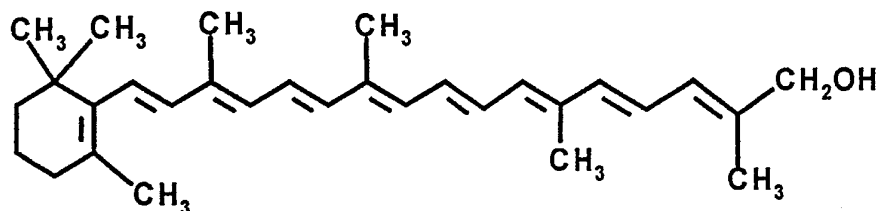
Totalsynthese: R. Rüegg et al., Helv. Chim. Acta 42, 847–864 (1959)



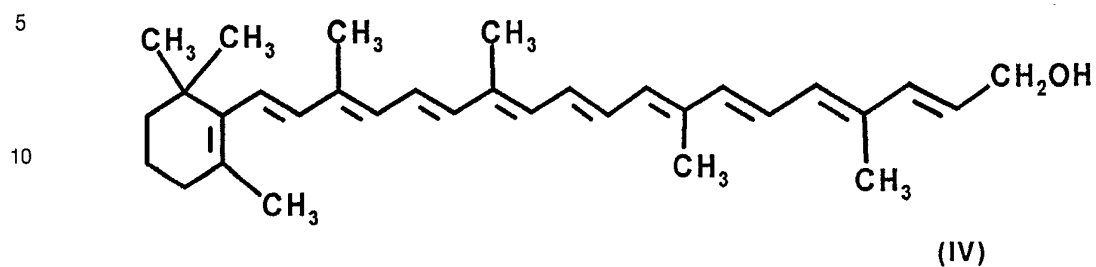
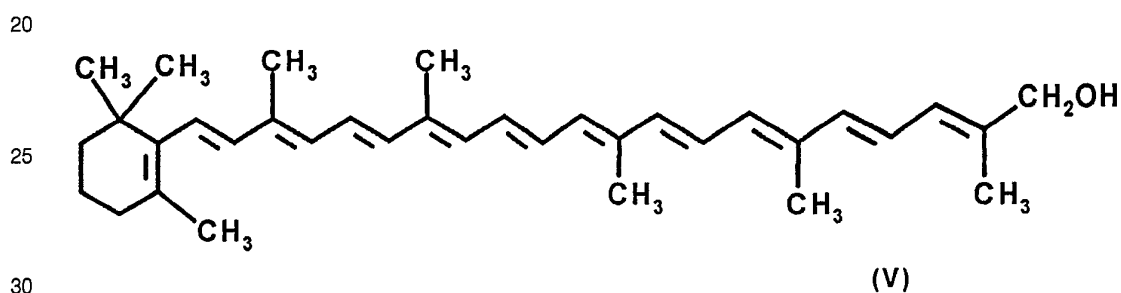
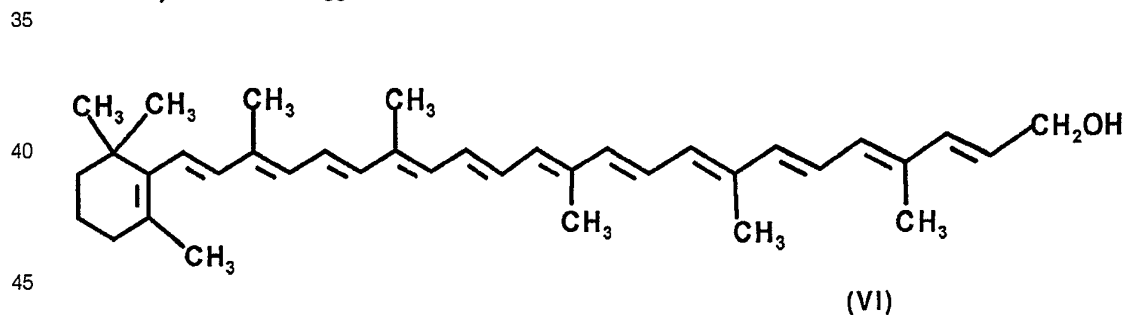
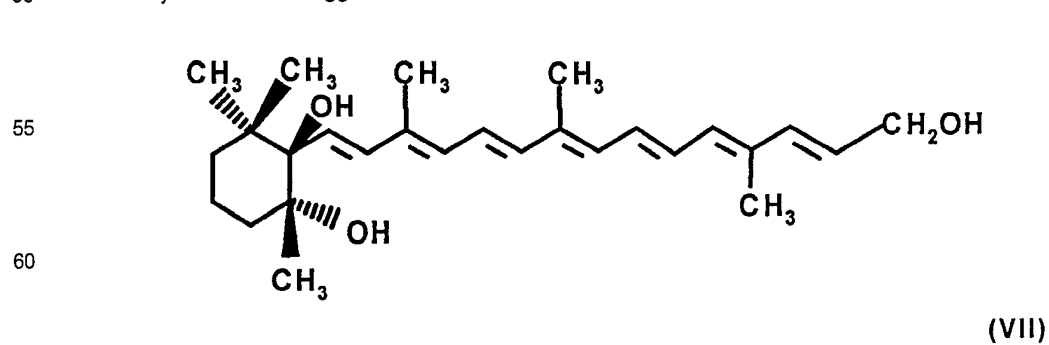
(II)

β -Apo-10'-carotin-10'-ol

Totalsynthese: R. Rüegg et al., Helv. Chim. Acta 42, 847–864 (1959)



(III)

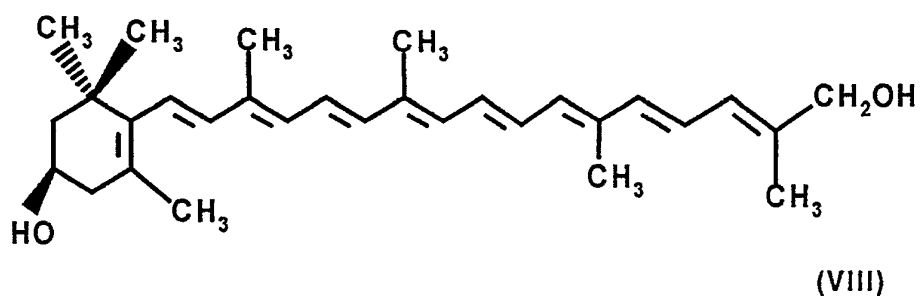
β -Apo-8'-carotin-8'-olTotalsynthese: R. Rüegg et al., *Helv. Chim. Acta* **42**, 847–864 (1959) β -Apo-6'-carotin-6'-olTotalsynthese: R. Rüegg et al., *Helv. Chim. Acta* **42**, 847–864 (1959) β -Apo-4'-carotin-4'-olTotalsynthese: R. Rüegg et al., *Helv. Chim. Acta* **42**, 847–864 (1959) β -Apo-2'-carotin-2'-olTotalsynthese: R. Rüegg et al., *Helv. Chim. Acta* **42**, 847–864 (1959)

AZAFRINOL (5R, 6R)-5,6-Dihydroxy-5,6-dihydro-10'-apo-carotin-10'-ol
 Totalsynthese: W. Eschenmoser und C.H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **61**, 822 (1978). Merck-Index 11.911

5

10

15

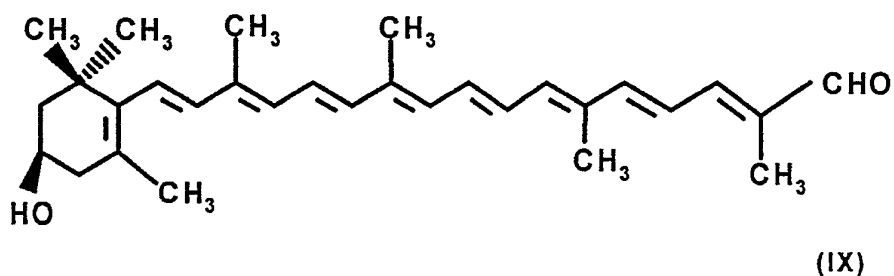


20

β -CITRAUROL; β -Citaurinol
 Synthese: H. Pfander et al., *Helv. Chim. Acta* **63**, 716-727, (1980)

25

30

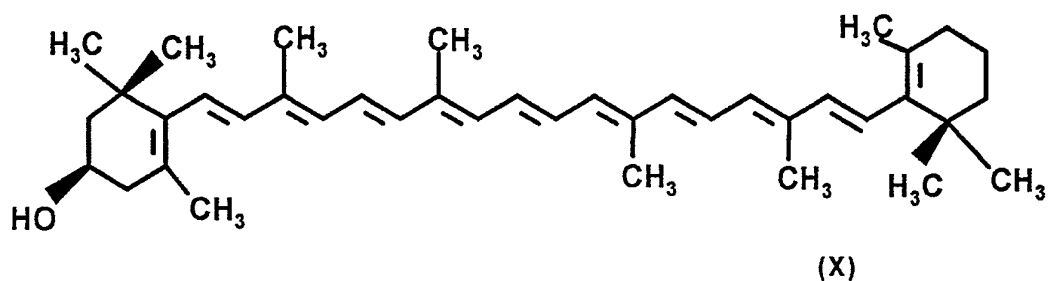


35

β -CITRAURIN; β -Citaurinin, Apo-2-Zeaxanthinal, (3R)-3-Hydroxy-8'-apo- β -carotin-8'-al

40

45



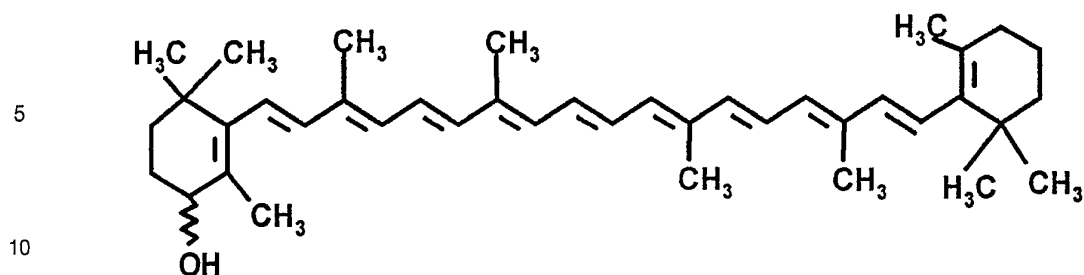
50

(3R)- β , β -CAROTIN-3-ol; CRYPTOXANTHIN, Cryptoxanthol, Caricaxanthin, Hydroxy- β -carotin, β -Carotin-3-ol, Physoxanthin-neo- β -cryptoxanthin;
 Merck-Index 11.2612
 Total-Synthese: Isler et al., *Helv. Chim. Acta* **40**, 456-467 (1957),
 All-trans-Cryptoxanthin. Smp. 158-159°C

55

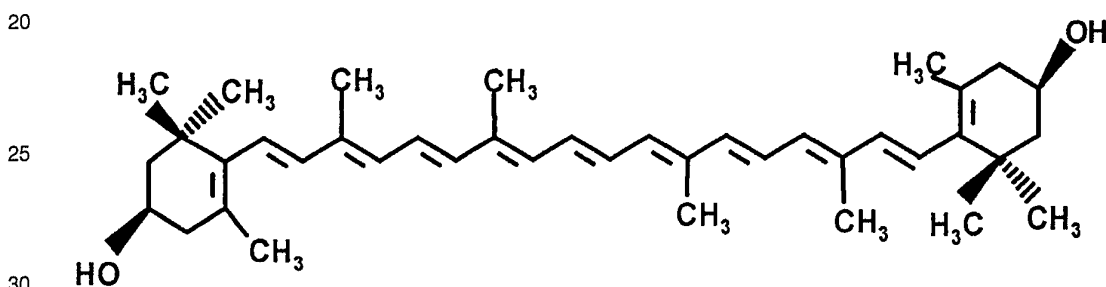
60

65



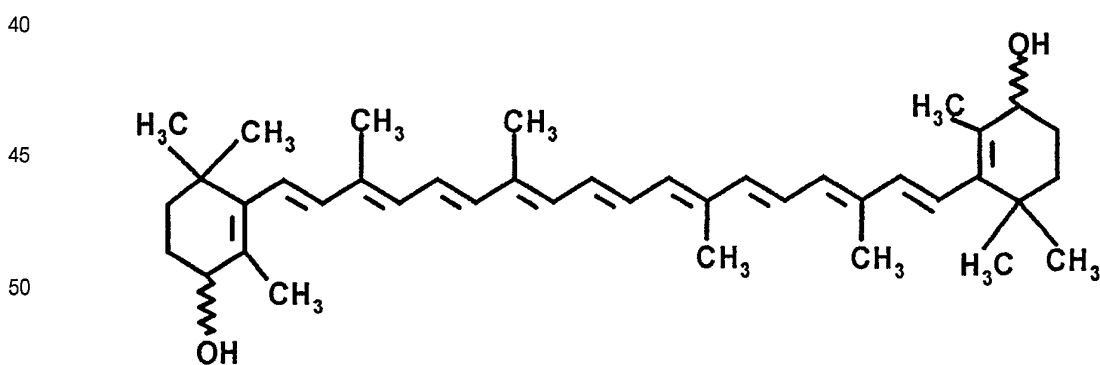
(XI)

15 β,β -Carotin-4-ol; ISOZEAXANTHIN; 4-Hydroxy- β -carotin; Myxoxanthol; Aphanol.
 Synthesen: J. D. Surmatis et al., *Helv. Chim. Acta* **53**, 974–990 (1970).
 F. J. Petracek und L. Zechmeister, *J. Am. Chem. Soc.* **78**, 3188 (1956).
 R. Entschel und P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **41**, 983 (1958).



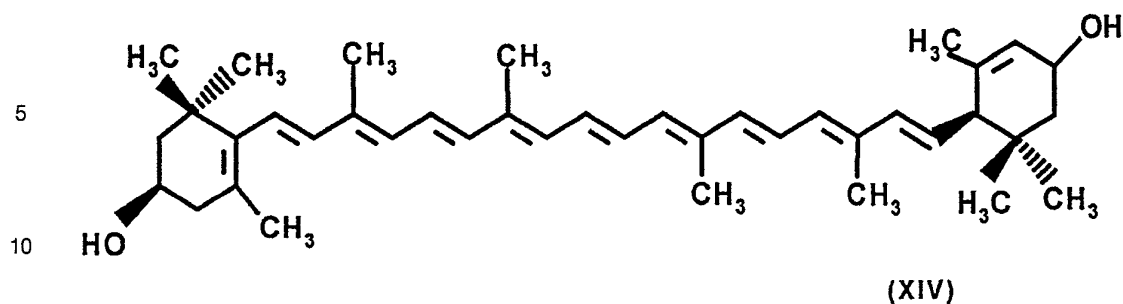
(XII)

35 (3R, 3R')- β,β -CAROTIN-3,3'-diol; ZEAXANTHIN, ZEAXANTHOL, Anchovyxanthin. Smp. 207°C
 (Zechmeister, Kuhn). Merck-Index 11.10019
 Synthesen: R. Buchecker und C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **63**, 2531 (1980).
 O. Isler et al., *Helv. Chim. Acta* **40**, 456 (1957). O. Isler et al., *Helv. Chim. Acta* **39**, 2041 (1956). E.
 Widmer et al., *Helv. Chim. Acta* **65**, 958 (1982)

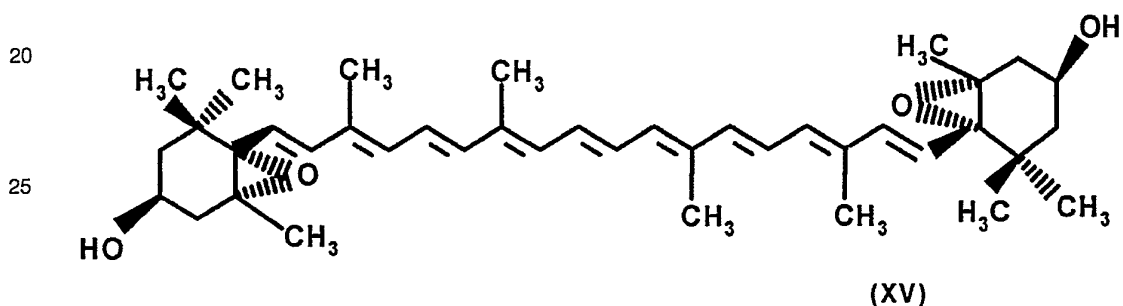


(XIII)

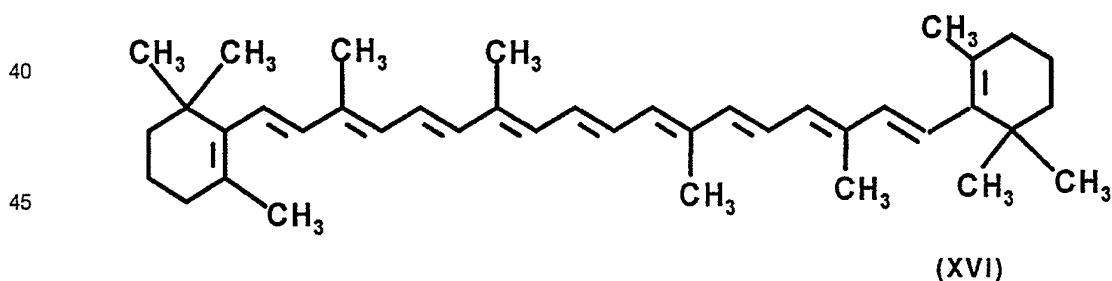
55 β,β -CAROTIN-4,4'-diol; ISOZEAXANTHIN, Aphanicol.
 Synthesen: O. Isler et al., *Helv. Chim. Acta* **39**, 449–445 (1956)
 A. Haag und C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **65**, 1795–1803 (1982)



15 (3R, 3'R, 6'R)-β,ε-CAROTIN-3,3'-diol; LUTEIN, XANTHOPHYLL, LUTEOL, CUCURBITAXANTHIN, 3,3'-Dihydroxy-α-carotin. Merck-Index 11.9972
 Synthese: H. Mayer und A. Rüttimann, *Helv. Chim. Acta* **63**, 1451–1455 (1980)



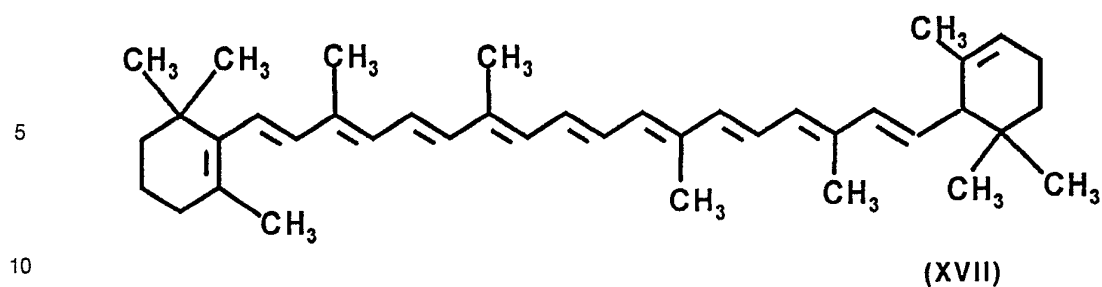
35 (3S, 5R, 6S, 3'S, 5'R, 6'S)-5,6,5',6'-Diepoxy-5,6,5',6'-tetrahydro-β,β-CAROTIN-3,3'-diol; VIOLAXANTHIN, Diepoxy-ZEAXANTHIN, 9-cis-Violaxanthin. Merck-Index 11.9902
 Teilsynthese: P. Karrer et al., *Helv. Chim. Acta* **28**, 300 (1945)



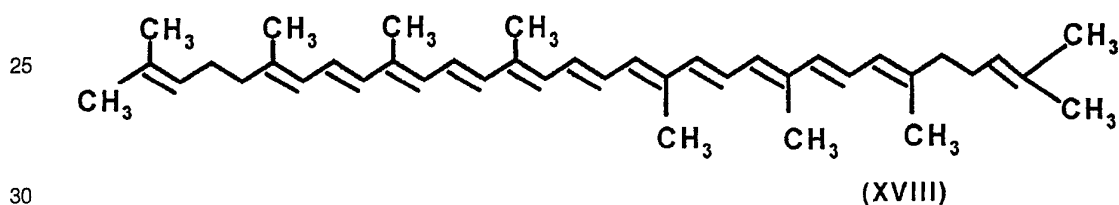
50 β-CAROTIN; Carotin, Pseudo-α-carotin; ψ-α-carotin-neo-β-Carotin Synthesenbeispiele:
 R. Buchecker; U. Marti; C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **67**, 2043 (1984)
 C. H. Eugster et al., *Helv. Chim. Acta* **36**, 1378 (1953)
 O. Isler et al., *Helv. Chim. Acta* **39**, 1953, 454 (1956)
 O. Isler et al., *Helv. Chim. Acta* **39**, 2041 (1956)
 O. Isler et al., *Helv. Chim. Acta* **39**, 249 (1956)
 O. Isler et al., *Ann. Chem.* **603**, 129 (1957)
 O. Isler et al., *Helv. Chim. Acta* **40**, 1256 (1957)
 P. Karrer et al. *Helv. chim. Acta* **31**, 1055 (1948)
 Surmatis et al., *J. Org. Chem.*, **26**, 1171 (1961)

60

65

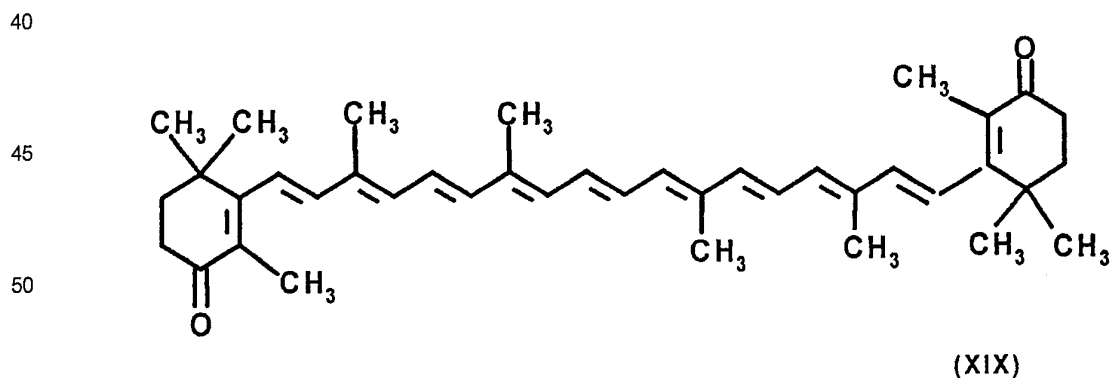
 α -CAROTIN, (6'R)- β - ϵ -Carotin

Synthesebeispiele: R. Buchecker, R. Egli, H. Regel-Wild, Ch. Tschärner,
 C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **56**, 2899 (1973)
 C. H. Eugster, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **38**, 610 (1955)
 C. H. Eugster et al., *Helv. Chim. Acta* **52**, 1729 (1969)
 P. Karrer, C. H. Eugster, *Helv. Chim. Acta* **33**, 1952 (1950)
 R. Rüegg et al., *Helv. Chim. Acta* **44**, 985 (1961)
 Ch. Tschärner, C. H. Eugster, P. Karrer, *Helv. Chim. Acta* **40**, 1676 (1957)

LYCOPIN, ψ,ψ -Carotin

Synthesebeispiele:

O. Isler et al., *Helv. Chim. Acta* **39**, 463 (1956)
 J. H. Kabbe et al., *Am. Chem.*, **684**, 14 (1965)
 P. Karrer, C. H. Eugster, E. Tobler, *Helv. Chim. Acta*, **33**, 1349 (1950)
 P. S. Manchand et al., *J. Chem. Soc.*, 2019 (196)
 Surmatis et al., *J. Org. Chem.*, **28**, 2785 (1963)

CANTHAXANTHIN; 4,4'-Diketo- β -carotin; β,β -Carotin-4,4'-dion

Synthesebeispiele:

P. Karrer et al., *Helv. Chim. Acta* **16**, 287 (1933)
 O. Isler et al., *Chimia* **12**, 89 (1958)
 J. D. Surmatis et al., *Helv. Chim. Acta* **53**, 974 (1970)
 S. Higgen-Jensen et al., *Nature* **192**, 1168 (1961)
 P. Zeller et al., *Helv. Chim. Acta* **42**, 841 (1959)

Die Carotine der Formeln (I) bis (XIX) sind nahezu wasserunlösliche und polymer agglomerierte Verbindungen. Damit die Moleküle dieser Verbindungen aber durch die Membranbarriere der Tumorzellen

diffundieren und im Innern der Zelle wirksam werden können, müssen derartige Verbindungen vorerst in geeigneter Weise im wässrigen Medium solubilisiert werden. Im Wege der Bildung von thermodynamisch stabilen Öl-in-Wasser-Ultramikroemulsionen mit Hilfe von besonders ausgewählten Cotensiden oder Lösungsvermittlern einerseits und geeigneten Tensiden andererseits gelingt es, einen optimalen Solubilisierungsgrad der Carotine zu erzielen.

Alle experimentellen Beobachtungen an dergestalt ausgebildeten Ultramikroemulsionen lassen sich einheitlich durch die Annahme deuten, dass die ausgewählten Tenside und Cotenside als ausgewogenes System genommen in der wässrigen Phase organisierte Aggregate, sog. Mizellen bilden. Sie besitzen mehr oder weniger kugelförmige Gestalt, mit einem hydrodynamischen Radius von 1,5 bis 3 nm. Die Tenside und Hydrotrope (Cotenside) lassen zwischen der äusseren, wässrigen Phase und der inneren, öligen Phase der Mikroemulsion [enthaltend die Carotine der Formeln (I) bis (XIX), gelöst im biotensiden Lösungsvermittler] eine Grenzschicht entstehen, wodurch die Mischung dieser beiden Phasen unterbleibt. In der öligen, inneren Phase liegen die Moleküle der Carotine in monomerer oder in oligomer agglomerierter Form vor.

Die Mizellen der carotinhaltenen inneren Phase der erfindungsgemässen Ultramikroemulsionen sind an der Grenzschicht mit einem Tensidmantel geschützt, was sie instand setzt, leicht durch die Zellmembran ins Innere der Tumorzelle zu diffundieren. Die Diffusion durch die Plasmamembran von Tumorzellen erfolgt ausschliesslich aufgrund thermischer Molekularbewegungen.

Die Richtung, die ein konkreter Diffusionsvorgang einschlägt, wird vom Konzentrationsunterschied bestimmt, welcher an der Plasmamembran zwischen ausserhalb und innerhalb der Tumorzelle besteht. Die Diffusion verläuft solange entlang dem Konzentrationsgefälle, bis es abgebaut ist. Zwischen der extrazellulären Zone und dem Inneren der einzelnen Tumorzelle wird die Konzentration an Wirksubstanz, bzw. am Wirkstoffsystem («multiple drug system») ausgeglichen, wobei auch verzögerte Abgabeeffekte («slow release effects») auftreten können. Derartige Diffusionsvorgänge verlaufen unabhängig von jeglicher Energiezufuhr. Sie haben keinen Bezug auf die zelluläre Stoffwechselenergie.

Die Diffusionsgeschwindigkeit gehorcht dem Fick'schen Gesetz für Diffusionsvorgänge in Richtung eines Konzentrationsgefälles:

$$\frac{dm}{dt} \frac{1}{q} = -D \frac{dc}{dx} \quad \text{GLEICHUNG (A)}$$

wobei dm die Menge in Mol der eine Zellmembranoberfläche q (in cm²) durchdringenden Wirkstoffmoleküle pro Zeit dt (in Sekunden) ist. D ist der Diffusionskoeffizient und dc der Konzentrationsunterschied über die Distanz dx.

Nach Nernst ist der Diffusionskoeffizient abhängig von der absoluten Temperatur und dem Reibungswiderstand f

$$D = \frac{R}{N} \frac{T}{f} = \frac{kT}{f} \quad \text{GLEICHUNG (B)}$$

Der Reibungswiderstand hängt gemäss dem Stoke'schen Gesetz

$$f = 6 \pi \eta r \quad \text{GLEICHUNG (C)}$$

von der Viskosität der diffundierenden Lösung und vom Radius der diffundierenden Partikel ab. Durch Substitution von f mit $6 \pi \eta r$ in der Nernst-Gleichung erhält man die Sutherland-Einstein-Gleichung für den Diffusionskoeffizienten

$$D = \frac{RT}{N} \frac{1}{6 \pi \eta r} = \frac{kT}{6 \pi \eta r} \quad \text{GLEICHUNG (D)}$$

worin k die Boltzmann-Konstante darstellt.

Wird bei einem Diffusionsvorgang ein gleichmässiger Konzentrationsabfall in der Membran der

Tumorzelle angenommen, so kann der Ausdruck $\frac{dc}{dx}$

im Diffusionsgesetz durch $\frac{\Delta c}{x}$ ersetzt werden. [Konzentrationsunterschied Δc über der Zellmem-

bran der Dicke x]. x ist für eine bestimmte Zellmembran eine konstante Grösse, weshalb man sie zusammen mit dem Diffusionskoeffizienten zu einer neuen Konstanten, dem Permeabilitätskoeffizienten P , vereinigen kann

$$P = \frac{D}{x} \quad \text{GLEICHUNG (E)}$$

Der Ausdruck $\frac{dm}{dt} \frac{1}{q}$ in der Diffusionsgleichung wird der Flux J genannt und hat die Dimen-

sion Mol pro Sekunde pro cm^2 . Das negative Vorzeichen auf der rechten Seite der Diffusionsgleichung deutet an, dass der Transport der Wirkstoffmoleküle oder des Wirkstoffsystems in Richtung von der abnehmenden Konzentration weg abläuft.

Es ist somit

$$J = -F\Delta c = -\frac{RT}{Nx} \frac{1}{6 \pi \eta r} \Delta c = \frac{kT}{x} \frac{1}{6 \pi \eta r} - \Delta c \quad \text{GLEICHUNG (F)}$$

Aus dieser Gleichung folgt, dass die Geschwindigkeit des Diffusionsvorganges, bzw. die Stärke des Wirkstofftransportes durch die Membran der Tumorzelle bestimmt wird:

- . 1: vom Konzentrationsunterschied Δc in den beiden Kompartimenten
- . 2: vom Teilchenradius des diffundierenden Wirkstoffmoleküls oder Wirkstoffsystems
- . 3: von der Viskosität der diffundierenden wässrigen Lösung (Emulsion)
- . 4: von der Temperatur.

Die erfindungsgemäss spontan dispergierbaren Konzentrate enthalten:

- 0,1 bis 10 Gew.-% einzelner Carotine der Formeln (I) bis (XIX), bzw. Kombinationen solcher Carotine, sowie
- 0 bis 10 Gew.-% einzelner oder mehrerer pharmazeutischer Wirkstoffe,
- 0 bis 40 Gew.-% eines als Hydrotrop, bzw. Co-Emulgator dienenden, pharmaverträglichen Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches,
- 0,1 bis 90 Gew.-% eines pharmaverträglichen Tensides oder Tensidgemisches,

- 0 bis 10 Gew.-% eines Vitamins oder Provitamins,
- 0 bis 10 Gew.-% Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel.

Unter pharmazeutischen Wirkstoffen sind im vorliegenden Falle alle üblicherweise in der Humanmedizin verwendbaren Wirkstoffe zu verstehen. Hierzu zählen z.B.:

Beta-Blocker

- Pindolol [1-(4-Indolyloxy)-3-isopropylamino-2-propanol]
- Propranolol [1-Isopropylamino-3-(1-naphthylloxy)-2-propanol]
- Oxprenolol [1-(o-Allyloxyphenoxy)-3-isopropylamino-2-propanol]
- Metoprolol [Di-((+)-1-(isopropylamino)-3-[p-(2-methoxyäthyl)-phenoxy-2-propanol]-L (+) tartrat}]
- Labetalol [5-[1-Hydroxy-2{(1-methyl-3-phenylpropyl-aminoäthyl)salicylamid}]

Diuretica

- Acetazolamid [5-Acetamido-1,3,4-thiadiazol-2-sulfonamid]
- Hydrochlorothiazid [6-Chlor-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazin-7-sulfonamid-1,1-dioxid]
- Chlortalidon [1-Oxo-3-(3-sulfamyl-4-chlorphenyl)-3-hydroxyisoindolin]
- Metolazon [7-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-4-oxo-3-o-tolyl-6-chinazolinsulfonamid]

Schwache Beruhigungsmittel

- 5 Diazepam [7-Chlor-1,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on]
Medazepam [7-Chlor-2,3-dihydro-1-methyl-5-phenyl-2H-1,4-benzodiazepin-2-on]

Starke Beruhigungsmittel

- 10 Sulpirid [N-(1-Äthyl-2-pyrrolidinyl-methyl)-2-methoxy-5-sulfamoylbenzamid]

Muskelentspannende Mittel

- Baclofen [β -(Aminoethyl)-p-chlorhydrozimtsäure]

Antibiotica

- 15 Sulfamethoxazol [5-Methyl-3-sulfanilamido-isoxazol]
Trimethoprim [2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin]
Chloramphenicol [D (-)-threo-2-dichlor-acetamido-1-(4-nitrophenyl)1,3-propandiol]
Cefaclor [3-Chloro-7-D(2-phenyl-glycinamido)-cephalosporansäuremonohydrat]
20 Cefradin [7-{D-2-Amino-2-(1,4-cyclohexadien-1-yl)-acetamido}-3-methyl-cephalosporansäure]
Bacampicillin [1-Äthoxycarbonyloxy-äthyl-6-(D- α -aminophenylacetat-amido)-penicillinat]
Minocyclin [7-Diäthylamino-6-desoxy-6-desmethyltetracyclin]
Sulfadoxin [N'-(5,6-Dimethoxy-4-pyrimidinyl)-sulfanilamid]
Sulfamethoxazol [3-Methyl-3-sulfanil-amido-isoxazol]
25 Sulfisoxazol [3,4-Dimethyl-5-sulfanil-amido-isoxazol]
Sulfadimethoxin [2,4-Dimethoxy-6-sulfanilamido-1,3,diazin]

Dermatologica

- 30 Chlorquinaldol [5,7-Dichlor-8-hydroxy-chinaldin]
Crotamiton [N-Crotonyl-N-äthyl-o-toluidin]
Diamthazol [6(-)2-Dimethylamino-äthoxy-(β -diaethylamino-)-benzothiazol-dihydrochlorid]
Flumethason-pivalat [6 α ,9-Difluor-11 β ,17,21-trihydroxy-16 α -methylpregna-1,4-dien-3,20,dion-21-pivalat]
Tretinoin [Vitamin-A-Säure]

35 Corticosteroide

- Cortison [17 α -21-Dihydroxy-pregn-4-en-3,11,20-trien-21-acetat]
Prednison [11 β -17,21-Trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion]
40 Dexamethason [9-Fluor-11 β ,17,21-dihydroxy-16 α -methyl-pregna-1,4-dien-3,20-dion]
Desoxycorton-acetat [21-Hydroxy-pregn-4-en-3,20-dion-acetat]

Coronarmittel

- 45 Pentaerythrityltetranitrat (PETN)
Nitroglycerin (Glycerylnitrat)
Pindolol [1-(4-Indolyloxy-3-isopropylamino-2-propanol)]

Cytostatica

- 50 Melphalan [p-Di-(2-chloräthyl)-amino-L-phenylalanin]
Procarbazin [p-(N'-Methyl-hydrazinomethyl)-N-isopropyl-benzamid]
Dactinomycin [Actinomycin D]
Polyöstradiolphosphat
55 Cyclophosphamid [N,N-bis-(β -Chloräthyl)-amino-1-oxa-3-aza-2-phosphocyclohexan-2-oxid]

Entzündungshemmende Mittel

- Mefenaminsäure [3-Xylol-2-aminobenzoessäure]
60 Dexamethason [9-Fluor-11 β ,17,21-trihydroxy-16 α -methyl-pregna-1,4-dien-3,20-dion]
Hydrocortison [17 α -Hydroycorticosteron]

Coronardilatoren

- 65 Nifedipin [1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(o-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonsäure-dimethylester]

- Isosorbid-dinitrat [1,4;3,6-Dianhydrosorbit-2,5-dinitrat]
 Nitroglycerin (Glyceryl-trinitrat)
 Dipyramidol [2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino (5,4-dipyrimidin)]
- 5 Periphere Vasodilatoren
- Cinepazid [4-(-3,4,5-Trimethoxy-cinnamoyl)-1-piperazin-essigsäurepyrrolidid]
 Cyclandelat [3,3,5-Trimethyl-cyclohexylmandelat]
 Cinnazarin [1-trans-Cinnamyl-4-diphenylmethyl-piperazin]
 10 Pentoxifyllin [3,7-Dimethyl-1-(5-oxo-hexyl)-xanthin]
- Antirhythmica
- Procainamid [4-Aminobenzoessäure-β-diäthylaminoäthylamid]
 15 Disopyramid [4-Diisopropylamino-2-phenyl-2-(2-pyridyl)-butyramid]
- Antigichtmittel
- Allopurinol [1H-Pyrazolo-(3,4-d)-pyrimidin-4-ol]
- 20 Antiepileptica
- Phenytoin {Diphenylhydantoin}; [5,5-Diphenyl-2,4-imidazolidin-dion]
 Carbamazepin [5-Carbamoyl-5H-dibenz(b,f)azepin]
- 25 Antihistaminica
- Chlorphenamin [{3-(p-Chlorphenyl)-3-(2-pyridyl)-propyl}dimethylamin]
 Clemastin {Hydrogenfumarat}; [1-Methyl-2-{2-(α-methyl-p-chlor-diphenylmethoxy) äthyl}pyrrolidin]
 30 Mequitazin [10-(3-Chinuclidinylmethyl) phenothiazin]
 Alimemazin [10-(3-Dimethylamino-2-methyl-propyl)-phenothiazin]
- Mittel gegen Übelkeit und Schwindel
- 35 Domperidon [5-Chlor-1-{1-(3-[2-oxo-1-benzimidazolyl]-propyl)-4-piperidyl}2-benzimidazolion]
 Betahistin [2-{2-Methylaminoäthyl} pyridin]
 Metoclopramid [4-Amino-5-chlor-N-(2-diäthylaminoäthyl)-2-methoxybenzamid]
- Blutdrucksenkende Mittel
- 40 Reserpin [3,4,5-Trimethoxybenzoyl-methylreserpat]
 Rescinnamin [3,4,5-Trimethoxy-methylreserpat]
 Methyl dopa {L-α-Methyl dopa}; [L-3-(3,4-Dihydroxyphenyl)-2-methylalanin]
 Clomidinhydrochlorid [2,6-Dichlor-N-2-imidazolidinyliden-benzaminhydrochlorid]
- 45 Sympathomimetica
- Isoproterenol [N-Isopropyl-nor-adrenalin]
 Etilefrin [DL-1-{α-Äthylaminomethyl}-m-hydroxy-benzylalkohol]
- 50 Expectorantien
- Carbocystein [(S-Carboxymethyl) cystein]
 Bromhexin [N-Cyclohexyl-N-methyl-(2-amino-3,5-dibrom-benzyl) amin HCL]
 55 L-Äthylcystein
 L-Methylcystein
- Orale Antidiabetica
- 60 Glibenclamid [N-4-2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl-phenylsulfonyl-N'-cyclohexyl-harnstoff]
 Tolbutamid [N-(4-Tolylsulfonyl)-N'-n-butyl-harnstoff]
- 65

Cardiovasculäre Mittel

Ubidecarenon

Adenosin [6-Amino-9- β -D-ribo-furanosyl-9H-purin]

5

Immunsuppressivum

Ciclosporin

10 Antitumoral wirksame Mittel

Taxol

Baccatin

Taxusin

15

Taxinin

Verbindungen zur Bekämpfung von Tumoren, Psoriasis und Ekzemen

Ergosta-5,7-dien-3-ol-9-hexadecenoat

20

(Ergosta-5,7-dienylpalmitolat)

Ergosta-8,22-dien-3-ol-14-methyl-4,9-octadecenoat

(14 α -Methylergosta-8,22-dienyloleat)

Lanost-8-en-3-ol-9-octadecenoat

(Dihydrolanosteryl-oleat)

25

Ergost-5-en-3-ol-9,12,15-octadecatrienoat

(Dihydrobrassicasteryl-linolenat)

Ergost-5-en-3-ol-9,12-octadecadienoat

Ergost-5-en-3-ol-9-octadecenoat

(Dihydrobrassicasteryl-oleat)

30

Ergosta-7,24(28)-dien-3-ol-4-methyl-9-octadecenoat

(Gramisteryl-oleat)

Stigmasta-8,24(28)-dien-3-ol-9,12-octadecadienoat

(Δ^7 -Avenasteryl-linoleat)

Ergosta-7,24(28)-dien-3-ol-4-methyl-9,12-octadecadienoat

35

(Gramisteryl-linoleat)

Stigmast-24(28)-en-3-ol-9,12-octadecadienoat

Ergosta-5,22-dien-3-ol-4,23-dimethyl-9-octadecenoat

Ergostan-3-ol-4-methyl-9-octadecenoat

5 α -Stigmastan-3- β -ol-linolenat

40

5 α -Stigmastan-3- β -ol-oleat

Stigmastan-3-ol-9,12-octadecadienoat

(5 α -Stigmastan-3- β -ol-linoleat)

22-Dihydrospinasteryl-linoleat

Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-9,12-octa-decadienoat

45

(Ergosteryl-Linoleat)

Stigmasta-5,24(28)-dien-3-ol-9-octadecenoat

Stigmasta-5,24(28)-3-ol-9,12-octadecadienoat

Stigmasta-5-en-3-ol-5,8,11,14-eicosatetraenoat

(β -Sitosteryl-Arachidonat)

50

Ergost-5-en-3-ol-5,8,11,14-eicosatetraenoat

Stigmasta-7,24(28)-dien-ol-4-methyl-9,12-octadecadienoat

Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-9-hexadecenoat

(Cholesteryl-trans-9-hexadecenoat)

Ergost-7-en-3-ol-9,12,15-octadecatrienoat

55

Ergost-5-en-3-ol-9,12,15-octadecatrienoat

(Campesteryl-linolenat)

Ergostan-3-ol-9,12-octaocadecadienoat

Cholest-7-en-3-ol-9,12-octaocadecadienoat

Ergosta-5,24-(28)-dien-3-ol-9-hexadecenoat

60

Cholestan-3-ol-9-hexadecenoat

Ergosta-5,22-dien-3-ol-octadecenoat

(Brassicasteryl-oleat)

Cholest-7-en-3-ol-9-octadecenoat

(Lathosteryl-oleat)

65

Lanosta-8,24-dien-3-ol-9-octadecenoat

	(Lanosteryl-oleat)
	Stigmasta-5,24(28)-dien-3-ol-9-octadecenoat
	(Fucosteryl-oleat)
	Cholesta-5,22-dien-3-ol-9-octadecenoat
5	(Desmosteryl-oleat)
	Ergost-5-en-3-ol-12-octadecadienoat
	(Campesteryl-linoelat)
	Ergosta-5,22-dien-3-ol-9-octadecenoat
	Ergost-22-en-3-ol-9-hexadecenoat
10	Cholesta-5,22-dien-3-ol-9-hexadecenoat
	Ergosta-5,22-dien-3-ol-9,12-octadecadienoat
	(Brassicasteryl-linoleat)
	Ergosta-7,24(2 β)-dien-3-ol-9,12-octadecadienoat
	Stigmasta-5,22-dien-3-ol-9,12,15-octadecatrienoat
15	(Stigmasteryl-linolenat)
	Stigmasta-5,22-dien-3-ol-9,12-octadecadienoat
	(Stigmasteryl-linoleat)
	Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-5,8,11,14-eicosatetraenoat
	Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoat
20	Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-9,12-octadecadienoat
	Cholesta-8,(14),24,dien-3-ol-9-octadecenoat
	(Zymosteryl-oleat)
	Ergost-5-en-3-ol-9-octadecenoat
	(Campesteryl-oleat)
25	Cholest-5,7,9(11)-trien-3-ol-9-octadecenoat
	(Cholesta-5,7,9(11))-trien-3 β -yl-oleat)
	Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-9-hexadecenoat
	(Ergosteryl-9-hexadecenoat)
	Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-11-octadecenoat
30	(Cholesteryl-11-octadecenoat)
	Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-9,12-octadecadienoat
	(Cholesteryl-9,12-octadecadienoat)
	Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-9-octadecenoat
	(Cholesteryl-elaidat)
35	5 α -Stigmasta-7,22-dien-3 β -ol-oleat
	(α -Spinasteryl-oleat)
	Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-9-hexadecenoat
	(Cholesteryl-palmitoleat)
	Cholestan-3-ol-9,12,15-octadecatrienoat
40	(Cholestanyl-linolenat)
	Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-11-octadecenoat
	(Cholesteryl-11-octadecenoat)
	Cholesta-5,7-dien-3-ol-9-octadecenoat
	Cholesta-5,7-dien-(3 β)-ol-linoleat
45	(Cholecalciferon-linoleat; Cholecalcitol-linoleat)
	Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-9-octadecenoat
	(Ergosteryl-oleat)
	Stigmast-5-en-3-ol-9-octadecenoat
	(β -Sistosteryl-oleat)
50	
	Stigmast-5-en-3-ol-9,12-octadecadienoat
	(β -Sistosteryl-linoleat)
	Stigmast-5-en-3-ol-9,12,15-octadecatrienoat
	(β -Sistosteryl-linolenat)
55	Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-9,12,15-octadecatrienoat
	(Cholesteryl-linolenat)
	Cholestan-3-ol-9-octadecenoat
	(Cholestanyl-oleat)
	Cholestan-3-ol-9,12-octadecadienoat
60	(Cholestanyl-linoleat)
	Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-9-hexadecenoat
	(Cholesteryl-9-hexadecenoat)
	Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-5,8,11,14-eicosatetraenoat
	(Cholesteryl-arachidonat)
65	Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-9,12-octadecadienoat

	(Cholesteryl-linoleat)
	Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-9-octadecenoat
	(Cholesteryl-oleat)
5	β -Sitosteryl-10-undecenoat
	β -Sitosteryl-laurat
	β -Sitosteryl-palmitat
	Stigmasteryl-undecenoat
	Stigmasteryl-laurat
	Stigmasteryl-palmitat
10	γ -sitostanyl-oleat
	γ -Sitostanyl-linolat
	γ -sitostanyl-linolenat
	γ -Sitosteryl-oleat
	Cholest-5-en-3 α -ol-oleat
15	5- α -Stigmastan-3 β -ol-oleat
	5- α -Stigmastan-3 β -ol-linolenat
	Cholesta-5,7-dien-3 β -ol-linolat
	Cholecalciferyl-linolenat (Cholecalciol-linolenat)
	10- α -Ergosta-5,7,22-trien-3 β -ol-linolat
20	Stigmast-5-en-3-ol-dodecenoat
	(β -Sitosteryl-2-dodecenoat)
	Ergost-5-en-3-ol-dodecenoat
	(Campesteryl-2-dodecenoat)
	Cholest-7-en-3-ol-dodecenoat
25	Stigmasta-5,22-dien-3-ol-dodecenoat
	(Stigmasteryl-2-dodecenoat)
	γ -Sitosteryl-2-dodecenoat
	Cholest-5-en-3-ol-10-undecenoat
	Cholest-5-en-3-ol-2-dodecenoat
30	5-Cholestan-3 β -ol-2-dodecenoat
	Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-all-trans-retinat
	Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-13-cis-retinat
	Cholest-5-en-13-cis-retinat
	Stigmast-5-en-3-ol-all-trans-retinat
35	(β -Sitosteryl-all-trans-retinat)
	Stigmast-5-en-3-ol-13-cis-retinat
	(β -Sitosteryl-13-cis-retinat)
	Stigmast-5-en-3-ol-azafrinat
	Stigmasta-5,22-dien-3-ol-all-trans-retinat
40	(Stigmasteryl-all-trans-retinat)
	Stigmasta-5,22-dien-3-ol-13-cis-retinat
	(Stigmasteryl-13-cis-retinat)
	Stigmasta-5,22-dien-3-ol-arachidonat
	Stigmasta-5,22-dien-3-ol-azafrinat
45	Stigmasta-5,22-dien-3-ol-1,2-dipalmitoyl-glycero-phosphatid
	Stigmasta-5,22-dien-3-ol-1,2-dipalmitoyl-glycero-thiophosphatid
	Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-1,2-dipalmitoyl-glycero-phosphatid
	Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-crotonat
50	Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-caproylat
	Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-10-undecenoat
	Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-2-trans-dodecenoat
	Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-palmitat
	Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-oleat
55	Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-linolat
	Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-linolenat
	Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-arachidonat
	Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-azafrinat
	β -Oestradiol-3,17-di-all-trans-retinat
60	β -Oestradiol-3-benzoat-17-all-trans-retinat
	Cholecalciferyl-caproylat
	Ergocalciferyl-caproylat
	Cholecalciferyl-10-undecenoat
65	Ergocalciferyl-10-undecenoat

	Cholecalciferyl-laurat
	Ergocalciferyl-laurat
	Cholecalciferyl-palmitat
	Ergocalciferyl-palmitat
5	Cholecalciferyl-linolat
	Ergocalciferyl-linolat
	Cholecalciferyl-linolenat
	Ergocalciferyl-linolenat
10	Cholecalciferyl-all-trans-retinat
	Ergocalciferyl-all-trans-retinat
	Cholecalciferyl-3-ol-1,2,-dipalmitoylglycero-phosphatid
	Cholecalciferyl-3-ol-1,2,-dipalmitoylglycero-thiophosphatid
15	Cholecalciferyl-geranyl-phosphatid
	Cholecalciferyl-farnesyl-phosphatid
	Ergocalciferyl-3-ol-1,2,-dipalmitoyl-glycero-phosphatid
	Ergocalciferyl-3-ol-1,2,-dipalmitoyl-glycero-thiophosphatid
20	Ergocalciferyl-geranyl-phosphatid
	Ergocalciferyl-farnesyl-phosphatid
	DL- α -Tocopheryl-10-undecenoat
	DL- α -Tocopheryl-palmitat
25	DL- α -Tocopheryl-all-trans-retinat
	DL- α -Tocopheryl-13-cis-retinat
	Malonsäure-bis-Stigmasterylester
	Bernsteinsäure-bis-Stigmasterylester
30	Glutarsäure-bis-Stigmasterylester
	Adipinsäure-bis-Stigmasterylester
	Pimelinsäure-bis-Stigmasterylester
	Suberinsäure-bis-Stigmasterylester
	Azelainsäure-bis-Stigmasterylester
35	Sebacinsäure-bis-Stigmasterylester
	Azelainsäure-bis- β -Sitosterylester
	Sebacinsäure-bis- β -Sitosterylester
	Azelainsäure-bis-Ergosterylester
40	Sebacinsäure-bis-Ergosterylester
	Azelainsäure-bis-Cholesterylester
	Sebacinsäure-bis-Cholesterylester
	Maleinsäure-bis-Stigmasterylester
45	Fumarsäure-bis-Stigmasterylester
	Maleinsäure-bis- β -Sitosterylester
	Fumarsäure-bis- β -Sitosterylester
	Maleinsäure-bis-Ergosterylester
	Fumarsäure-bis-Ergosterylester
50	Maleinsäure-bis-Cholesterylester
	Fumarsäure-bis-Cholesterylester
	Azelainsäure-Calciferyl-diester
	Sebacinsäure-Calciferyl-diester
	Azelainsäure-Cholecalciferyl-diester
55	Sebacinsäure-Cholecalciferyl-diester
	Azelainsäure-DL- α -Tocopheryl-diester
	Sebacinsäure-DL- α -Tocopheryl-diester

Die erfindungsgemäss einzusetzenden Tenside oder Tensidgemische können anionaktiv, kationaktiv, amphoter oder nicht-ionogen sein.

Bevorzugt sind sie amphoter oder nicht-ionogen und haben ein HLB-Verhältnis (d.h. eine «hydrophilic-lipophilic-balance») zwischen 2 und 18; vorzugsweise liegt er zwischen 2 und 6 einerseits und 10 und 15 andererseits. HLB-Werte geben Auskunft über die hydrophilen und lipophilen Eigenschaften eines Emulgators. Vgl. dazu «Hydrophile-Lipophile Balance: History and recent Developments» von Paul Becher im Journal of Dispersion Science and Technology. 5 (1), 81–96 (1984).

Geeignete anionische Tenside können sowohl sog. wasserlösliche Seifen als auch wasserlösliche synthetische Verbindungen sein.

Als Seifen eignen sich die Alkali-, Erdalkali- oder gegebenenfalls substituierten Ammoniumsalze von höheren Fettsäuren (C₁₀ bis C₂₂), wie z.B. die natürlichen Na- oder K-Salze der Öl- oder Stearinsäure, oder von natürlichen Fettsäuregemischen, welche sich u.a. aus Kokosnuss- oder Talgöl gewinnen lassen. Ferner sind als Tenside auch die Fettsäure-Methyltaurinsalze, sowie modifizierte und nicht-modifizierte Phospholipide zu erwähnen.

Häufiger werden jedoch sogenannte synthetische Tenside verwendet, insbesondere Fettsulfonate, Fettsulfate, sulfonierte Benzimidazol-Derivate oder Alkylarylsulfonate.

Die Fettsulfonate und -sulfate liegen in der Regel als Alkali-, Erdalkali- oder gegebenenfalls substituierte Ammoniumsalze vor und weisen im allgemeinen einen Alkylrest mit 8 bis 22 C-Atomen auf, wobei Alkyl auch den Alkylteil von Acylresten einschließt. Beispiele hierfür sind das Na- oder CaSalz der Ligninsulfonsäure, des Dodecylschwefelsäureesters und Sulfonsäuren von Fettalkohol-Äthylenoxyd-Addukten. Die sulfonierten Benzimidazol-Derivate enthalten vorzugsweise zwei Sulfonsäuregruppen und einen Fettsäurerest mit etwa 8 bis 22 C-Atomen. Alkylaryl-Sulfonate sind z.B. die Na-, Ca- oder Triäthanolaminsalze der Dodecylbenzolsulfonsäure, der Dibutyl-naphthalinsulfonsäure oder eines Naphthalinsulfonsäure-Formaldehyd-Kondensationsproduktes.

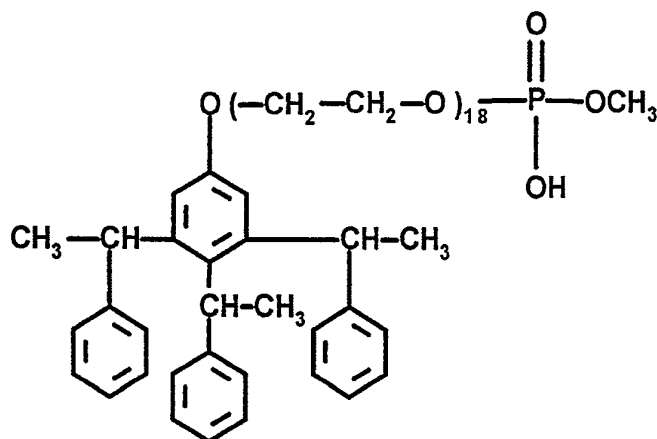
Als nichtionische Tenside stehen in erster Linie zur Wahl die Polyglykolätherderivate von aliphatischen oder cycloaliphatischen Alkoholen, gesättigten oder ungesättigten Fettsäuren und Alkylphenolen, welche 3 bis 30 Glykoläthergruppen und 8 bis 20 C-Atome im (aliphatischen) Kohlenwasserstoffrest und 6 bis 18 C-Atome im Alkylrest enthalten können. Weiterhin kommen als nichtionische Tenside in Frage die wasserlöslichen, 20 bis 250 Äthylenglykoläthergruppen und 10 bis 100 Propylenäthergruppen enthaltenden Polyäthylenoxydaddukte an Polypropylenglykol und Alkylpolypropylenglykol mit 1 bis 10 C-Atomen in der Alkylkette. Die genannten Verbindungen enthalten üblicherweise pro Propylenglykoleinheit 1 bis 5 Äthylenglykoleinheiten.

Als Beispiele nicht-ionischer Tenside seien erwähnt: Nonylphenolpolyäthoxyäthanoole, Ricinusölpolyglykoläther, Polypropylenpolyäthylenoxyd-Addukte, Tributylphenoxypolyäthoxyäthanol, Polyäthylenglykol und Octylphenoxypolyäthoxyäthanol. Überdies kommen auch Fettsäureester von Polyoxyäthylensorbitan, wie das PolyoxyäthylensorbitanTrioleat, in Betracht.

Bei den kationischen Tensiden handelt es sich vor allem um quaternäre Ammoniumsalze, welche als N-Substituenten mindestens einen Alkylrest mit 8 bis 22 C-Atomen enthalten und als weitere Substituenten niedrige, gegebenenfalls halogenierte Alkyl-, Benzyl- oder niedrige Hydroxyalkylreste aufweisen. Die Salze liegen vorab als Halogenide, Methylsulfate oder Äthylsulfate vor, z.B. das Stearyltrimethylammoniumchlorid oder das Benzyl- di(2-chloräthyl)äthylammoniumbromid.

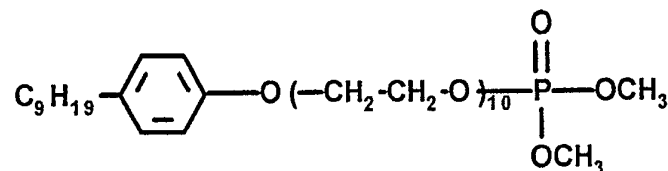
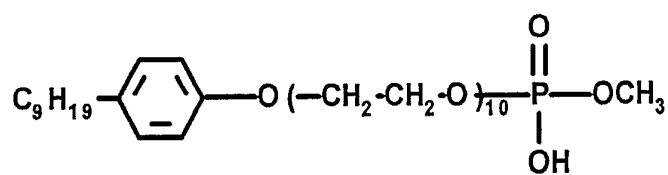
In hohem Masse bevorzugt zur Herstellung von erfindungsgemässen, spontan dispergierbaren Konzentraten sind einerseits Phosphorsäureestertenside, wie z.B.

Tristyrylphenolpolyoxyäthylen-1 8-mono/dimethyl-phosphorsäureester

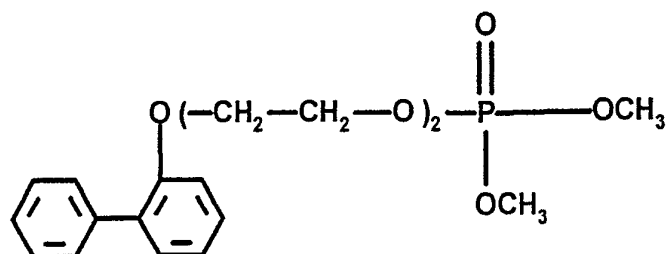


(Soprophor® FL, Rhône-Poulenc);

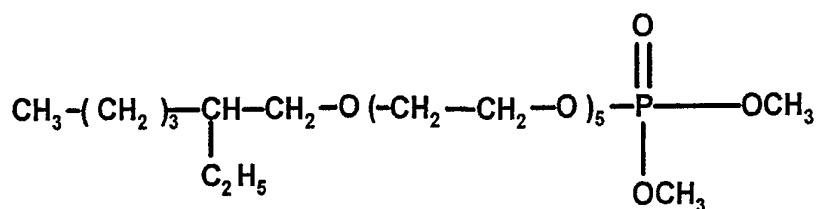
Diphasol® 3873 (CIBA-GEIGY), bzw. das identische Sermul® EA 188 (SERVO), ein Mischemulgator, bestehend aus je 50% der beiden Verbindungen mit den Formeln:

**Diphasol® 3873 (CIBA-GEIGY)**

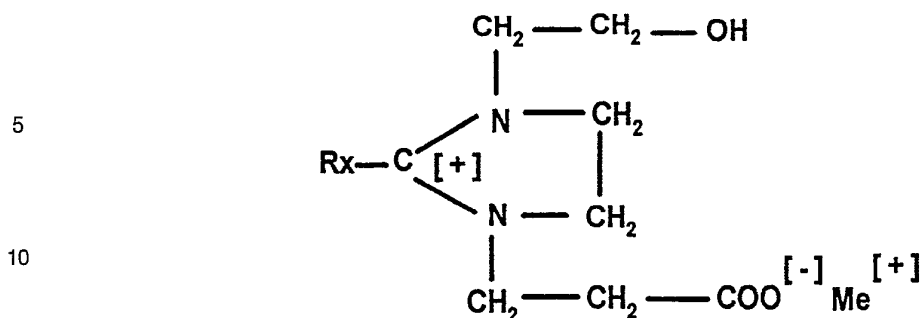
Tensid 508 (CIBA-GEIGY)

**(Tensid 508, CIBA-GEIGY);**

Tinovetin® JU (CIBA-GEIGY), ein Hydroxybiphenyl-10-Äthoxy-Phosphorsäureester
 Butyl-mono-4-Äthoxy-Phosphorsäureester (Zerostat® AT, CIBA-GEIGY), bzw.

**(Zerostat® AN, CIBA-GEIGY)**

und andererseits Betainverbindungen, d.h. amphotere, salz- und wasserfreie Imidazolderivate, welche möglichst einen isoelektrischen/isotonischen Punkt um 7 aufweisen, wie z.B.:



15 worin Me⁺ für Wasserstoff, Alkali- und Erdalkaliatome und R_x für C₁- bis C₃₂-Alkyl oder C₂- bis C₃₂-Alkenylgruppen stehen.

Verwendung finden auch sog. «multi-functional Glucose Derivatives», wie z.B. Glucate[®] SS (Methyl-Glucose-Sesquistearat) und Glucamatet[®] SSE-20 (PEG-20 Methyl-Glucose-Sesquistearat) von Amerchol, Edison, N. J.

Als Hydrotrop, bzw. als Co-Emulgator dienende, pharmaverträgliche Lösungsmittel lassen sich einsetzen, z.B.:

20 Ester eines aliphatischen Alkohols (C₃ bis C₁₈) mit einer aliphatischen Carbonsäure (C₁₀ bis C₂₂), wie etwa Isopropyllaurat, Hexyllaurat, Decyllaurat, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat und Laurylmyristat; Kohlenwasserstoffe mit einer geraden Kohlenstoffkette (C₁₂ bis C₃₂), welche mit 6 bis 16 Methylgruppen substituiert ist und 1 bis 6 Doppelbindungen aufweisen kann, wofür Terpene wie Polymethylbutane und Polymethylbutene als Beispiele dienen mögen.

Mono-Ester aus Äthylenglykol oder Propylenglykol mit einer aliphatischen Carbonsäure (C₆ bis C₂₂), wie etwa Propylenglykolmonolaurat und Propylenglykolmonomyristat.

30 Ester aus einem aliphatischen Alkohol (C₁₂ bis C₂₂) mit Milchsäure, wie z.B. Myristyl- oder vorzugsweise Lauryl-Lactat; Mono-, Di- oder Triester des Glycerins mit einer aliphatischen Carbonsäure (C₆ bis C₂₂), wie z.B. Glyceryl-Caprylat, oder Miglyol[®] 812 Neutralöl (Oleum neutrale).

Ester aus einem Poly(2-7)äthylenglykolyglyzerinäther mit mindestens einer freien Hydroxylgruppe mit einer aliphatischen Carbonsäure (C₆ bis C₂₂), wie z.B. aliphatische Alkohole (C₁₂ bis C₂₂), somit u.a. Dodecanol, Tetradecanol, Oleylalkohol, 2-Hexyldecanol und 2-Octyldecanol.

35 Ester mit mindestens einer freien Hydroxylgruppe, aus Poly-(2-10)glykol mit einer aliphatischen Carbonsäure (C₆ bis C₂₂), Monoäther aus einem Polyäthylenglykol mit einem aliphatischen Alkohol (C₁₂ bis C₁₈), wie z.B. Polyoxyäthylen (C₁₀)-octyläther.

Heterocyclische Verbindungen, wie z.B. 1-Methyl-2-Pyrrolidon.

Biotenside Ester der allgemeinen Formel:



(XX)

45 worin R¹ Citronellyl, Geranyl, Farnesyl, Phytyl oder Isophytyl und R² eine C₁- bis C₃₂-Alkyl, bzw. C₂- bis C₃₂-Alkenyl- oder Alkapolyengruppe bedeuten.

Als Hydrotrope, bzw. Co-Emulgatoren eignen sich auch Vitamin-E-Verbindungen. Als besonders geeignet erweisen sich Vitamin-E-Verbindungen, deren Hydroxylgruppe mit einer C₁- bis C₃₂-Alkyl, bzw. C₂- bis C₃₂-Alkenyl- oder Alkapolyengruppe verestert ist. Unter Vitamin-E-Verbindungen sind alle Tocol- und Tocotrienolverbindungen, wie z.B.:

50 Tocol [2-Methyl-2(4,8,12-Trimethyltridecyl)chroman-6-ol]

α-Tocopherol [5,7,8-Trimethyltocol],

welches in folgenden Konfigurationen vorliegen kann:

12,12,12-α-Tocopherol

55 2-epi-α-Tocopherol

2-ambo-α-Tocopherol

all-rac-α-Tocopherol

4-ambo-8-ambo-α-Tocopherol

β-Tocopherol [5,8-Dimethyltocol]

60 γ-Tocopherol [7,8-Dimethyltocol]

δ-Tocopherol [8-Methyltocol]

Tocotrienol [2-Methyl-2-(4,8,12-Trimethyldeca-3,7,11-trianyl)chroman-6-ol]

ρ1- oder ρ2-Tocopherol [5,7,8-Trimethyltocotrienol] und

65 ε-Tocopherol [5,8-Dimethyltocotrienol oder ε-Tocotrienol] zu verstehen.

Alle technischen Tenside wurden vor dem Eintrag in die spontan dispergierbaren Konzentrate mittels Filtration, bzw. Chromatographie über neutralem Aluminiumoxyd mit einem inerten Lösungsmittel wie z.B. Tetrahydrofuran, Äthylalkohol oder Methylchlorid gereinigt.

Als Zusätze in die erfindungsgemässen, spontan dispergierbaren Konzentrate eignen sich auch ausgewählte Penetrationsverbesserer («Flux enhancers») und Radikalfänger.

Die zur pharmazeutischen Anwendung erforderliche Tagesdosis beträgt 0,001 bis 25 mg/kg Körpergewicht, wenn möglich verteilt auf 2 bis 3 Einzeldosen. Hiefür lassen sich die spontan dispergierbaren Konzentrate mit den Carotinen der Verbindungen (I) bis (XIX) in die gängigen pharmazeutischen Zubereitungen und Darreichungsformen wie Dragées, Tabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Pellets, Lösungen, Ampullen, Emulsionen, Crèmes oder Zäpfchen zusammen mit den üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungs- und Stabilisierungsmitteln einarbeiten.

Die Gegenstand der Erfindung bildenden spontan dispergierbaren Konzentrate, können dem Menschen oral, durch Injektion (intravenös, subkutan oder intramuskulär) oder in anderer Weise verabreicht werden. Wenn sie als feste Darreichungsformen für die orale Verwendung aufbereitet werden, kann dies in Form von Tabletten, Granulaten, Pellets, Pulvern oder Kapseln, usw. geschehen. Die Aufbereitungen können Zusatzstoffe enthalten, z.B. einen Arzneimittelträger wie eine Saccharid- oder Cellulose-Grundlage, ein Bindemittel wie Stärkepaste oder Methylcellulose, ein Füllmittel oder ein Desintegriermittel, usw. – wobei Zusatzstoffe eingesetzt werden, wie sie üblicherweise bei der Herstellung medizinischer oder paramedizinischer Formulierungen verwendet werden. Wenn die erfindungsgetreuen Wirkstoffe oder Wirkstoffmischungen als flüssige Darreichungsformen zu oraler Verabreichung gelangen, so können sie irgend eine aus wässrigen Zubereitungen für innere Verwendung, aus Suspensionen, Emulsionen und Sirups usw. ausgewählte Form haben, und sie können ausserdem in der Form Vacuum-getrockneter Präparate vorliegen, welche vor ihrer Verwendung in Lösung oder Emulsion gebracht werden.

Wenn die erfindungsgemässen Konzentrate in der Form wässriger Lösungen, Suspensionen oder ölig-er, bzw. wässriger Emulsionen, vorzugsweise als Mikroemulsionen aufbereitet sind, können sie auch injiziert werden. Die Injektionslösungen werden jedoch üblicherweise erst kurz vor der Anwendung hergestellt, indem man die Konzentrate in wässrigen, flüssigen Medien wie sterilem Wasser, Glucoselösung oder physiologischer Kochsalzlösung auflöst oder suspendiert.

Falls erforderlich, können zu einem Injektionspräparat üblicherweise verwendete Lösungsmittel, Stabilisierungsmittel, Konservierungsmittel und Zusätze für die Herstellung isotonischer Lösungen hinzugegeben werden. Die auf diese Weise erhaltenen Injektions-Präparate werden intravenös, intramuskulär, subkutan oder in einer anderen geeigneten Weise verabreicht.

Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls pharmazeutische Präparate, welche spontan dispergierbare Konzentrate mit den ausgewählten Carotinen der Formeln (I) bis (XIX) zur Bekämpfung des Wachstums von Tumorzellen enthalten. Bei den der Erfindung entsprechenden pharmazeutischen Präparaten handelt es sich um solche zur enteralen (wie oralen oder rektalen), sowie zur parenteralen oder topischen Verabreichung an Warmblüter, welche das spontan dispergierbare Konzentrat allein oder zusammen mit einem pharmazeutisch anwendbaren Trägermaterial enthalten.

Die Dosierung der erfindungsgemässen Konzentrate hängt von der Warmblüterspezies, dem Alter und dem individuellen Zustand, sowie von der Verabreichungsart ab. So werden z.B. zur Erzielung eines Abtötungseffektes von Tumorzellen an Warmblütern mit geringem Körpergewicht, wie z.B. Mäusen, Ratten und Hamstern, bei subkutaner Verabreichung Dosen im Bereich von ca. 0,1 bis 50 mg/kg Körpergewicht, und bei intraperitonealer Verabreichung Dosen im Bereich von 0,05 bis 5 mg/kg Körpergewicht angewandt.

Die oralen und rektalen Formen der neuen pharmazeutischen Präparate enthalten zwischen 1–95%, vorzugsweise zwischen 10–95%, insbesondere zwischen 20–95% des erfindungsgemässen, spontan dispergierbaren Konzentrates. Sie können z.B. in Dosis-Einheitsform vorliegen, also als Dragées, Micropellets, Tabletten, Suppositorien oder Ampullen und vor allem als Kapseln.

Geeignete pharmazeutisch anwendbare Trägerstoffe für die oralen Formen sind hauptsächlich Füllstoffe, wie Zucker (z.B. Lactose, Saccharose, Mannit oder Sorbit), Cellulosepräparate und/oder Calciumphosphate (z.B. Tricalcium- oder Calciumhydrogenphosphat), ferner Bindemittel wie Stärkekleister unter Verwendung von u.a. Mais-, Weizen-, Reis- oder Kartoffelstärke, Gelatine, Tragant, Methylcellulose, Hydroxyl-Methylcellulose, Hydroxypropyl-Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon und/oder Sprengmittel (wenn erwünscht), wie die obgenannten Stärken, ferner Carboxymethylstärke, quervernetztes Polyvinylpyrrolidon, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie z.B. Natriumalginat. Als Fließregulierungsmittel sind z.B. die Polyäthylenglykole Nr. 200 bis 600 und höher geeignet.

Die beim Menschen als Darreichungsform bevorzugten Gelatinekapseln werden mit geeigneten Überzügen versehen, wobei man u.a. konzentrierte Zuckerlösungen – welche gegebenenfalls arabischen Gummi, Talk, Polyvinylpyrrolidon, Polyäthylenglykol und/oder Titandioxid enthalten – Lacklösungen (wässrige oder solche, die unter Verwendung organischer Lösungsmittel aufbereitet worden sind), oder magensaftresistente Überzüge aus Lösungen von geeigneten Cellulosepräparaten, wie mikrokristalliner Cellulose (Avicel®), Acetylcellulosephthalat, Hydroxymethylcellulosephthalat (Metolose®), Hydroxypropylmethylcellulose-Acetatsuccinat (AQOAT®) oder einem Copolymerisat wie Eudragit® L30D verwendet.

Als erfindungsgemäss besonders geeignete, oral anwendbare pharmazeutische Darreichungsform eignen sich Steckkapseln aus Gelatine und einem Weichmacher, wie Glycerin oder Sorbitol. Die Weich- bzw. Hartgelatine-Kapseln, sowie solche aus AQOAT® (Hydroxypropyl-Methylcellulose-Acetatsuccinat) können das der Erfindung entsprechende, spontan dispergierbare Konzentrat im Gemisch mit Füllstoffen, wie Laktose, Bindemitteln wie Stärke und/oder Gleitmitteln wie Talk oder Magnesiumstearat und gegebenenfalls mit Stabilisatoren und Antioxydantien wie z.B. α -, β - oder γ -Tocopherol enthalten. Der Einsatz von geeigneten Flüssigkeiten wie flüssigen Polyäthylenglykolen No. 200 bis 600 als Verdünnungsmittel kann sich empfehlen, wobei sich ebenfalls Stabilisatoren und Antioxydantien zufügen lassen.

Zur parenteralen Verabreichung werden die erfindungsgemässen Konzentrate mit destilliertem Wasser versetzt. Der entstehenden wässrigen Injektions-Mikroemulsion können viskositätserhöhende Stoffe, wie z.B. Na-Carboxymethylcellulose, Sorbit, Mannit und/oder Dextran, und gegebenenfalls auch Stabilisatoren und Antioxydantien zugefügt werden.

Die pharmazeutischen Präparate für die parenterale Anwendung enthalten vorzugsweise zwischen 0,1 bis 60%, und hauptsächlich zwischen 1 bis 40% des erfindungskonformen, spontan dispergierbaren Konzentrates.

Als topisch anwendbare Präparate, welche sich vornehmlich zur Prophylaxe und Therapie von Hautkrebsarten eignen, kommen z.B. Cremen, Salben, Pasten, Pomaden, Schäume, Tinkturen und Lösungen in Betracht, welche zwischen 0,01 bis 70% des erfindungsgemässen Konzentrates enthalten. Für Cremen und Öl-in-Wasser-Emulsionen, welche mehr als 50% Wasser aufweisen, verwendet man als ölige Grundlage in erster Linie Fettalkohole, z.B. Lauryl-, Cetyl- oder Stearylalkohol, flüssige bis feste Wachse, z.B. Isopropylmyristat, Woll- oder Bienenwachs und/oder Kohlenwasserstoffe wie z.B. Vaseline (Petrolatum) oder Paraffinoel. Zur Emulgierung dieser öligen Grundlagen eignen sich in erster Linie oberflächenaktive, pharmaverträgliche Substanzen mit vorwiegend hydrophilen Eigenschaften, wie z.B. nicht-ionogene Emulgatoren, vorab Fettsäureester von Polyalkoholen oder Äthylenoxydaddukten (etwa Polyglycerinfettsäureester oder Polyäthylensorbitan-Fettsäureester) mit einem HLB-Wert von unter 8. Zusätze zur Wasserphase sind u.a. Mittel, welche die Austrocknung der Cremen vermindern, z.B. Polyalkohole wie Glycerin, Sorbit, Propylenglykol und/oder Polyäthylenglykole No. 200 bis 600, ferner Konservierungsmittel, Riechstoffe, etc.

Salben sind Wasser-in-Öl Emulsionen, die bis zu 70%, vorzugsweise jedoch zwischen 20 und 50% Wasser oder wässrige Phasen enthalten. Als Fettphase kommen in erster Linie Kohlenwasserstoffe, z.B. Vaseline, Paraffinoel und/oder Hartparaffine in Frage, welche zur Verbesserung des Wasserbindungsvermögens geeignete Hydroxydverbindungen, wie z.B. Fettalkohole oder Ester, davon etwa Cetylalkohol oder Wollwachsalkohole, enthalten.

Fallweise werden noch Emulgatoren mit einem HLB-Wert von 8 bis 16, wie z.B. Sorbitan-Fettsäureester (etwa Sorbitanisostearol) zugesetzt. Zusätze zur Wasserphase sind u.a. Feuchthaltungsmittel, wie Polyalkohole (Glycerin, Propylenglykol, Sorbit und/oder Polyäthylenglykole No. 200, 400, 600); ferner Konservierungsmittel, Riechstoffe, etc.

Fettsalben sind wasserfrei und enthalten als Grundlage vornehmlich Kohlenwasserstoffe, z.B. Paraffin, Vaseline und/oder flüssige Paraffine; über dies natürliche oder partial synthetische Fette wie z.B. Kokosfettsäuretriglycerid, ferner: Fettsäurepartialester des Glycerins, wie z.B. die im Zusammenhang mit den Salben erwähnten, die Wasser-Aufnahmefähigkeit steigernden Fettalkohole, Emulgatoren und/oder Zusätze.

Pasten sind Cremen und Salben mit sekretabsorbierenden Puderbestandteilen, wie beispielsweise Metalloxide (etwa Titanoxid oder Zinkoxid), ferner Talk und/oder Aluminiumsilikate, welche die Aufgabe haben, vorhandene Feuchtigkeit oder Sekrete zu binden.

Schäume werden aus Druckbehältern verabreicht und sind in Aerosolform vorliegende Öl-in-Wasser Emulsionen der erfindungsgemässen, spontan dispergierbaren Konzentrate, wobei halogenierte Kohlenwasserstoffe (wie z.B. Chlorfluorniederalkane: etwa Dichlordifluormethan und Dichlortetrafluoräthan) als Treibmittel verwendet werden. Dazu kommen gegebenenfalls die üblichen Zusätze wie Konservierungsmittel, usw.

ZUSAMMENSETZUNGSBEISPIELE von erfindungsgemässen, spontan dispergierbaren KONZENTRATEN

a) 0,5 bis 10 Gew.-% eines oder mehrerer Carotine der Formeln (I) bis (XIX)

0 bis 10 Gew.-% einzelner oder mehrerer pharmazeutischer Wirkstoffe,

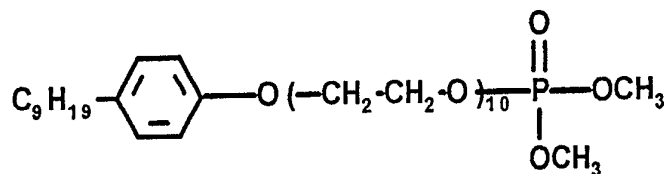
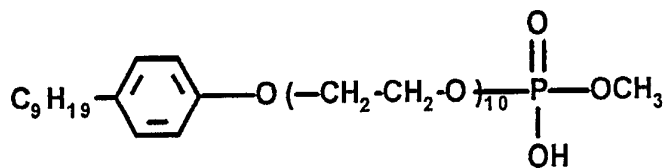
1 bis 40 Gew.-% eines als Hydrotrop, bzw. Co-Emulgator dienenden, pharmazeutischen Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches

0 bis 45 Gew.-% eines Phosphorsäureester-Tensides, wie z.B. Diphazol® 3873 (CIBA-GEIGY), Tensid 508 (CIBA-GEIGY), Zerostat® AN oder AT (CIBA-GEIGY), Tinovetin® JU (CIBA-GEIGY), Soprophor® FL (Rhône-Poulenc)

5 bis 90 Gew.-% Invadin JFC 800% (CIBA-GEIGY).

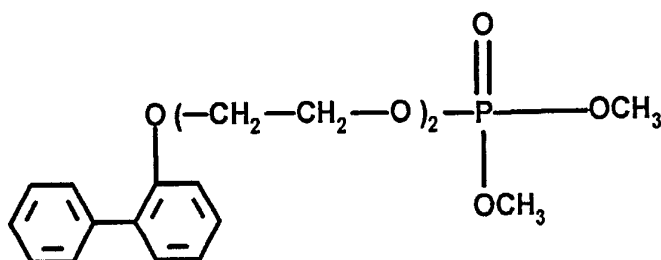
Invadin® JFC 800% (CIBA-GEIGY) ist ein pharmaverträglicher Wert. Octylphenylpolyoxyäthylenäther mit 9 bis 10 Oxyäthylengruppen.

Diphasol® 3873 (CIBA-GEIGY), bzw. das identische Sermul® EA 188 (SERVO) ist ein Mischemulgator, bestehend aus je 50% der beiden Verbindungen mit den Formeln:



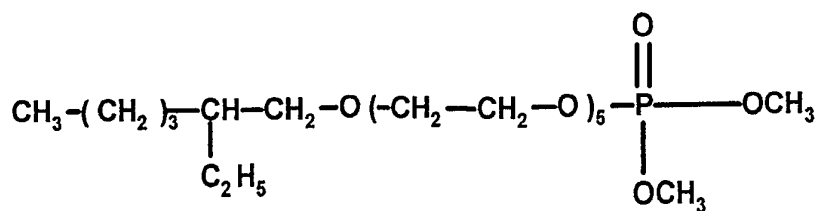
DIPHASOL® 3873 (CIBA-GEIGY)

Tensid 508 (CIBA-GEIGY) ist ein Emulgator der Formel:



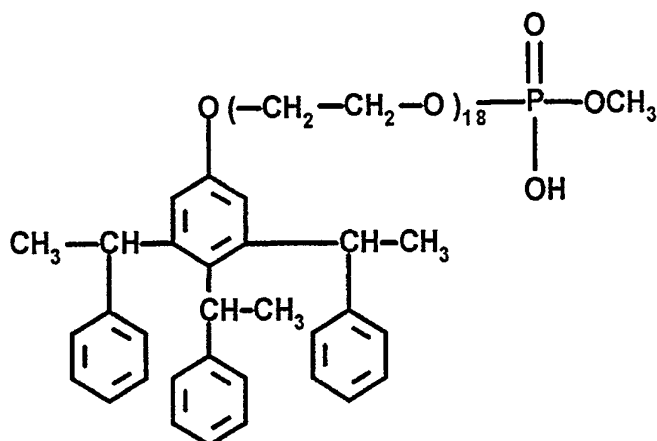
(Tensid 508, CIBA-GEIGY);

Tinovetin® JU (CIBA-GEIGY), ist ein Hydroxybiphenyl-10-Äthoxy-Phosphorsäureester;
 Zerostat® AT (CIBA-GEIGY) ist ein Butyl-mono-4-Äthoxy-Phosphorsäureester;
 Zerostat® AN (CIBA-GEIGY) ist ein Emulgator der Formel:



(Zerostat® AN, CIBA-GEIGY)

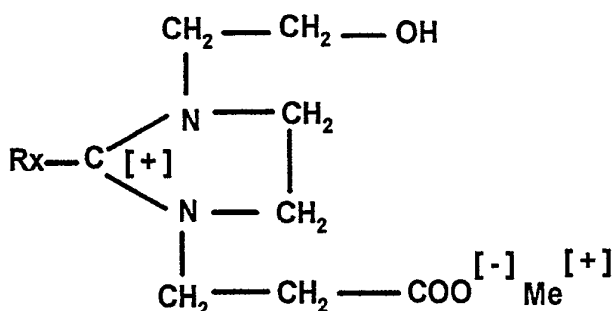
Soprophor® FL (Rhône-Poulenc) ist ein Tristyrylphenol-polyoxyäthylen 18-phosphorsäureester der Formel:

**SOPROHPOR FL (Rhône-Poulenc)**

b) 0,5 bis 10 Gew.-% eines oder verschiedener Carotine der Formeln (I) bis (XIX)

1 bis 40 Gew.-% eines als Hydrotrop, bzw. Co-Emulgator dienenden, pharmazeutisch verträglichen Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches

0 bis 90 Gew.-% einer Betainverbindung, d.h. eines amphoteren, salz- und wasserfreien Imidazolderivates der Formel



worin Me^[+] für Wasserstoff, Alkali- und Erdalkaliatome und R_x für C₁- bis C₃₂-Alkyl oder C₂- bis C₃₂-Alkenylgruppen stehen, wobei als Beispiel das Amphonyl[®] CAA (Oranienburger Chemikalien A.G.), ein Imidazolderivat auf Basis von Cocosfettsäure genannt sei.

c) 0,5 bis 2 Gew.-% eines oder mehrerer Carotine der Formeln (I) bis (XIX)

0 bis 20 Gew.-% eines biotensiden Esters der Formel (XX) und/oder einer Vitamin-E-Verbindung, deren Hydroxylgruppe mit einer C₁- bis C₃₂-Alkyl- oder einer C₂- bis C₃₂-Alkenyl-, bzw. Alkapolyengruppe verestert ist

0 bis 45 Gew.-% eines Phosphorsäureester-Tensides, wie insbesondere Diphasol[®] 3873 oder Soprophor[®] FL oder einer Betainverbindung wie Amphonyl[®] CAA

5 bis 90 Gew.-% Invadin[®] JFC 800%

d) 0,5 bis 2 Gew.-% eines Carotins der Formeln (XVI), (XVII) oder (XIX)

0 bis 10 Gew.-% Cholecalciferyl-10-Undecenoat, Ergocalciferyl-10-undecenoat, Ergosteryl-10-undecenoat oder DL- α -Tocopheryl-10-undecenoat

5 bis 20 Gew.-% Isopropylmyristat, Citronellyl-10-Undecenoat, Phytol-10-undecenoat oder Farnesylpalmitat

0 bis 45 Gew.-% Diphasol[®] 3873 oder Soprophor[®] FL oder Amphonyl[®] CAA

5 bis 90 Gew.-% Invadin[®] JFC 800%

e) 2 Gew.-% β -Carotin oder Lycopin

3 Gew.-% β -Oestradiol, β -Oestradiol-3,17-di-all trans-retinat, β -Oestradiol-3-benzoat-17-retinat oder DL- α -Tocopheryl-all trans-retinat 5 Gew.-% einer Vitamin-E-Verbindung, bzw. ihres Esters

5 20 Gew.-% C 11:1-Citronellylester oder Fumarsäure-di-Phytylester

35 Gew.-% Invadin JFC 800%

35 Gew.-% Soprophor FL

f) 10 Gew.-% β -Carotin oder Lycopin

10

10 Gew.-% einer Vitamin-E-Verbindung, bzw. eines ihrer Ester

10 Gew.-% C 12:0-Phytylester

35 Gew.-% Invadin JFC 800%

35 Gew.-% Soprophor FL

15

BEISPIEL für die pharmazeutische Herstellung eines Systempräparates mit erfindungsgemässen Konzentrationen in der Form von «multiple units».

a) Granulierung

20

Metolose® 90 SH-4000 (Shin-Etsu Chemical)	90.0 g
Avicel® PH-101	80.3 g
Erfindungsgemässes KONZENTRAT	139.4 g
Aerosil® 200	80.3 g
Σ	390.0 g

25

30

Granulieren/formen im Schnellmixer oder im Rotationsbett unter Zusatz von 110 g Ethanol, brechen, sieben 18 bis 42 mesh, trocknen 24 h bei 40°C.

b) MSR- und RETARD-Ausrüstung

35

im Rotationsbett mit AQOAT® AS-HG (Shin-Etsu Chemical) und Talk

c) Zusammensetzung fertiges Granulat/bzw. Micropellets

40

Kernmaterial	44%
Erfindungsgemässes KONZENTRAT	25%
MSR-Beschichtung	31%
Σ	100%

45

N.B.: MSR = Magensaft-Resistenz. Die Pellets/Granulate gemäss a) können auch ohne Befilmung unmittelbar in Kapseln abgefüllt werden, welche aus AQOAT® (HPMC-AS-M oder HPMC-AS-N) hergestellt sind, mit Aceton/Ethanol 1:1 verschlossen werden und so die Funktionen der MSR und der verzögerten Abgabe (Retard) angemessen steuern.

50

55

60

65

Biologische Prüfungen

VITALITÄTSTEST

mit humanen Tumorzell-Linien

5

A

HL 60 promyelytische LEUKÄMIE

Proliferationstest (Tritium) 1 $\mu\text{Ci/well}$ H⁺2 $\times$ 10⁴ Zellen pro well

Inkubation: 48 h

10

W.S./HYDROTROP PRÄPARAT	KONZENTRATION 10 ppm Konz.	KONZENTRATION 100 ppm Konz.
A 5/5%	14.7%	1.2%
B 5/10%	12.1%	0.87%
C 10/10%	5.5%	1.9%
D 5/5%	5.7%	1.18%

15

20

Proben durchgeführt von Dottoressa Anna GUARINI, Clinica medica, Università degli Studi di Torino, 24.-27.1.1994. Kontrollen: 155 421 cpm.

VITALITÄTSTEST

mit humanen Tumorzell-Linien

25

B

K 562 Chron. LEUKÄMIE (Crisi blastica)

Proliferationstest (Tritium): 1 $\mu\text{Ci/well}$ H⁺2 $\times$ 10⁴ Zellen pro well

Inkubation: 48 h

30

W.S./HYDROTROP PRÄPARAT	KONZENTRATION 10 ppm Konz.	KONZENTRATION 100 ppm Konz.
A 5/5%	24,2%	0,63%
B 5/10%	23,7%	0,54%
C 10/10%	17,0%	0,54%
D 5/5%	15,09%	1,82%

35

40

Proben durchgeführt von Dottoressa Anna GUARINI, Clinica medica, Università degli Studi di Torino, 24. – 27.1.1994. Kontrollen: 501 937 cpm.

VITALITÄTSTEST

mit humanen Tumorzell-Linien

45

C

ADK humanes pulmonares Carcinom

Proliferationstest (Tritium) 1 $\mu\text{Ci/well}$ H⁺2 $\times$ 10⁴ Zellen pro well

Inkubation: 48 h

50

W.S./HYDROTROP PRÄPARAT	KONZENTRATION 10 ppm Konz.	KONZENTRATION 100 ppm Konz.
A 5/5%	36,6%	5,2%
B 5/10%	24,1%	4,0%
C 10/10%	13,8%	4,3%
D 5/5%	11,7%	6,7%

55

60

Proben durchgeführt von Dottoressa Anna GUARINI, Clinica medica, Università degli Studi di Torino, 14.-17.2.1994. Kontrollen: 57 816 cpm.

65

Zusammensetzung der Konzentrate:

5	Präparat A	5 Gew.-% β -Carotin
		5 Gew.-% DL- α -Tocopherol
10	Präparat B	5 Gew.-% β -Carotin
		10 Gew.-% DL- α -Tocopherol
15	Präparat C	10 Gew.-% β -Carotin
		10 Gew.-% DL- α -Tocopherol
20	Präparat D	5 Gew.-% C 11:1-8'-Apo- β -Carotin-8'-ester
		5 Gew.-% DL- α -Tocopherol

Als Hydrotrop für die innere Phase wurde eingesetzt:
 Präparat A: C 11:1-CITRONELLYLESTER, 20 Gew.-%
 Präparat B: Fumarsäure-di-Phytylester, 15 Gew.-%
 Präparat C: C 12:0-Phytylester, 10 Gew.-%
 Präparat D: C 12:0-Phytylester, 20 Gew.-%
 Tenside: Invadin JFC 800%/Soprophor FL 1:1

Zelltoxizität der MARIGENOL®-KONZENTRATE, geprüft an Py6-Zellen
 (Virus infizierte 3T3 Maus-Fibroblasten)

SUBSTANZ	PRÄPARATE IM TEST	EXPOSITION 48 h	EXPOSITION 120 h
		In Verdünnung wirksam bis zu 1:	In Verdünnung wirksam bis zu 1:
2% TAXOL	MIKROEMULSION 1:1000 AKTIVSUBST.	160 000 8 Mio.	320 000 16 Mio.
2% TAXOL	ME 1:500 AKTIVSUBST.	20 000 1 Mio.	320 000 16 Mio.
2% RETINSÄURE (Chlorid)	ME 1:1000 AKTIVSUBST.	40 000 2 Mio.	80 000 4 Mio.
5% ZEAXANTHIN-di- Undecenoat	ME 1:1000 AKTIVSUBST.	40 000 800 000	160 000 3,2 Mio.
5% PHYSALIEN	20 000 400 000	20 000 400 000	160 000 3,2 Mio.
5% C 11:1 – AZA-FRINYL ESTER	40 000 800 000	40 000 800 000	160 000 3,2 Mio.

SUBSTANZ	PRÄPARATE IM TEST	EXPOSITION 48 h	EXPOSITION 120 h
		In Verdünnung wirksam bis zu 1:	In Verdünnung wirksam bis zu 1:
5% 8'-APO-CAROTINOL (C ₃₀ -ALKOHOL)	ME 1:500 AKTIVSUBST.	160 000 3,2 Mio.	1,28 Mio. 25,6 Mio.
5% 8'-APO-CAROTIN- METHYL ESTER	1:1000 AKTIVSUBST.	80 000 1,6 Mio.	320 000 6,4 Mio.
5% C 11:1-8'-APO-CARORIN ESTER	ME 1:1000 AKTIVSUBST.	40 000 800 000	320 000 6,4 Mio.
5% VITAMIN D ₃ -UNDECENOAT	ME 1:500 AKTIVSUBST.	80 000 1,6 Mio.	320 000 6,4 Mio.

Verdünnungen: Erste Zeile auf Konzentrat berechnet
 Zweite Zeile auf Aktivsubstanz-Gehalt berechnet

N.B.: TAXOL-Reinsubstanz (isoliert aus Himalayan Yew) beigestellt von DABUR INDIA Ltd., Harsha Bhawan, Block «E», Connaught Place, New Delhi. 31. Mai 1994.

Versuchswiederholung mit den gleichen MARIGENOL®-Konzentraten wie unter 2), aber mit verschiedenen Expositionszeiten. Py6-Zellen.

5	SUBSTANZ	PRÄPARATE IM TEST	EXPOSITION 24 h In Verdünnung wirksam bis zu 1:	EXPOSITION 72 h In Verdünnung wirksam bis zu 1:
	2% TAXOL	MIKROEMULSION 1:1000 AKTIVSUBST.	40 000 2 Mio.	160 000 8 Mio.
10	2% TAXOL	ME 1:500 AKTIVSUBST.	80 000 4 Mio.	1 280 000 64 Mio.
	2% RETINSÄURE (Chlorid)	ME 1:1000 AKTIVSUBST.	40 000 2 Mio.	640 000 32 Mio.
	5% ZEAXANTHIN-di-Undecenoat	ME 1:1000 AKTIVSUBST.	20 000 400 000	320 000 6,4 Mio.
15	MAT 5 5% PHYSALIEN	ME 1:500 AKTIVSUBST.	10 000 200 000	80 000 1,6 Mio.
	5% C 11:1 – AZA-FRINYL ESTER	ME 1:500 AKTIVSUBST.	20 000 400 000	640 000 12,8 Mio.

20	SUBSTANZ	PRÄPARATE IM TEST	EXPOSITION 24 h In Verdünnung wirksam bis zu 1:	EXPOSITION 72 h In Verdünnung wirksam bis zu 1:
	5% 8'-APO-CAROTINOL (C ₃₀ -ALKOHOL)	ME 1:500 AKTIVSUBST.	20 000 400 000	320 000 6,4 Mio.
25	5% 8'-APO-CAROTIN-METHYL ESTER	ME 1:1000 AKTIVSUBST.	20 000 400 000	80 000 1,6 Mio.
	5% C 11:1-8'-APO-CAROTIN ESTER	ME 1:1000 AKTIVSUBST.	20 000 400 000	80 000 1,6 Mio.
30	5% VITAMIN D2-RETINAT	ME 1:500 AKTIVSUBST.	20 000 400 000	160 000 3,2 Mio.
	5% VITAMIN D3-RETINAT	ME 1:500 AKTIVSUBST.	10 000 200 000	640 000 12,8 Mio.
	5% VITAMIN D ₃ -UNDECENOAT	ME 1:500 AKTIVSUBST.	40 000 800 000	160 000 3,2 Mio.

35 Verdünnungen: Erste Zeile auf Konzentrat berechnet
Zweite Zeile auf Aktivsubstanz-Gehalt berechnet

N.B.: TAXOL-Reinsubstanz (isoliert aus Himalayan Yew) beige stellt von DABUR INDIA Ltd., Harsha Bhawan, Block «E», Connaught Place, New Delhi. 22. Juni 1994

40 Wirkung auf humane Tumorzell-Linien (in vitro)
VITALITÄTSTEST
mit humanen Tumorzell-Linien
A
45 HL 60 promyeloische LEUKÄMIE
Proliferationstest (Tritium $1\mu\text{Ci/well H}^+$)
 2×10^4 Zellen pro well
cpm = 82 667

50	PRÄPARAT (2%-MARIGENOL®-KONZENTRAT)	10 ⁻⁴ 2 ppm W.S.	10 ⁻³ 20 ppm W.S.
	C-30-ALKOHOL (APOCAROTIN)	2,3	0,99
	C 30-SÄURE (APOCAROTIN)	1,7	0,75
55	C 11:1-8'-APOCAROTINYL-ESTER	1,7	1,5
	ZEAXANTHIN-di-10-UNDECENOAT	3,5	1,2
	β-CAROTIN	3,2	1,1

60 AUSWEIS: %-Vitalität nach 48 Stunden mit 2%- MARIGENOL®-KONZENTRATEN, als wässrige Ul-
tramikroemulsion dem Medium einmalig beigegeben. Bei der Beurteilung beachte man die verhältnis-
mässig kurze Expositionszeit von 48 h. Kontrollen: 82 667 cpm.

65 Tests durchgeführt am 7.–10.6.1994 von Dottoressa Anna Guarini, Università degli Studi di Torino,
Clinica medica.

VITALITÄTSTEST

mit humanen Tumorzell-Linien

B

K 562 Chronische LEUKÄMIE

5 (Leucemia mieloide cronica, crisi blastica)

Proliferationstest (Tritium: 1 μ Ci/well H⁺)2 $\times$ 10⁴ Zellen pro Well

cpm = 138 833

10	PRÄPARAT (2%-MARIGENOL®-KONZENTRAT)	10 ⁻⁴ 2 ppm W.S.	10 ⁻³ 20 cpm W.S.
	C-30-ALKOHOL (APOCAROTIN)	37,1	0,7
	C 30-SÄURE (APOCAROTIN)	18,6	0,5
15	C 11:1-8'-APOCAROTINYL-ESTER	17,4	0,4
	ZEAXANTHIN-di-UNDECENOAT	38,6	1,0
	β -CAROTIN	18,5	0,6

20 AUSWEIS: %-Vitalität nach 48 Stunden mit 2-% MARIGENOL®-KONZENTRATEN, als wässrige Ultramikroemulsion dem Medium einmalig beigegeben. Bei der Beurteilung beachte man die verhältnismässig kurze Expositionszeit von 48 h. Kontrollen: 138 833 cpm.

25 Tests durchgeführt am 7.-10.6.1994 von Dottressa Anna Guarini, Università degli Studi di Torino, Clinica medica.

ZELLTOXIZITÄT in-vitro
auf Py6-Mausfibroblasten

30	PRÄPARAT	KONZENTRAT wirksam bis 1:	WIRKSUBSTANZ wirksam bis 1:
	2% Lycopin	256 000	12,8 Mio.
	2% β -CAROTIN	64 000	3,2 Mio.
35	1% 8'-APOCAROTINOLEAT	160 000	16 Mio.
	2% 8'-APOCAROTIN-UNDECENOAT	640 000	32 Mio.
	1% 8'-APOCAROTINLAURAT	512 000	51,2 Mio.
40	1% 8'-APOCAROTIN-STEARAT	128 000	12,8 Mio.
	1% AZAFRINYL-10-UNDECENOAT	256 000	25,6 Mio.
	1% ISOZEAXANTHIN-DI-10-UNDECENOAT	256 000	25,6 Mio.

45 EXPOSITION: 72 h.

50

55

60

65

WIRKUNG AUF HUMANE TUMORZELL-LINIEN (IN VITRO)

VITALITÄTSTEST

mit humanen Tumorzell-Linien

C

5

ADP-K

(Pulmonares Adenocarcinom)

Proliferationstest (Tritium: 1 μ Ci/well H⁺)2 $\times$ 10⁴ Zellen pro Well

cpm = 164 334

10

PRÄPARAT	Verdünnung 10 ⁻⁵		Verdünnung 10 ⁻⁴		Verdünnung 10 ⁻³	
	cpm	%	cpm	%	cpm	%
No. 200	157 531	95.8	82 154	49.9	15 791	9.6
No. 201	167 631	102.0	109 416	66.5	25 217	15.3
No. 202	166 361	101.0	56 338	34.2	16 116	9.8
No. 203	147 518	89.7	77 247	47.0	39 696	24.1

20

D

HL 60 promyeloische LEUKÄMIE

Proliferationstest (Tritium: 1 μ Ci/well H⁺)2 $\times$ 10⁴ Zellen pro well

cpm = 188 914

25

PRÄPARAT	Verdünnung 10 ⁻⁵		Verdünnung 10 ⁻⁴		Verdünnung 10 ⁻³	
	cpm	%	cpm	%	cpm	%
No. 200	183 783	98.8	5 174	2.7	913	0.48
No. 201	177 834	94.1	101 640	53.8	8 759	4.6
No. 202	169 290	89.6	57 746	30.5	15 894	8.4
No. 203	174 054	92.1	123 259	65.2	70 660	37.4

35

E

K 562 Chronische LEUKÄMIE

(Leucemia mieloide cronica, crisi blastica)

Proliferationstest (Tritium: 1 μ Ci/well H⁺)2 $\times$ 10⁴ Zellen pro Well

cpm = 15 338

40

PRÄPARAT	Verdünnung 10 ⁻⁵		Verdünnung 10 ⁻⁴		Verdünnung 10 ⁻³	
	cpm	%	cpm	%	cpm	%
No. 200	12 546	81.7	4 251	27.7	1 148	7.4
No. 201	13 153	85.7	8 741	56.9	3 837	25.0
No. 202	13 112	85.4	5 975	38.9	5 125	33.4
No. 203	14 772	96.3	13 388	87.2	8 876	57.8

45

50

60

65

AUSWEIS: %-Vitalität nach 48 Stunden mit 1-%, bzw. 2-% MARIGENOL®-KONZENTRATEN, als wässrige Ultramikroemulsion dem Medium einmalig beigegeben. Bei der Beurteilung beachte man die verhältnismässig kurze Expositionszeit von 48 h. Kontrollen: 138 833 cpm.

Tests für die Konzentrate C-E durchgeführt am 14.-17. November 1994 von Dottoressa Anna Guarni, Università degli Studi di Torino, Clinica medica.

Bezeichnung der Proben:

No. 200:	2% LYCOPIN-Konzentrat
No. 201:	2% β -CAROTIN-Konzentrat
No. 202:	1% C 18:0-C ₃₀ APOCAROTINYLESTER-Konzentrat
No. 203:	1% C 11:1-C ₃₀ APOCAROTINYLESTER-Konzentrat

Gleiche Zusammensetzung der Konzentrate wie bei Py6 Test, Seite 43.

UNTERSUCHUNG DES BLUTBILDES

Auswirkung der MARI GENOL®-KONZENTRATE auf normale humane Lymphomonocyten

Zellen: normale humane phagozytische weisse Blutzellen (Macrophagen); 2×10^5 Zellen pro well

Stimulation der Kontrollen: 1% PHA (Phytohemagglutinin)

PRÄPARAT	VERDÜNNUNG	TEST 1	TEST 2	TEST 3
KONTROLLEN PHA 1%	(stimuliert)	cpm 2682 80 981	cpm 3386 61 966	cpm 3386 61 966
KONZENTRATE als wässrige MIKROEMULSIONEN	10 ⁻¹ 10 ⁻² 10 ⁻³ 10 ⁻⁴ 10 ⁻⁵ 10 ⁻⁶	1076 1396 1431 1386 1656 2536	3826 3726 2141 3221 2888 2105	3936 3845 2939 2752 3093 3046

Test 1: 2%-Konzentrat enthaltend C 12:0-Cholesteryl Ester

Test 2: 2%-Konzentrate enthaltend C 16:0-Ergosteryl Ester

Test 3: 2%-Konzentrate enthaltend C 5:0-Cholecalciferyl Ester (Vitamin D₃-iso-Valerat)

Tests durchgeführt von Dottoressa Anna GUARINI, Università di Torino, Clinica medica, I-10 126 TORINO, 21. bis 24. März 1994.

TOXIZITÄT von MARIGENOL®-KONZENTRATEN an der BALB/c-Maus
%-Verteilung der Blutbestandteile

	Präparat	L	M	N	E	B
5	G 17					
	10 ⁻⁷	70 ± 6	11 ± 3	13 ± 4	6 ± 4	0
	10 ⁻⁵	77 ± 6	6 ± 3	11 ± 4	5 ± 4	1 ± 1
	10 ⁻³	69 ± 10	7 ± 5	22 ± 8	2 ± 2	0
10	G 41					
	10 ⁻⁷	77 ± 6	6 ± 3	13 ± 5	3 ± 3	0
	10 ⁻⁵	78 ± 4	10 ± 2	10 ± 4	1 ± 1	1 ± 1
	10 ⁻³	80 ± 6	8 ± 2	10 ± 6	12 ± 1	0
15	G 44					
	10 ⁻⁷	74 ± 17	10 ± 1	20 ± 9	1 ± 1	0
	10 ⁻⁵	74 ± 6	9 ± 4	14 ± 7	4 ± 3	0
	10 ⁻³	76 ± 5	6 ± 4	16 ± 8	2 ± 1	0
20	G 55					
	10 ⁻⁷	78 ± 4	10 ± 4	10 ± 4	2 ± 1	0
	10 ⁻⁵	69 ± 10	11 ± 3	18 ± 4	1 ± 1	0
	10 ⁻³	77 ± 5	6 ± 4	14 ± 2	2 ± 1	1 ± 1
25	KONTROLLEN (Physiologischer Puffer)	76 ± 5	8 ± 2	15 ± 4	1 ± 1	0
30	G 17 2%-Konzentrat enthaltend C 5:0-CHOLESTERYL ESTER (Cholesteryl-iso-Valerat) G 41 2%-Konzentrat enthaltend C 11:1-ERGOSTERYL ESTER (Ergosteryl-10-Undecenoat) G 44 2%-Konzentrat enthaltend C 18:2-CHOLECALCIFERYL ESTER (C 18:2-D ₃ ; Vitamin-D ₃ -Linoleat) G 55 2%-Konzentrat enthaltend C 4:1-CHOLECALCIFERYL ESTER (C 4:1-D ₃ ; Vitamin-D ₃ -Crotonat) Verdünnungen: 10 ⁻⁷ = 0,1 ppm Konzentrat; 0,002 ppm Aktivsubstanz 10 ⁻⁵ = 10 ppm Konzentrat; 0,200 ppm Aktivsubstanz 10 ⁻³ = 1000 ppm Konzentrat; 20 000 ppm Aktivsubstanz					

- 35 Legende:
 L = Lymphocyten
 M = Monocyten (Macrophagen)
 N = Neutrophile Granulocyten
 E = Eosinophile Granulocyten
 B = Basophile Granulocyten

Tests durchgeführt von: Prof. Dott. Guido FORNI, Dotta Stefania VAI, Università di Torino, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Ospedale San Luigi Gonzaga, I-10 043, ORBASSANO (TO), August/September 1993.

Eingesetzt wurden normale 8-wöchige weibliche BALB/c nAncr (H-2d)-Mäuse; LIEFERANT: Charles River Laboratories, Calco (Italien). Während 4 Wochen wurden täglich zweimal 250 µl einer wässrigen Mikroemulsion der angegebenen MARIGENOL®-KONZENTRATE i.v. (Schwanzvene) injiziert, bzw. die gleiche Menge physiologischen Puffers für die Kontrollen. Färbung mit May Grünwald-Giemsa.

Dauer des Experimentes: 28 Tage
 Blutanalyse nach der letzten Injektion
 Anzahl der Versuchstiere: 13 Gruppen zu je 5 Tieren

ERGEBNIS: Es traten keine signifikanten Unterschiede auf zwischen den Testgruppen und den Kontrollen. Die MARIGENOL®-KONZENTRATE weisen keinerlei Toxizität auf gegenüber der im Versuch eingesetzten Leucocyten-Population. Alle Versuchstiere waren und blieben während des ganzen Versuches gesund.

AUSWEIS des PENETRATIONSVERMÖGENS der MARIGENOL®-KONZENTRATE an der PLASMA-MEMBRAN von TUMORZELLEN

Analytische Nachweise

5

1) Identifikation von CAROTIN-ESTERN

Kapillarzonen-Elektrophorese mit einem Gerät von Beckman Instruments, bzw. von BIORAD.

Bedingungen: DL- α -Tocopherol 50 mM; Puffer pH = 9,5 Na-tetra-Borat Run 15 kV, Messung bei 195 nm Der Wirksubstanz-Peak erscheint nach ca. 4 Minuten. Auflösung bis 0,5 ppm.

10

2) Identifikation der Konzentrat-Mizellen in der wässrigen Mikroemulsion/bzw. im Zellplasma der Tumorzellen.

15

Gleiche Methodik wie 1).

Der charakteristische Peak für die Carotin-Ester erscheint nach ca. 8 Minuten; die Verzögerung gegenüber der reinen W.S.-Messung ist eine Folge der Ummantelung der inneren Phase der Konzentrate mit Tensiden. Sie gibt einen wichtigen Hinweis auf das Diffusionsverhalten der Ultramikroemulsion.

3) Nachweis der Membran-Penetration an der Tumorzelle

20

Am Lichtmikroskop (wie auch am Elektronenmikroskop) lässt sich aufzeigen, dass wenige Stunden nach der Inkubation (Beispiel 3T3 Py6-Zellen der Maus; dünn ausgesät, mittlere Verdünnung der Wirkstoff-Konzentrate) sich ein Kranz von Vakuolen um den Zellkern herum ausbildet.

Patentansprüche

25

1. Spontan dispergierbares Konzentrat, welches – wenn es mit Wasser oder 5%-Glucoselösung verdünnt wird – eine stabile Ultramikroemulsion ergibt und welches zur Bekämpfung von Tumoren, Psoriasis oder Ekzemen eingesetzt werden kann, dadurch gekennzeichnet, dass folgende Bestandteile zu einem System gefügt sind:

30

0,1 bis 10 Gew.-% einzelner Carotine der Formeln (I) bis (XIX)

35

40

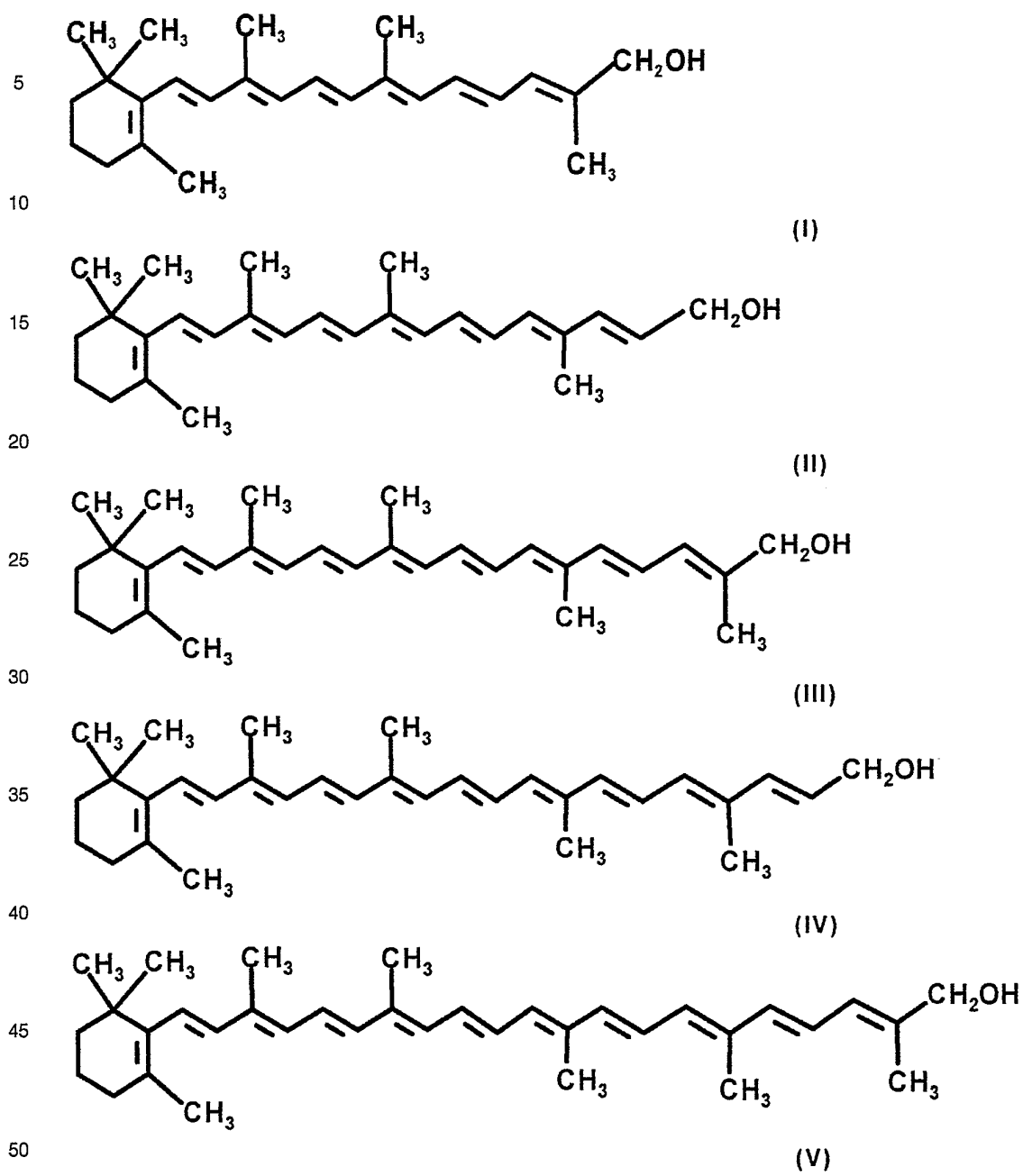
45

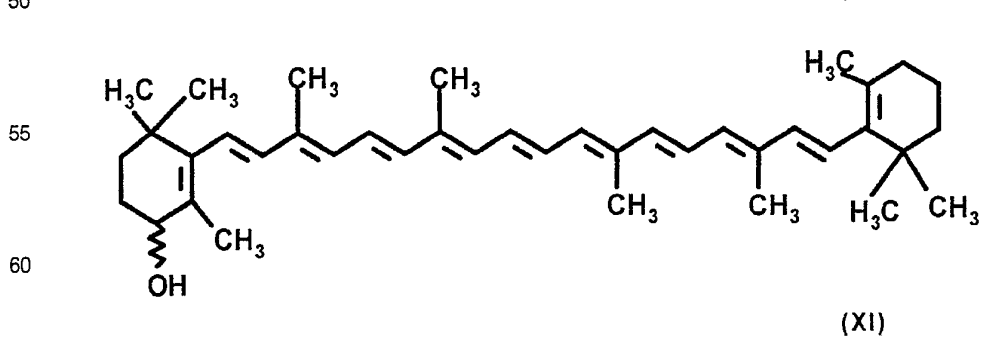
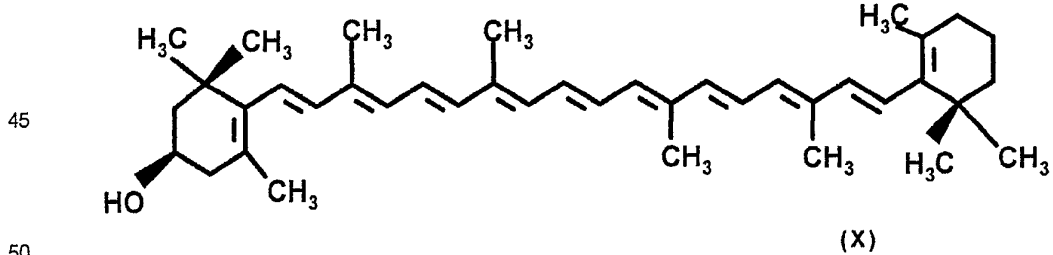
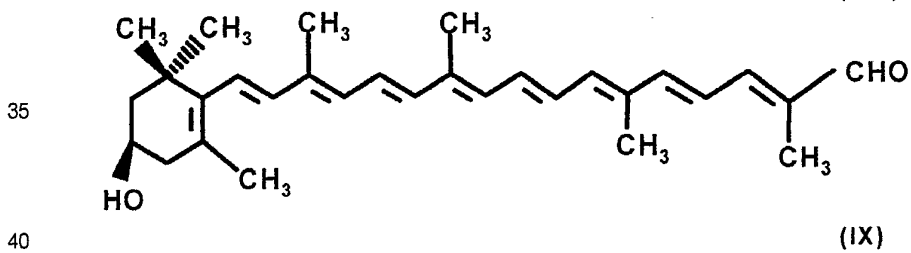
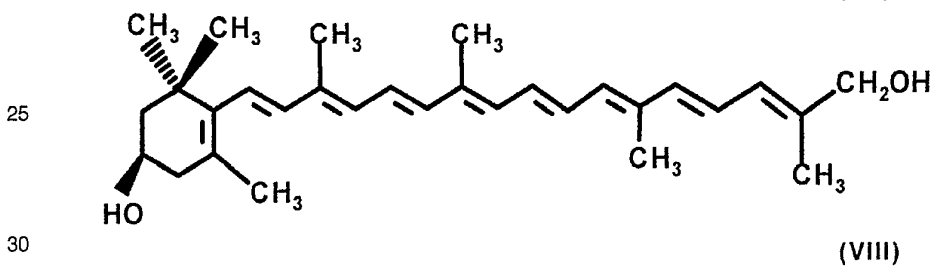
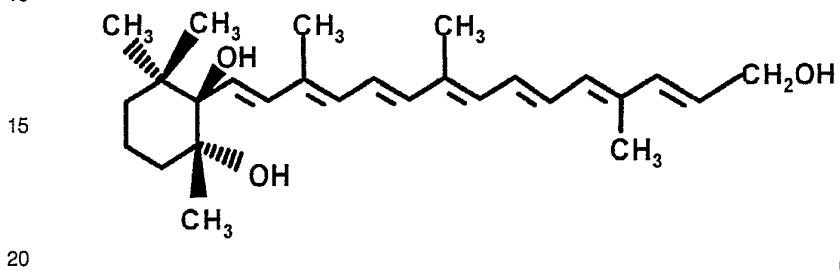
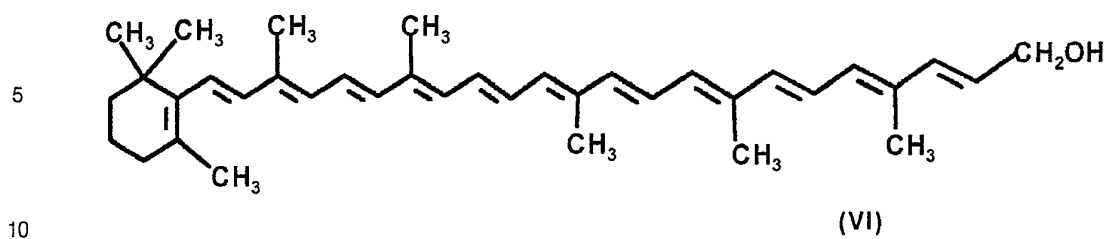
50

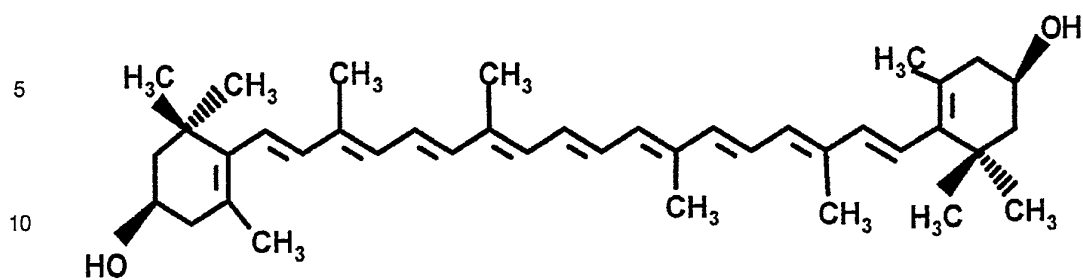
55

60

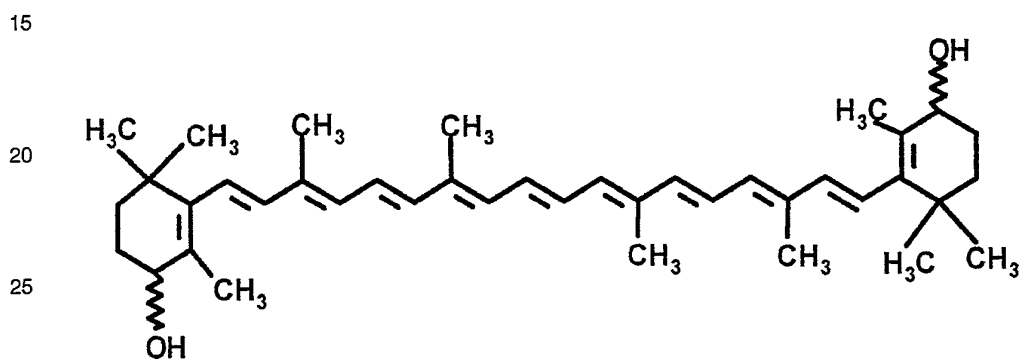
65



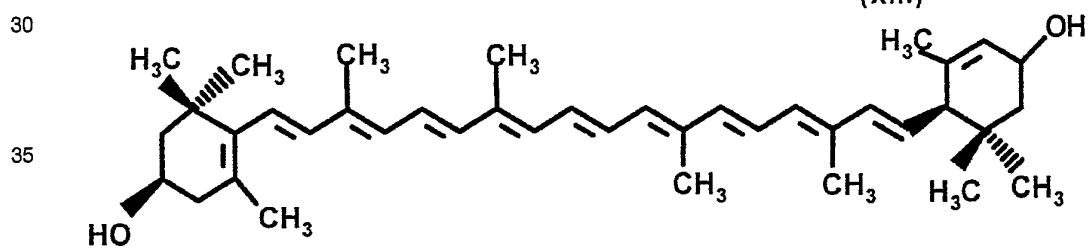




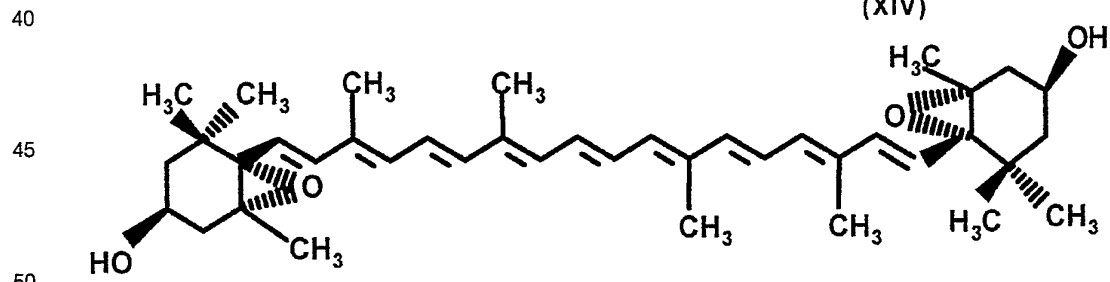
(XII)



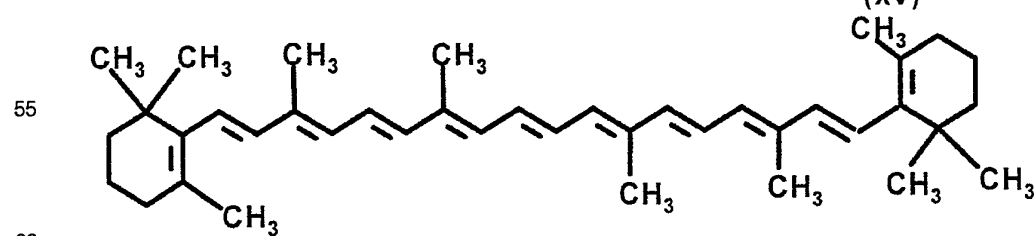
(XIII)



(XIV)

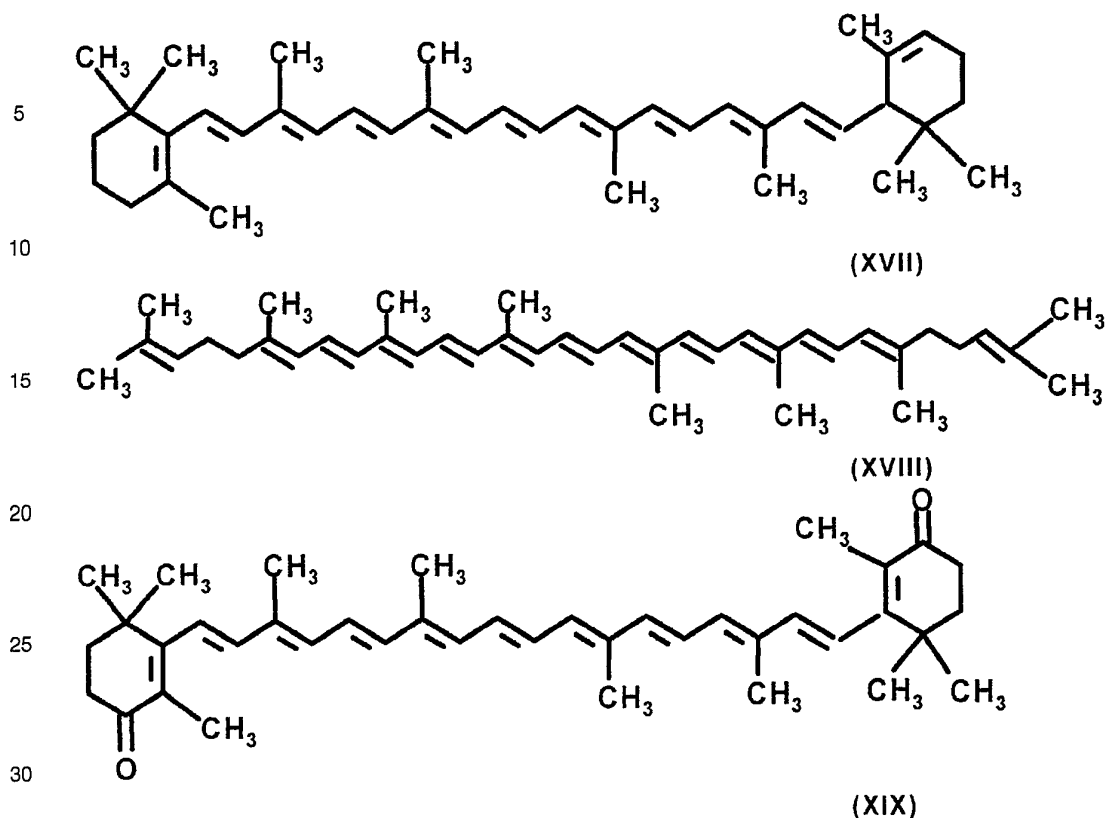


(XV)

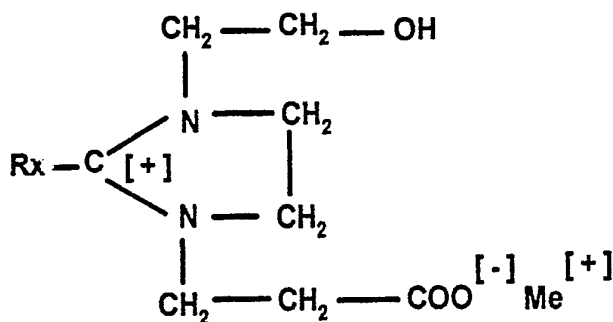


(XVI)

65



- 0 bis 10 Gew.-% einzelner oder mehrerer pharmazeutischer Wirkstoffe,
 1 bis 40 Gew.-% eines als Hydrotrop, bzw. Co-Emulgator dienenden, pharmaverträglichen Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches,
 0,1 bis 90 Gew.-% eines pharmaverträglichen Tensides oder Tensidgemisches,
 0 bis 10 Gew.-% eines Vitamins oder Provitamins,
 0 bis 10 Gew.-% Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel.
2. Spontan dispergierbares Konzentrat, enthaltend schwer lösliche Carotine der Formeln (I) bis (XIX) gemäss Anspruch 1, zur Verwendung als Mittel zur Herstellung von Präparaten mit verbesserter Bioverfügbarkeit für die Behandlung von Tumoren, Ekzemen und Psoriasis.
3. Spontan dispergierbares Konzentrat gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass folgende Bestandteile zusammengefügt sind:
- 0,5 bis 10 Gew.-% eines oder verschiedener Carotine der Formeln (I) bis (XIX),
 1 bis 40 Gew.-% eines als Hydrotrop, bzw. Co-Emulgator dienenden, pharmaverträglichen Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches,
 0 bis 45 Gew.-% eines Phosphorsäureester-Tensides,
 5 bis 90 Gew.-% eines hochkonzentrierten, wasserfreien, pharmaverträglichen Octylphenylpolyoxyäthylenäthers mit 9 bis 10 Oxyäthylengruppen.
4. Spontan dispergierbares Konzentrat gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass folgende Bestandteile zusammengefügt sind:
- 0,5 bis 10 Gew.-% eines oder verschiedener Carotine der Formeln (I) bis (XIX),
 1 bis 40 Gew.-% eines als Hydrotrop, bzw. Co-Emulgator dienenden, pharmaverträglichen Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches,
 0 bis 45 Gew.-% eines Phosphorsäureester-Tensides,
 0 bis 90 Gew.-% einer Betainverbindung der Formel



worin Me^[+] für Wasserstoff, Alkali- und Erdalkaliatome und R_x für C₁- bis C₃₂-Alkyl- oder C₂- bis C₃₂-Alkenylgruppen stehen.

5. Spontan dispergierbares Konzentrat gemäss Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass folgende Bestandteile zusammengefügt sind:

0,5 bis 2 Gew.-% eines oder verschiedener Carotine der Formeln (I) bis (XIX),

5 bis 20 Gew.-% eines biotensiden Esters der Formel (XX),



worin R¹ Citronellyl, Geranyl, Farnesyl, Phityl oder Isophityl und R² eine C₁- bis C₃₂-Alkyl, bzw. C₂- bis C₃₂-Alkenyl- oder Alkapolyengruppe bedeuten,

0 bis 45 Gew.-% eines Phosphorsäureester-Tensides,

5 bis 90 Gew.-% eines hochkonzentrierten, wasserfreien, pharmaverträglichen Octylphenylpolyoxyäthylenäthers mit 9 bis 10 Oxyäthylengruppen.

6. Spontan dispergierbares Konzentrat gemäss Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass folgende Bestandteile zusammengefügt sind:

0,5 bis 2 Gew.-% eines Carotins der Formeln (XVI), (XVII) oder (XVIII),

0 bis 20 Gew.-% eines biotensiden Esters der Formel (XX) und/oder einer Vitamin-E-Verbindung, deren Hydroxylgruppe mit einer C₁- bis C₃₂-Alkyl- oder einer C₂- bis C₃₂-Alkenyl-, bzw. Alkapolyengruppe verestert ist,

0 bis 45 Gew.-% eines Phosphorsäureester-Tensides,

5 bis 90 Gew.-% eines hochkonzentrierten, wasserfreien, pharmaverträglichen Octylphenylpolyoxyäthylenäthers mit 9 bis 10 Oxyäthylengruppen.

7. Spontan dispergierbares Konzentrat gemäss Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass folgende Bestandteile zusammengefügt sind:

5 Gew.-% β-Carotin und/oder β-Oestradiol, β-Oestradiol-3,17-di-all trans-retinat, β-Oestradiol-3-benzoat-17-retinat oder DL-α-Tocopheryl-all trans-retinat,

5 Gew.-% einer Vitamin-E-Verbindung, bzw. eines Tocopherylesters,

20 Gew.-% C 11:1-Terpenester, Fumarsäure-di-Phytylester oder Azelainsäure-di -Phytylester,

35 Gew.-% wasserfreies Octylphenylpolyoxyäthylenäther-Tensid mit 9 bis 10 Oxyäthylengruppen,

35 Gew.-% Tristyrylphenolpolyoxyäthylen 1 8-phosphorsäureester-Tensid.

8. Spontan dispergierbares Konzentrat gemäss Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass folgende Bestandteile zusammengefügt sind:

Gew.-% β-Carotin,

10 Gew.-% einer Vitamin-E-Verbindung, bzw. eines Tocopherylesters,

10 Gew.-% C 12:0-Phytylester,

35 Gew.-% wasserfreies Octylphenylpolyoxyäthylenäther-Tensid mit 9 bis 10 Oxyäthylengruppen,

35 Gew.-% Tristyrylphenol-polyoxyäthylen 18-phosphorsäureester-Tensid.

9. Therapeutisches Systempräparat, welches 1 bis 95 Gew.-% des spontan dispergierbaren Konzentrates gemäss einem der Ansprüche 1 und 3 bis 8 und bis zu 10 Gew.-% eines pharmaverträglichen Zusatzstoffes, Lösungsmittels oder Stabilisators oder eines Gemisches davon enthält und welches in Dosis-Einheitsform als Micropellets, Granulat, Dragées, Suppositorien, Ampullen oder als Kapseln vorliegt.

10. Therapeutisches Systempräparat gemäss Anspruch 9, welches 44 Teile Kernmaterial für die Granulat-, bzw. Pellet-Bildung, 25 Teile eines erfindungsgemässen Konzentrates laut einem der Ansprüche 1 und 3 bis 8 und 31 Teile magensaftresistente und retardierende Beschichtung mit Hydroxypropyl-Methylcellulose-Acetat-Succinat enthält.

11. Therapeutisches Systempräparat gemäss Anspruch 9, welches 64 Teile Kernmaterial für die Granulat-, bzw. Pelletbildung und 36 Teile eines erfindungskonformen Konzentrates laut einem der Ansprüche 1 und 3 bis 8 enthält und in Kapseln aus Hydroxypropyl-Methylcellulose-Acetat-Succinat abgefüllt ist.