



CH 683426 A5



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① **CH 683426 A5**

⑤ Int. Cl.⁵: C 07 C 69/602
C 07 C 69/587
C 07 C 67/14
A 61 K 31/22

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

// C 07 C 69/347, 69/527, 69/593

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑲ Gesuchsnummer: 1882/92

⑦ Inhaber:
Marigen S.A., Riehen

⑳ Anmeldungsdatum: 24.08.1993

⑧ Erfinder:
Eugster, Carl, Dr., Riehen
Eugster, Conrad H., Prof. Dr., Wallisellen
Haldemann, Walter, Dr., Binningen
Rivara, Giorgio, Prof. Dr., Torino (IT)

㉑ Patent erteilt: 15.03.1994

㉒ Patentschrift
veröffentlicht: 15.03.1994

⑨ Vertreter:
Dr. Walter Haldemann, Riehen

④ **Biotenside Lösungsvermittler für Pharmazeutika und Kosmetika.**

⑥ Neue biotenside Ester, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Lösungsvermittler, bzw. Cotenside (Hydrotrope) bei der Erzeugung von spontan dispergierbaren Konzentraten mit pharmazeutischen und kosmetischen Wirkstoffen werden beschrieben.



CH 683426 A5

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft neue biotenside Ester, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Lösungsvermittler, bzw. Cotenside (Hydrotrope) bei der Erzeugung von spontan dispergierbaren Konzentraten mit pharmazeutischen und kosmetischen Wirkstoffen.

In den CH-Patentschriften No. 678 276-0, 00257/91-7 und 01662/91-0 werden spontan dispergierbare Mittel beschrieben, welche als Wirkstoffe wasserunlösliche, antitumorale Sterole, deren Glucoside, deren Phosphatide, sowie deren Fettsäure-, Retinsäure- und Azafrinsäureester enthalten.

Diese spontan dispergierbaren Mittel weisen als Hydrotrope, bzw. Cotenside bevorzugt Ester eines aliphatischen Alkohols auf mit einer aliphatischen Carbonsäure wie z.B. Isopropylaurat, Hexyllaurat, Decyllaurat, Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat und/oder Laurylmyristat.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, dass sich die neu synthetisierten biotensiden Ester deutlich besser für die Herstellung von spontan dispergierbaren Mitteln mit pharmazeutischen und kosmetischen Wirkstoffen eignen als die bislang üblicherweise als Lösungsvermittler, bzw. Co-Emulgatoren verwendeten Verbindungen.

Verdünt man die erfindungsgemäss mit den neu synthetisierten, biotensiden Estern hergestellten, spontan dispergierbaren Konzentrate mit Wasser, so entstehen von selbst Mikromizellen, deren Teilchenradius beachtlich unter dem Masse liegt, welches bislang für Mizellen üblich und erreichbar war. Die sich bildenden «Ultra»-Mikroemulsionen zeichnen sich durch eine hervorragende Phasenstabilität aus. Infolge des überaus deutlich erhöhten Permeations- und Spreitungsvermögens derartiger Mikroemulsionen, welche aus den erfindungsgemässen Konzentraten durch Verdünnen mit Wasser hervorgehen, wird die Bioverfügbarkeit der darin enthaltenen pharmazeutischen oder kosmetischen Wirkstoffe verbessert und potentiell massgeblich gesteigert.

25

30

35

40

45

50

55

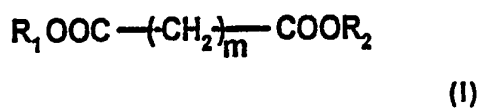
60

65

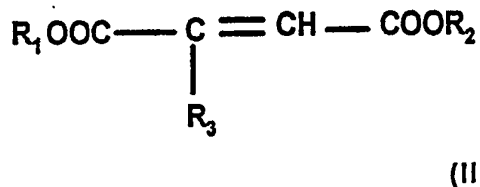
BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

Die neuen biotensiden Ester haben die allgemeinen Formeln (I) bis (VII):

5

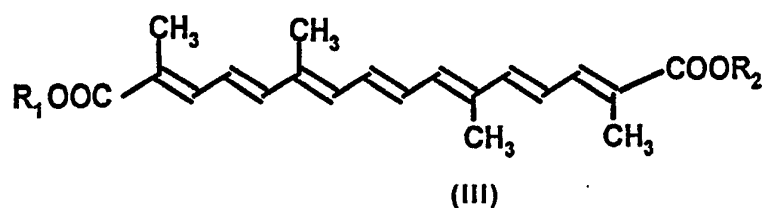


10



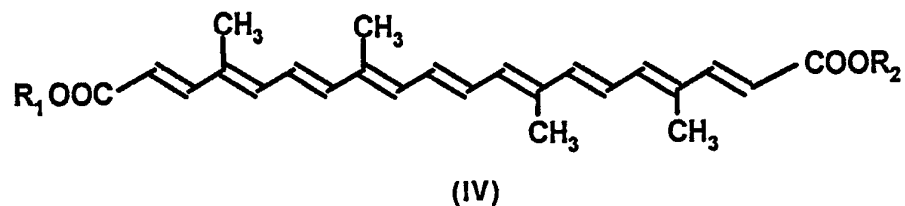
15

20



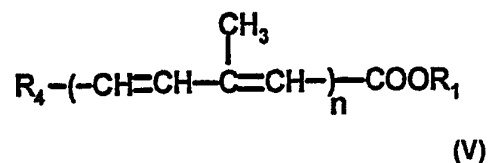
25

30



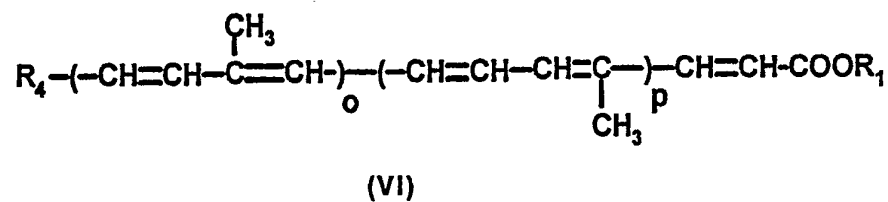
35

40

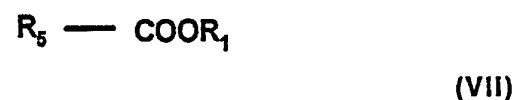


45

50



55



60

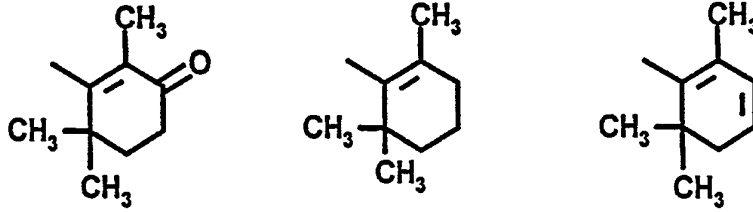
wobei in den Formeln (I) bis (VII)
 R₁ 3,7-Dimethyl-6-octenyl, (β-Rhodinyl) [CITRONELLYL] (E)-3,7-Dimethyl-2,6-octadien-1-yl [GERANYL]
 3,7,11-Trimethyl-2,6,10-dodecatrien-1-yl [FARNESYL]
 3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-yl [PHYTYL] oder 3,7,11,15-Tetramethyl-1-hexadecen-3-yl [ISO-PHYTYL] bedeutet

65

R₂ Wasserstoff, C₁ bis C₄-Alkyl, 3,7-Dimethyl-6-octenyl, (E)-3,7-Dimethyl-2,6-octadien-1-yl; 3,7,11-Trime-

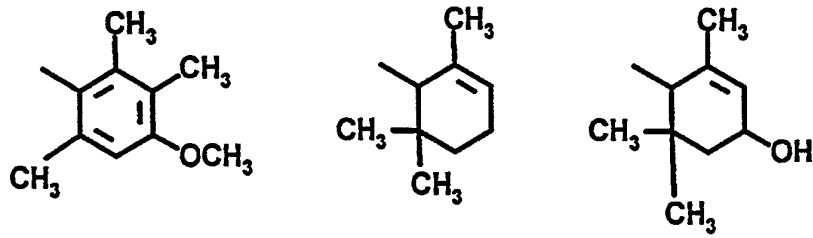
thyl-2,6,10-dodecatrien-1-yl; 3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-yl oder 3,7,11,15-Tetramethyl-1-hexadecen-3-yl bezeichnet
 m die Zahlen 1 bis 18 meint
 R₃ für Wasserstoff oder Methyl steht
 R₅ C₁ bis C₃₂-Alkyl oder C₂ bis C₃₂-Alkenyl, bzw. Alkapolymen darstellt
 n, o, p die Zahlen 1, 2, 3, 4 oder 5 symbolisieren und
 R₄ für eines der Radikale der nachstehenden Formeln steht:

10



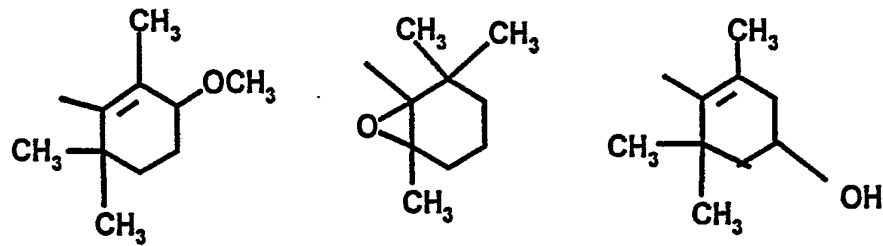
15

20



25

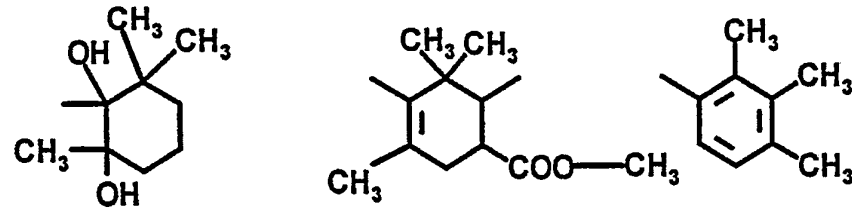
30



35

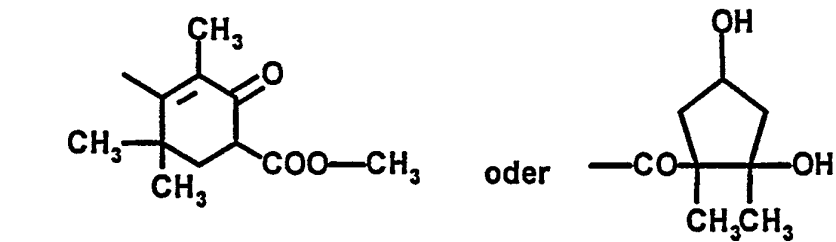
40

45



50

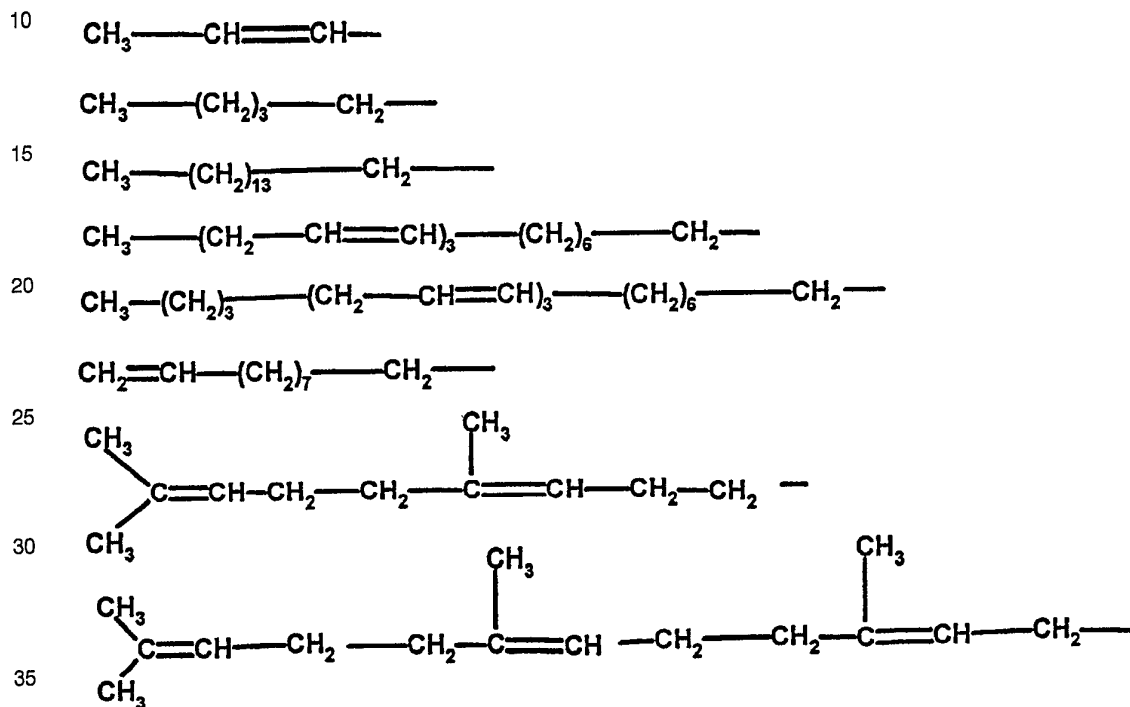
55



60

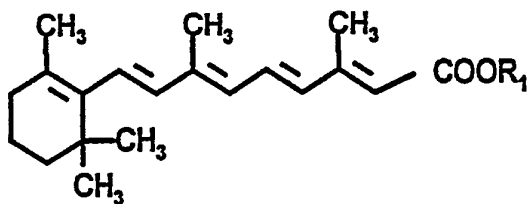
65

Die Verbindungen der Formel (II) liegen gemäss den Ausgangsprodukten Maleinsäure, bzw. Fumar-
säure in ihrer cis- oder trans-Form vor; d.h. sie können in einer all trans, cis-trans oder all cis Form, so-
wie als L-, D- oder DL-Drehform vorkommen. Der Begriff C₁ bis C₄-Alkyl umfasst Methyl, Äthyl, Propyl,
Isopropyl, n-Butyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, vorab jedoch Methyl oder Äthyl. Die Alkyl-, Alkenyl- oder
Alkopolyengruppen bei R₅ können geradkettig oder verzweigt sein und haben in der Kette bevorzugt 8
bis 22 Kohlenstoffatome. Unter Alkopolyen sind dabei die entsprechenden Alkadiene, Alkatriene, Alkate-
traene, Alkapentaene, Alkahexaene und Alkaheptaene zu verstehen. Beispiele solcher Alkyl-, Alkenyl-
und Alkopolyengruppen bei R₅ sind u.a.:



Die wichtigsten Verbindungen bei den Formeln (V) und (VI) sind gekennzeichnet durch die Formeln (VIII), (IX) und (X):

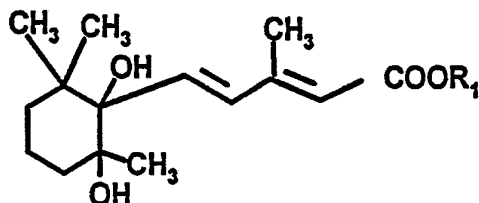
5



10

(VIII)

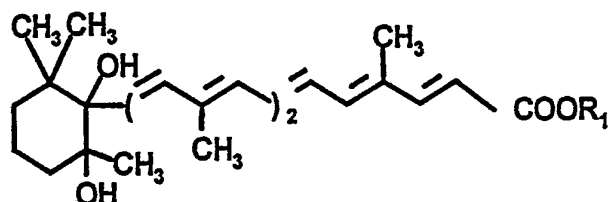
15



20

(IX)

25



30

35

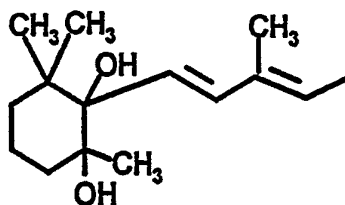
(X)

worin R_1 3,7-Dimethyl-6-octenyl; (E)-3,7-Dimethyl-2,6-octadien-yl; 3,7,11-Trimethyl-2,6,10-dodecatrien-1-yl; 3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-yl, oder 3,7,11,15-Tetramethyl-1-hexadecen-3-yl bezeichnet.

40

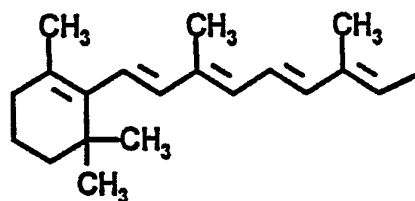
Die Radikale 3,7-Dimethyl-6-octenyl; 3,7,11-Trimethyl-2,6,10-dodecatrien-1-yl; 3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-yl oder 3,7,11,15-Tetramethyl-1-hexadecen-3-yl, sowie die Radikale der Formeln:

45



50

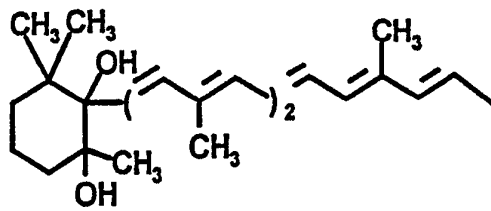
55



60

65

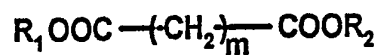
5



10 können in verschiedenen Stereoisomeren oder Drehformen vorliegen. So sind z.B. beim Citronellyl die D- und die L-Drehform und beim Farnesyl die trans-trans und die cis-trans Form und beim Retinyl (mittlere Formel) die all trans und die 9,10 cis-Form bekannt.

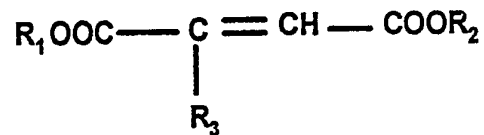
Von besonderer Bedeutung sind die biotensiden Ester der allgemeinen Formeln (I), (II), (VII), (VIII), (IX) und (X):

15



(I)

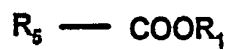
20



(II)

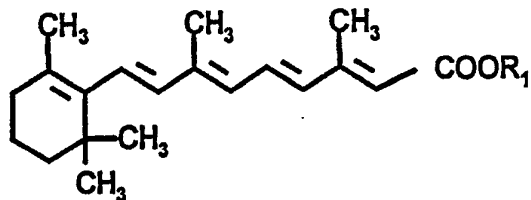
25

30



(VII)

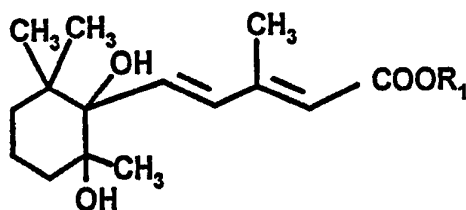
35



(VIII)

40

45



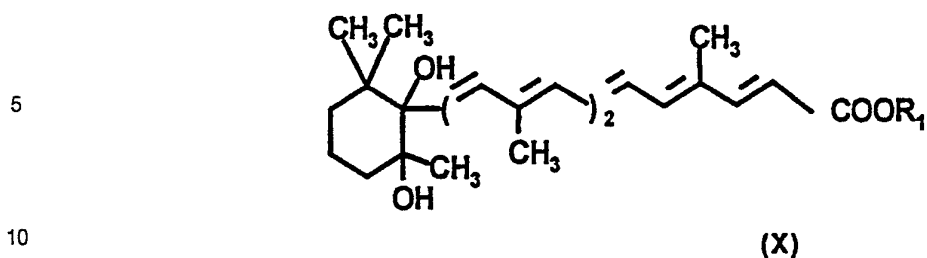
(IX)

50

55

60

65



15 worin R₁ Citronellyl, Geranyl, Farnesyl, Phytyl oder Isophytyl; R₂ Wasserstoff, Methyl, Äthyl, Citronellyl, Geranyl, Farnesyl, Phytyl oder Isophytyl; R₃ Wasserstoff und R₅ eine C₈ bis C₂₂-Alkyl- oder C₈ bis C₂₂-Alkenyl-, bzw. Alkapolyen-Gruppe bedeuten.

Beispiele von erfindungsgemässen neuen biotensiden Estern sind u.a.:

20 Bernsteinsäure-bis-Phytylester
 Malonsäure-bis-Phytylester
 Glutarsäure-bis-Phytylester
 Fumarsäure-bis-Phytylester
 Adipinsäure-bis-Phytylester
 Pimelinsäure-bis-Phytylester
 Suberinsäure-bis-Phytylester
 25 Azelainsäure-bis-Phytylester
 Sebacinsäure-bis-Phytylester
 Glutarsäure-bis-Citronellylester
 Fumarsäure-bis-Citronellylester
 Azelainsäure-bis-Citronellylester
 30 Sebacinsäure-bis-Citronellylester

All trans-Retinsäure-Citronellylester
 All trans Retinsäure-(E)-Geranylester
 All trans-Retinsäure-Farnesylerster
 35 All trans-Retinsäure-Phytylester
 Azafrin-Phytylester

Crotonyl-Phytolat
 40 Valeryl-Phytolat
 Pivaloyl-Phytolat
 Caproyl-Phytolat
 Pelargonyl-Phytolat
 10-Undecenoyl-Phytolat
 trans-2-Dodecenyl-Phytoloat
 45 Lauryl-Phytolat
 Palmoyl-Phytolat
 Elainsäure-Phytolat
 Linolsäure-Phytolat
 Linolensäure-Phytolat
 50 Bernsteinsäure-Methyl-Phytyl-diester
 Bernsteinsäure-Äthyl-Phytyl-diester
 Glutarsäure-Methyl-Phytyl-diester
 Glutarsäure-Äthyl-Phytyl-diester
 Azelainsäure-Methyl-Phytyl-diester
 55 Sebacinsäure-Methyl-Phytyl-diester

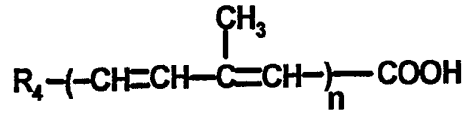
Die neuen biotensiden Ester der Formeln (I) bis (X) lassen sich allgemein nach folgenden, an sich bekannten Verfahren herstellen:

60

65

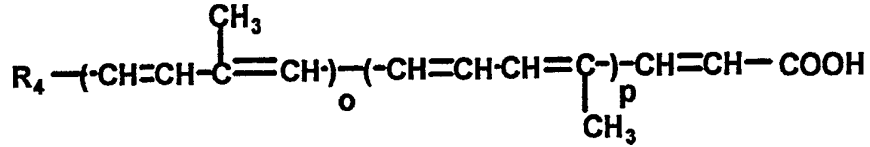
a) Umsetzung einer Verbindung der Formeln (XI) und (XII):

5



(XI)

10



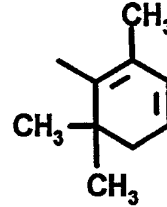
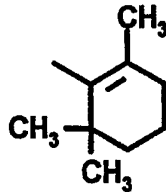
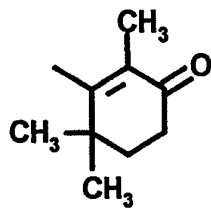
15

(XII)

20

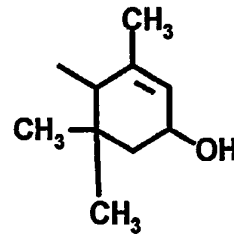
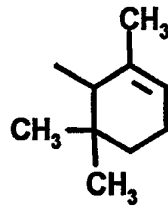
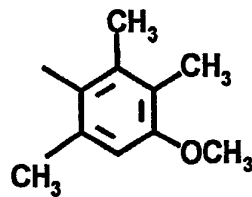
worin n, o und p die Zahlen 1, 2, 3, 4 oder 5 darstellen und R₄ für eines der Radikale oder eine Verbindung der folgenden Formeln

25



30

35



40

45

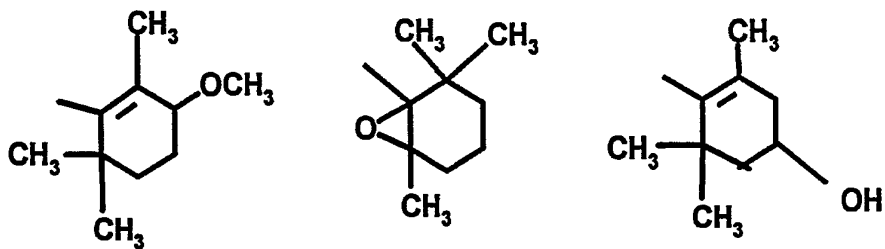
50

55

60

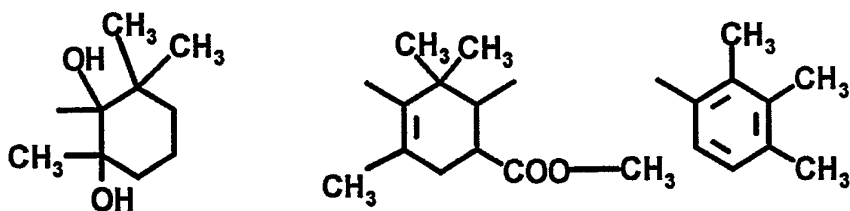
65

5



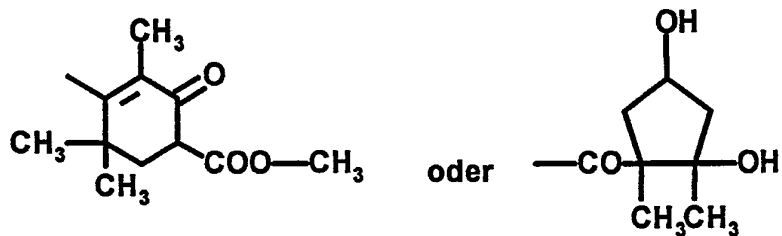
10

15



20

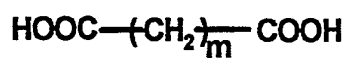
25



30

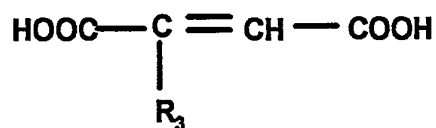
steht

35



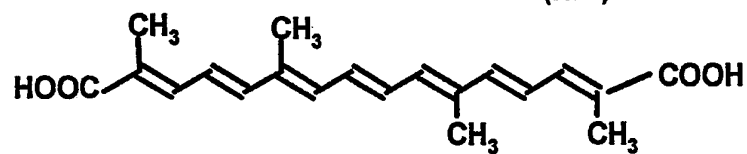
(XIII)

40



(XIV)

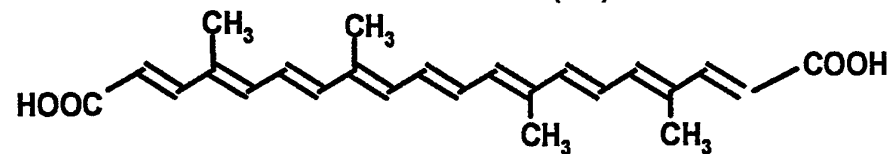
45



(XV)

50

55



(XVI)

60

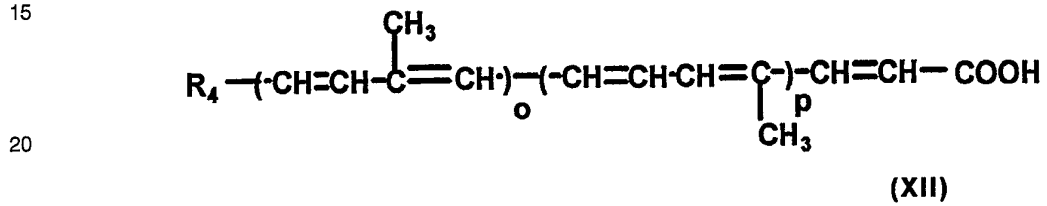
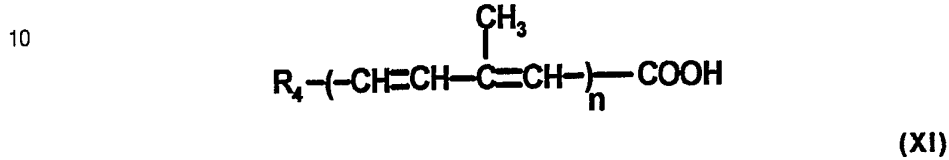


(XVII)

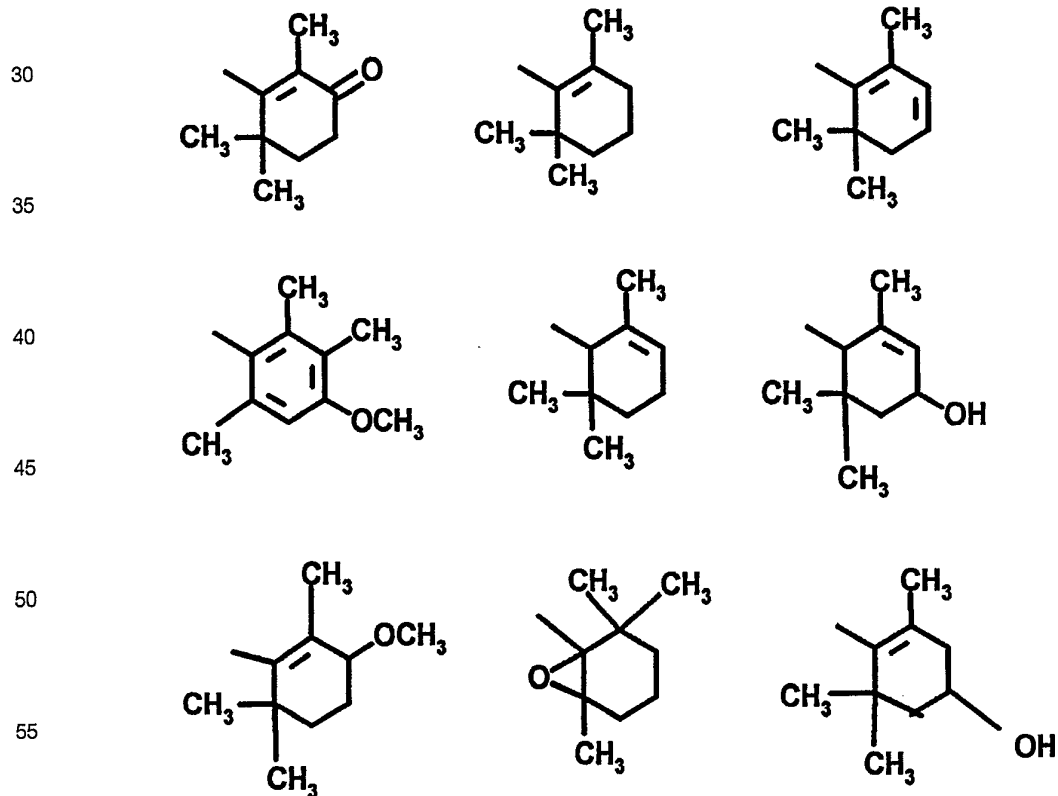
65

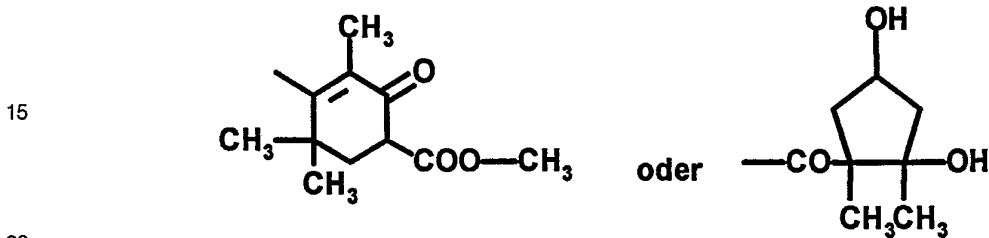
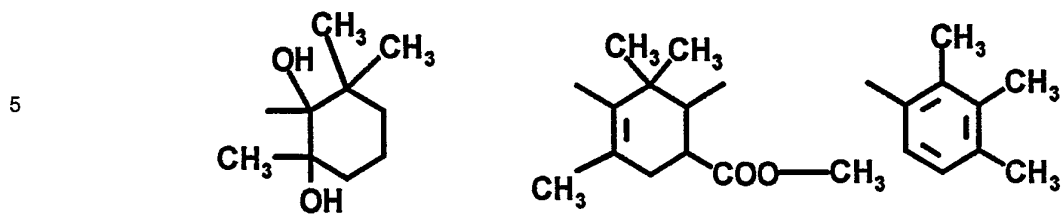
mit N,N'-Carbonyl-diimidazol bei 25 bis 70°C unter Zusatz einer katalytischen Menge eines Alkoholates in einem indifferenten Lösungsmittel wie z.B. Tetrahydrofuran, Benzol oder Chloroform und anschließender Alkohololyse der gebildeten Imidazole mit Citronellol, Geraniol, Farnesol, Phytol oder Isophytol.

5 b) Bildung des Chlorides, bzw. Bromides einer Verbindung der Formeln (XI), (XII), (XIII), (XIV), (XV), (XVI) und (XVII)

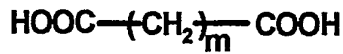


25 worin n, o und p die Zahlen 1, 2, 3, 4 oder 5 bezeichnen und R₄ für ein Radikal, bzw. eine Verbindung der Formeln:

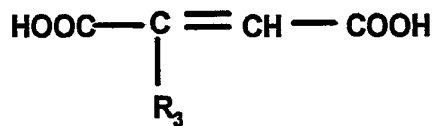




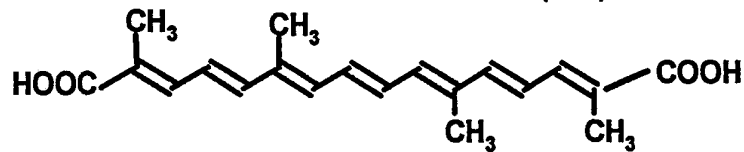
steht



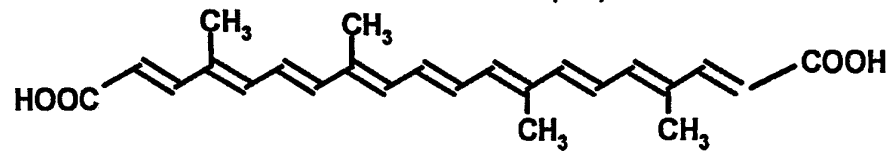
(XIII)



(XIV)



(XV)



(XVI)



(XVII)

55

wobei in der Formel (XIII) m die Zahlen 1 bis 18 meint, R₃ in der Formel (XIV) Wasserstoff oder Methyl bezeichnet und R₅ in der Formel (XVII) C₁ bis C₃₂-Alkyl oder C₂ bis C₃₂-Alkenyl, bzw. Alkapolyn bedeutet, mit einem Chlorierungs- oder Bromierungsmittel, wie z.B. Thionylchlorid, Oxalylchlorid oder Oxalylbromid und anschließender Umsetzung mit Citronellol, Geraniol, Farnesol, Phytol oder Isophytol bei einer Temperatur von 40 bis 120°C in einem indifferenten Lösungsmittel wie z.B. Toluol oder Xylol und in Gegenwart eines Katalysators wie z.B. Dimethylformamid oder p-Dimethylaminopyridin.

60

Die neuen biotensiden Ester der Formeln (I) bis (VII) eignen sich als Lösungsvermittler, bzw. Cotenside (d.h. Hydrotrope) bei der Herstellung spontan dispergierbarer Konzentrate, welche pharmazeutische und/oder kosmetische Wirkstoffe enthalten.

65

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind deshalb auch spontan dispergierbare Konzentrate von

pharmazeutischen und kosmetischen Wirkstoffen, welche die neuen biotensiden Ester der Formeln (I) bis (VII) als Lösungsvermittler bzw. Cotenside (Hydrotrope) enthalten.

Verdünt man diese erfindungsgetreuen Konzentrate mit Wasser, so bilden sich überraschenderweise spontan Mikromizellen aus, deren Teilchenradius deutlich unter dem Masse liegt, das bislang für derartige Mizellen als üblich galt. Die entstehende «Ultra-Mikroemulsion» besitzt, dank des kleinen Teilchenradius der sich ausformenden Mikromizellen, eine hervorragende Phasenstabilität, ein beachtlich erhöhtes Permeationsvermögen (Transfusion) und eine sehr gute Spreitung. Die beschriebenen Eigenschaften der aus erfindungsgemässen Konzentraten mit eingearbeiteten pharmazeutischen und kosmetischen Wirkstoffen zubereiteten Mikroemulsionen führen dazu, dass deren biologische Wirkungsweise überraschenderweise massgeblich gesteigert wird.

Die erfindungsgemäss spontan dispergierbaren Konzentrate enthalten:
 0,001 bis 30 Gew.-% einzelner oder mehrerer pharmazeutischer oder kosmetischer Wirkstoffe
 0,001 bis 50 Gew.-% eines erfindungskonformen Esters der Formeln (I) bis (VII), bzw. Kombinationen solcher Ester, als Lösungsvermittler, bzw. Hydrotrop
 0,001 bis 90 Gew.-% eines pharmaverträglichen Tensides oder Tensidgemisches
 0 bis 10 Gew.-% eines Vitamins oder Provitamins
 0 bis 10 Gew.-% einer freien Fett- oder Fruchtsäure oder einer Aminosäure und gegebenenfalls übliche Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel.

Unter pharmazeutischen Wirkstoffen sind im vorliegenden Falle alle üblicherweise in der Humanmedizin verwendbaren Wirkstoffe zu verstehen.

Hiezu 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 16-Chlor-3,4-dihydro-2H-1,2,4-benzothiadiazin-7-sulfonamid-1,1-dioxid]
 Chlortalidon [1-Oxo-3-(3-sulfamyl-4-chlorphenyl)-3-hydroxy-isoindolin]
 Metolazon [7-Chlor-1,2,3,4-tetrahydro-2-methyl-4-oxo-3-o-tolyl-6-chinazolinsulfonamid]

Schwache Beruhigungsmittel

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

Sulpirid [N-(1-Äthyl-2-pyrrolidinyl-methyl)-2-methoxy-5-sulfamoyl-benzamid]

Muskelentspannende Mittel

Baclofen [β -(Aminoäthyl)-p-chlorhydrozimsäure]

Antibiotica

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]
 Cefradin [7-{D-2-Amino-2-(1,4-Cyclohexadien-1-yl)-acetamido}-3-methyl-cephalosporansäure]
 Bacampicillin [1-Äthoxycarbonyloxy-äthyl-6-(D-a-aminophenyl-acetat-amido)-penicillinat]
 Minocyclin [7-Diäthylamino-6-desoxy-6-desmethyltetracyclin]
 Sulfadoxin [N'-(5,6-Dimethoxy-4-pyrimidinyl)-sulfanilamid]
 Sulfamethoxazol [3-Methyl-3-sulfanil-amido-isoxazol]
 Sulfisoxazol [3,4-Dimethyl-5-sulfanil-amido-isoxazol]
 Sulfadimethoxin [2,4-Dimethoxy-6-sulfanilamido-1,3,diazin]

65

- Dermatologica
- 5 Chlorquinaldol [5,7-Dichlor-8-hydroxy-chinaldin]
 Crotonon [N-Crotonyl-N-äthyl-o-toluidin]
 Diamthazol [6(-)-2-Dimethylamino-äthoxy-(β-diaethylamino)-benzothiazol-dihydrochlorid]
 Flumethason-pivalat [6α,9-Difluor-11β,17,21-trihydroxy-16α-methylpregna-1,4-dien-3,20-dion-21-pivalat]
 Tretinoin [Vitamin-A-Säure]
- 10 Corticosteroide
- Cortison [17α-21-Dihydroxy-pregn-4-en-3,11,20-trien-21-acetat]
 Prednison [11β-17,21-Trihydroxy-pregna-1,4-dien-3,20-dion]
 Dexamethason [9-Fluor-11β,17,21-dihydroxy-16α-methyl-pregna-1,4-dien-3,20-dion]
 Desoxycorticon-acetat [21-Hydroxy-pregn-4-en-3,20-dion-acetat]
- 15 Coronarmittel
- Pentaerythryltetranitrat (PETN)
 Nitroglycerin (Glyceryltrinitrat)
 20 Pindolol [1-(4-Indolyloxy-3-isopropylamino-2-propanol)]
- Cytostatica
- 25 Melphalan [p-Di-(2-chloräthyl)-amino-L-phenylalanin]
 Procarbazin [p-(N-Methyl-hydrazinomethyl)-N-isopropyl-benzamid]
 Dactinomycin [Actinomycin D]
 Polyöstradiolphosphat
 Cyclophosphamid [N,N-bis-(β-Chloräthyl)-amino-1-oxa-3-aza-2-phosphocyclohexan-2-oxid]
- 30 Entzündungshemmende Mittel
- Mefenamensäure [3-Xylyl-2-aminobenzoessäure]
 Dexamethason [9-Fluor-11β,17,21-trihydroxy-16α-methyl-pregna-1,4-dien-3,20-dion]
 Hydrocortison [17α-Hydroycorticosteron]
- 35 Coronardilatoren
- Nifedipin [1,4-Dihydro-2,6-dimethyl-4-(o-nitrophenyl)-pyridin-3,5-dicarbonensäure-dimethylester]
 Isosorbid-dinitrat [1,4;3,6-Dianhydrosorbit-2,5-dinitrat]
 40 Nitroglycerin (Glyceryl-trinitrat)
 Dipyridinol [2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino (5,4-dipyrimidin)]
- Periphere Vasodilatoren
- 45 Cinepazid [4-(3,4,5-Trimethoxy-cinnamoyl)-1-piperazin-essigsäure-pyrrolidid]
 Cyclandelat [3,3,5-Trimethyl-cyclohexylmandelat]
 Cinnazarin [1-trans-Cinnamyl-4-diphenylmethyl-piperazin]
 Pentoxyfyllin [3,7-Dimethyl-1-(5-oxo-hexyl)-xanthin]
- 50 Antirhythmica
- Procainamid [4-Aminobenzoessäure-β-diäthylaminoäthylamid]
 Disopyramid [4-Diisopropylamino-2-phenyl-2-(2-pyridyl)-butyramid]
- 55 Antigichtmittel
- Allopurinol [1H-Pyrazolo-(3,4-d)-pyrimidin-4-ol]
- Antiepileptica
- 60 Phenytoin {Diphenylhydantoin}; [5,5-Diphenyl-2,4-imidazolidin-dion]
 Carbamazepin [5-Carbamoyl-5H-dibenz(b,f)azepin]
- 65

Antihistaminica

- 5 Chlorphenamin [3-(p-Chlorphenyl)-3-(2-pyridyl)-propyldimethylamin]
 Clemastin {Hydrogenfumarat}; [1-Methyl-2-(2-(α -methyl-p-chlor-diphenylmethoxy) äthyl)pyrrolidin]
 Mequitazin [10-(3-Chinuclidinylmethyl) phenothiazin]
 Alimemazin [10-(3-Dimethylamino-2-methyl-propyl)-phenothiazin]

Mittel gegen Übelkeit und Schwindel

- 10 Domperidon [5-Chlor-1-{1-(3-[2-oxo-1-benzimidazoliny]-propyl)-4-piperidy}2-benzimidazolinon]
 Betahistin [2-{2-Methylaminoäthyl} pyridin]
 Metoclopramid [4- Amino-5-chlor-N-(2-diäthylaminoäthyl)-2-methoxybenz-amid]

Blutdrucksenkende Mittel

- 15 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-benzamin hydrochlorid]

20 Sympathomimetica

- Isoproterenol [N-Isopropyl-nor-adrenalin]
 Etilefrin [DL-1-{ α -Äthylaminomethyl}-m-hydroxy-benzylalkohol]

25 Expectorantien

- Carbocystein [(S-Carboxymethyl) cystein]
 Bromhexin [N-Cyclohexyl-N-methyl-(2-amino-3,5-dibrom-benzyl) amin HCL]
 30 L-Äthylcystein
 L-Methylcystein

Orale Antidiabetica

- 35 Glibenclamid [N-4-2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl-phenylsulfonyl-N'-cyclohexyl-harnstoff]
 Tolbutamid [N-(4-Tolylsulfonyl)-N'-n-butyl-harnstoff]

Cardiovasculäre Mittel

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

Immunsuppressivum

- 45 Ciclosporin

Die neuen biotensiden Ester der Formeln (I) bis (VII) sind in bevorzugter Weise als Lösungsvermittler, bzw. Cotenside (Hydrotrope) für die Herstellung von spontan dispergierbaren Konzentraten von folgenden antitumoralen Wirkstoffen geeignet:

- 50 Ergosta-5,7-dien-3-ol-9-hexadecenoat
 (Ergosta-5,7-dienylpalmitoelat)
 Ergosta-8,22-dien-3-ol-14-methyl-4,9-octadecenoat
 (14 α -Methylergosta-8,22-dienyloelat)
 55 Lanost-8-en-3-ol-9-octadecenoat
 (Dihydrolanosterol-oleat)
 Ergost-5-en-3-ol-9,1 2,15-octadecatrienoat
 (Dihydrobrassicasteryl-linolenat)
 Ergost-5-en-3-ol-9,12-octadecadienoat
 60 Ergost-5-en-3-ol-9-octadecenoat
 (Dihydrobrassicasteryl-olaet)
 Ergosta-7,24 (28)-dien-3-ol-4-methyl-9-octadecenoat
 (Gramisteryl-oleat)
 65 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
 (Gramisteryl-linoleat)
 Stigmast-24 (28)-en-3-ol-9,12-octadecadienoat
 5 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
 5 α -Stigmastan-3- β -ol-oleat
 Stigmastan-3-ol-9,12-octadecadienoat
 10 (5 α -Stigmastan-3- β -ol-linoleat)
 22-Dihydrospinasteryl-linoleat
 Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-9,12-octa-decadienoat
 (Ergosterol-Linoleat)
 Stigmasta-5,24 (28)-dien-3-ol-9-octadecenoat
 15 Stigmasta-5,24 (28)-3-ol-9,12-octadecadienoat
 Stigmasta-5-en-3-ol-5,8,11,14-eicosatetraenoat
 (β -Sitosterol-Arachidonat)
 Ergost-5-en-3-ol-5,8,11,14-eicosatetraenoat
 Stigmasta-7,24 (28)-dien-ol-4-methyl-9,12-octadecadienoat
 20
 Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-9-hexadecenoat
 (Cholesteryl-trans-9-hexadecenoat)
 Ergost-7-en-3-ol-9,12,15-octadecatrienoat
 Ergost-5-en-3-ol-9,12,15-octadecatrienoat
 25 (Campesteryl-linolenat)
 Ergostan-3-ol-9,12-octadecadienoat
 Cholest-7-en-3-ol-9,12-octadecadienoat
 Ergosta-5,24-(28)-dien-3-ol-9-hexadecenoat
 Cholestan-3-ol-9-hexadecenoat
 30
 Ergosta-5,22-dien-3-ol-octadecenoat
 (Brassicasteryl-oleat)
 Cholest-7-en-3-ol-9-octadecenoat
 (Lathosteryl-oleat)
 35 Lanosta-8,24-dien-3-ol-9-octadecenoat
 (Lanosterol-oleat)
 Stigmasta-5,24 (28)-dien-3-ol-9-octadecenoat
 (Fucosteryl-oleat)
 Cholesta-5,22-dien-3-ol-9-octadecenoat
 40 (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
 45 Cholesta-5,22-dien-3-ol-9-hexadecenoat
 Ergosta-5,22-dien-3-ol-9,12-octadecadienoat
 (Brassicasteryl-linoleat)
 Ergosta-7,24 (2b)-dien-3-ol-9,12-octadecadienoat
 Stigmasta-5,22-dien-3-ol-9,12,15-octadecatrienoat
 50 (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
 55 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)
 60 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
 65 (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
 (Cholesterol-elaidat)
- 5 5 α -Stigmasta-7,22-dien-3 β -ol-oleat
 (α -Spinasterol-oleat)
 Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-9-hexadecenoat
 (Cholesterol-palmitoleat)
- 10 Cholestan-3-ol-9,12,15-octadecatrienoat
 (Cholestanol-linolenat)
 Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-11-octadecenoat
 (Cholesterol-11-octadecenoat)
 Cholesta-5,7-dien-3-ol-9-octadecenoat
 Cholesta-5,7-dien-(3 β)-ol-linoleat
- 15 (Cholecalciferon-linoleat; Cholecalcio-linoleat)
- Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-9-octadecenoat
 (Ergosterol-oleat)
 Stigmast-5-en-3-ol-9-octadecenoat
- 20 (β -Sitosterol-oleat)
 Stigmast-5-en-3-ol-9,12-octadecadienoat
 (β -Sitosterol-linoleat)
 Stigmast-5-en-3-ol-9,12,15-octadecatrienoat
 (β -Sitosterol-linolenat)
- 25 Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-9,12,15-octadecatrienoat
 (Cholesteryl-linolenat)
 Cholestan-3-ol-9-octadecenoat
 (Cholestanol-oleat)
- 30 Cholestan-3-ol-9,12-octadecadienoat
 (Cholestanol-linoleat)
 Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-9-hexadecenoat
 (Cholesterol-9-hexadecenoat)
 Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-5,8,11,14-eicosatetraenoat
 (Cholesterol-arachidonat)
- 35 Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-9,12-octadecadienoat
 (Cholesterol-linoleat)
 Cholest-5-en-3-ol-(3 β)-9-octadecenoat
 (Cholesterol-oleat)
- 40 β -Sitosterol-undecenoat
 β -Sitosterol-lauroylat
 β -Sitosterol-palmitat
 Stigmasterol-undecenoat
 Stigmasterol-laurat
- 45 Stigmasterol-palmitat
 γ -Sitostanol-oleat
 γ -Sitostanol-linoleat
 γ -Sitostanol-linolenat
 γ -Sitosterol-oleat
- 50 Cholest-5-en-3 α -ol-oleat
 5- α -Stigmastan-3 β -ol-oleat
 5- α -Stigmastan-3 β -ol-linolenat
 Cholesta-5,7-dien-3 β -ol-linoleat
 Cholecalciferol-linolenat (Cholecalcio-linoleat)
- 55 10- α -Ergosta-5,7,22-trien-3 β -ol-linoleat
 Stigmast-5-en-3-ol-dodecenoat
 (β -Sitosterol-2-dodecenoat)
 Ergost-5-en-3-ol-dodecenoat
 (Campesterol-10-dodecenoat)
- 60 Cholest-7-en-3-ol-dodecenoat
 Stigmasta-5,22-dien-3-ol-dodecenoat
 (Stigmasterol-2-dodecenoat)
 γ -Sitosterol-dodecenoat
 Cholest-5-en-3-ol-10-undecenoat
- 65 Cholest-5-en-3-ol-2-dodecenoat

- 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
 5 Stigmast-5-en-3-ol-all-trans-retinat
 (β -Sitosterol-all-trans-retinat)
 Stigmast-5-en-3-ol-13-cis-retinat
 (β -Sitosterol-13-cis-retinat)
 Stigmast-5-en-3-ol-azafrinat
 10 Stigmasta-5,22-dien-3-ol-all-trans-retinat
 (Stigmasterol-all-trans-retinat)
 Stigmasta-5,22-dien-3-ol-13-cis-retinat
 (Stigmasterol-13-cis-retinat)
 Stigmasta-5,22-dien-3-ol-arachidonat
 15 Stigmasta-5,22-dien-3-ol-azafrinat
- 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
 20
- Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-crotonat
 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
 25 Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-palmitat
 Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-oleat
 Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-linoleat
 Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-linolenat
 Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-arachidonat
 30 Ergosta-5,7,22-trien-3-ol-azafrinat
 β -Östradiol-3,17-di-all trans-retinat
 β -Östradiol-3-benzoat-17-retinat
- Cholecalciferol-caproylat
 35 Ergocalciferol-caproylat
 Cholecalciferol-10-undecenoylat
 Ergocalciferol-10-undecenoylat
 Cholecalciferol-laurat
 Ergocalciferol-laurat
 40 Cholecalciferol-palmitat
 Ergocalciferol-palmitat
- Cholecalciferol-linoleat
 Ergocalciferol-linoleat
 45 Cholecalciferol-linolenat
 Ergocalciferol-linolenat
 Cholecalciferol-all trans-retinat
 Ergocalciferol-all trans-retinat
- Cholecalciferol-3-ol-1,2,-dipalmitoylglycero-phosphatid
 Cholecalciferol-3-ol-1,2,-dipalmitoylglycero-thiophosphatid
 Cholecalciferol-geranyl-phosphatid
 Cholecalciferol-farnesyl-phosphatid
 Ergocalciferol-3-ol-1,2,-dipalmitoyl-glycero-phosphatid
 55 Ergocalciferol-3-ol-1,2,-dipalmitoyl-glycero-thiophosphatid
 Ergocalciferol-geranyl-phosphatid
 Ergocalciferol-farnesyl-phosphatid
- DL- α -Tocopherol-10-undecenoat
 60 DL- α -Tocopherol-palmitat
 DL- α -Tocopherol-all trans-retinat
 DL- α -Tocopherol-13 cis-retinat
- Malonsäure-bis-Stigmasterylester
 65 Bernsteinsäure-bis-Stigmasterylester

Glutarsäure-bis-Stigmasterylester
 Adipinsäure-bis-Stigmasterylester
 Pimelinsäure-bis-Stigmasterylester
 Suberinsäure-bis-Stigmasterylester
 5 Azelainsäure-bis-Stigmasterylester
 Sebacinsäure-bis-Stigmasterylester

Azelainsäure-bis- β -Sitosterylester
 Sebacinsäure-bis- β -Sitosterylester
 10 Azelainsäure-bis-Ergosterylester
 Sebacinsäure-bis-Ergosterylester
 Azelainsäure-bis-Cholesterylester
 Sebacinsäure-bis-Cholesterylester
 Maleinsäure-bis-Stigmasterylester
 15 Fumarsäure-bis-Stigmasterylester

Maleinsäure-bis- β -Sitosterylester
 Fumarsäure-bis- β -Sitosterylester
 Maleinsäure-bis-Ergosterylester
 20 Fumarsäure-bis-Ergosterylester
 Maleinsäure-bis-Cholesterylester
 Fumarsäure-bis-Cholesterylester
 Azelainsäure-Calciferyl-diester
 Sebacinsäure-Calciferyl-diester
 25 Azelainsäure-Cholecalciferyl-diester
 Sebacinsäure-Cholecalciferyl-diester
 Azelainsäure-DL- α -Tocopheryl-diester
 Sebacinsäure-DL- α -Tocopheryl-diester

30 Die erfindungsgemäss einzusetzenden Tenside oder Tensidgemische können anionaktiv, kationaktiv, amphoter oder nicht-ionogen sein. Am besten sind sie nicht-ionogen und haben ein HLB-Verhältnis (d.h. eine «hydrophilic-lipophilic-balance») zwischen 2 und 18; bevorzugt 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).

35 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 Tagöl 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.

45 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 Ligninsulfosäure, des Dodecylschwefelsäureesters und Sulfonsäuren von Fettalkohol-Äthylenoxyd-Addukten. Die sulfonierten Benzimidazol-Derivate enthalten vorzugsweise zwei Sulfonsäuregruppen und einen Fettsäurerest mit etwa 8–22 C-Atomen. Alkylaryl-Sulfonate sind beispielsweise die Na-, Ca- oder 50 Triäthanolaminsalze der Dodecylbenzol-Sulfonsäure, der Dibutyl-naphthalin-sulfonsäure 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 55 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.

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

65 Bei den kationischen Tensiden handelt es sich vor allem um quaternäre Ammoniumsalze, welche als

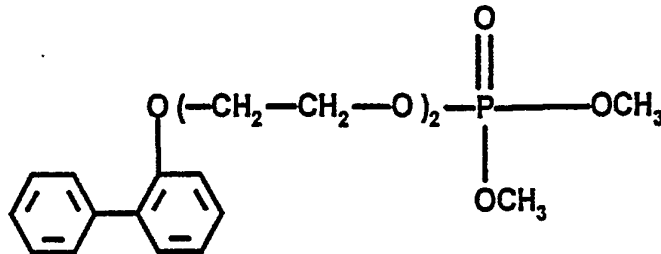
N-Substituenten mindestens einen Alkylrest mit 8 bis 22 C-Atomen enthalten und als weitere Substituenten niedrige, gegebenenfalls halogenierte Alkyl-, Benzyl- oder niedrige Hydroxyalkylreste aufweisen. Die Salze liegen vorab als Halogenide, Methylsulfate oder Äthylsulfate vor, z.B. das Stearyltrimethylammoniumchlorid oder das Benzyl-di(2-chloräthyl)äthylammoniumbromid.

5 In hohem Masse bevorzugt zur Herstellung von erfindungsgemässen, spontan dispergierbaren Konzentraten sind einerseits Phosphorsäureestertenside, wie z.B. Tristyrylphenolpolyoxyäthylen-18-mono/dimethyl-phosphorsäureester (Soprophor® FL, Rhône-Poulenc); Nonylphenol-10-polyoxyäthylen-mono/dimethylphosphorsäureester (Diphaso® 3873, CIBA-GEIGY);

10

15

20



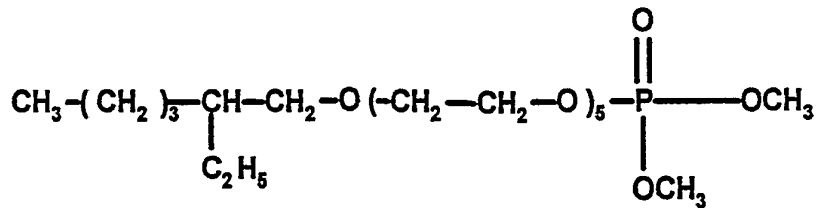
(Tensid 508, CIBA-GEIGY);

25

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

30

35



(Zerostat® AN, CIBA-GEIGY)

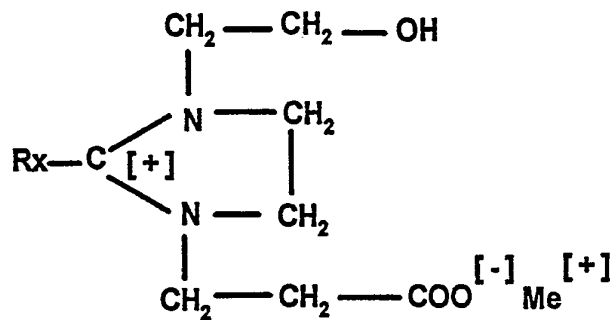
40

und andererseits Betainverbindungen, d.h. amphotere, salz- und wasserfreie Imidazolderivate, wie z.B.:

45

50

55



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

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 Methylenchlorid gereinigt.

Als Zusätze in die erfindungsgemässen spontan dispergierbaren Konzentrate eignen sich Vitamine und Provitamine (wie z.B. Vitamin A, Retinol, Carotine, Tocopherole), sowie auch freie Fettsäuren wie etwa: Valeriansäure, Isovaleriansäure, Sorbinsäure, Isocaprinsäure, Pelargonsäure, Laurinsäure, Myristinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure, Arachidsäure, Behensäure, Hexacosansäure, Octacosansäure,

Pentadecensäure, Decenylsäure, Undecenylsäure, Dodecenylsäure, Oleinsäure, Linolsäure, Linolensäure, Arachidonsäure, Erucasäure, etc.; ferner Fruchtsäuren wie etwa Zitronensäure, Mandelsäure, Äpfelsäure, oder auch β -Glycyrrhetinsäure oder ausgewählte Aminosäuren.

Die mit den erfindungskonformen, neuen biotensiden Estern der Formeln (I) bis (VII) als Lösungsvermittlern, bzw. Co-Emulgatoren (Hydrotropen) hergestellten, spontan dispergierbaren Konzentrate von pharmazeutischen und kosmetischen Wirkstoffen lassen sich in die gängigen pharmazeutischen und kosmetischen Zubereitungen und Darreichungsformen wie Dragees, Tabletten, Kapseln, Pulver, Granulate, Pellets, Cremen, Salben, Gels, Tinkturen oder Zäpfchen zusammen mit den üblichen Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln und Stabilisierungsmitteln einarbeiten.

Werden diese spontan dispergierbaren Konzentrate mit Wasser verdünnt, welches nach den Vorschriften der nationalen Pharmakopöen für intravenöse Lösungen keim- und pyrogenfrei gemacht wurde, so entstehen stabile Mikroemulsionen, die als solche injiziert werden können. Derartige Injektionslösungen werden üblicherweise kurz vor der Anwendung hergestellt; falls erforderlich, können zu diesen wässrigen Injektionspräparaten, ohne dass deren Stabilität beeinträchtigt würde, Lösungsmittel, Stabilisierungsmittel, Konservierungsmittel und Zusätze für die Bereitung isotonischer Lösungen hinzugegeben werden. Die auf die beschriebene Weise erhaltenen Injektionspräparate werden intravenös, intramuskulär, subkutan oder in einer anderen geeigneten Art verabreicht.

Die pharmazeutischen Präparate, welche die mit den erfindungsgetreuen neuen biotensiden Estern der Formeln (I) bis (VII) als Lösungsvermittlern, bzw. Cotensiden (Hydrotropen) hergestellten, spontan dispergierbaren Konzentrate von pharmazeutischen und kosmetischen Wirkstoffen enthalten, sind solche zur enteralen (wie oralen oder rektalen), sowie zur parenteralen oder topischen Verabreichung an Warmblüter.

Die oralen und rektalen Formen dieser Präparate enthalten zwischen 1 bis 95 Gew.-%, vorzugsweise zwischen 10 bis 95 Gew.-% des erfindungsgemässen, spontan dispergierbaren Konzentrates. Sie können z.B. in Dosis-Einheitsform vorliegen, also als Dragees, 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, Traganth, 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 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®), Hydroxypropylmethyl-Celluloseacetatsuccinat (AQOAT®) oder einem Copolymerisat wie Eudragit® L 30 D verwendet.

Als 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-Acetat-Succinat) können das der Erfindung entsprechende, spontan dispergierbare Konzentrat im Gemisch mit Füllstoffen, wie Laktose, Bindemitteln wie Stärke und/oder Gleitmitteln wie Talk oder Magnesium-Stearat 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 Paraffinöl. 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 Äthylenoxyddaddukten (etwa Polyglycerinfettsäureester oder Polyäthylensorbitan-Fettsäureester) mit einem HLB-Wert von unter 8. Zusätze zur Wasserphase sind u.a. Mittel, welche die Austrocknung der Cremes 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, Paraffinöl 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; überdies 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 Cremes 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.

VERFAHRENSBEISPIELE ZUR HERSTELLUNG VON ERFINDUNGSGEMÄSSEN BIOTENSIDEN ESTERN

1. Herstellung von Azafrin-Phytylester

Zu 80 mg Azafrin [Herstellung vgl. Helv. Chim. Acta 58 (1975) 1722–1727 und Helv. Chim. Acta 65 (1982) 353–354] in 50 ml Chloroform werden 65 mg N,N'-Carbonyldiimidazol zugesetzt. Man lässt die Reaktionslösung während 12 Std. bei 20°C stehen und setzt dann 30 mg Phytol (3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol; 33% cis und 67% trans) zu.

Nach weiteren 12 Std. bei 30°C wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand in 50 ml Essigester aufgenommen. Diese Lösung schüttelt man einmal mit 1/10 N Salzsäure und einmal mit 1/10 N Natronlauge aus. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels wird der Rückstand auf einer Silicagelsäule mit Hexan/Essigester (9:1) als Eluiermittel chromatographiert. Man erhält den Azafrinphytylester, mit einer UV-Absorption bei λ_{\max} 233,0 nm, einem Brechungsindex n_D 20°C (BI) von 1,47714 und einem Rf.-Wert von 0,92.

2. Herstellung von all trans Retinsäure-Phytylester

Zu 600 mg all-trans-Retinsäure und 50 mg Dimethylformamid in 50 ml Toluol werden bei 5°C 360 mg Oxalylchlorid in 30 ml Toluol zugetropft. Nach 4 Std. bei 20°C wird die Hälfte des Lösungsmittels am Vakuum abdestilliert. Zur Restlösung werden 300 mg Phytol (3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol; 33% cis und 67% trans) und 50 mg p-Dimethyl-aminopyridin in 30 ml Toluol zugegeben. Die Reaktionslösung wird während 2 Std. am Rückfluss bei 60 bis 70°C erwärmt. Anschliessend wird das Lösungsmittel durch Vakuumdestillation entfernt. Der Rückstand wird auf einer Silicagelsäule mit Hexan/Essigester (9:1) chromatographiert.

Man erhält den All trans-Retinsäure-Phytylester mit einer UV-Absorption bei λ_{\max} 360,5 nm; einem Brechungsindex n_D 20°C (BI) von 1,49266 und Rf.-Werten von 0,67; 0,71 und 0,83.

	IR	2929 cm ⁻¹	ν (CH)
		2867 cm ⁻¹	ν (CH)
5		1738 cm ⁻¹	ν (C=O) Ester
		1701 cm ⁻¹	ν (C=O) Ester
		1583 cm ⁻¹	ν (C=C) a.t.Retinat
10	IR	1462 cm ⁻¹	δ (CH)
		1378 cm ⁻¹	δ (CH ₃)
		1152 cm ⁻¹	ν (C-O) Ester
		969 cm ⁻¹	δ (CH) trans (C-C)
15	FT RAMAN	1585 cm ⁻¹	(C=C)
	C13 NMR	Esterbindung α (CH ₂) Phytol bei 63 ppm	

20 3. Herstellung von all trans-Retinsäure-Farnesylester

25 Zu 600 mg all-trans-Retinsäure in 50 ml Toluol werden bei 5°C 360 mg Oxalychlorid in 30 ml Toluol zugetropft. Nach 10 Std. bei 20°C wird die Hälfte des Lösungsmittels am Vakuum abdestilliert. Die Restlösung wird während einer halben Stunde zu einer Lösung bestehend aus 220 mg 3,7,11-Trimethyl (-2,6,10-dodecatrien-1-ol) [Mischung aus trans-trans und cis-trans Farnesol], 150 mg Dimethylformamid in 40 ml Toluol unter ständigem Rühren bei 20°C zugetropft. Anschliessend wird die Reaktionslösung noch während 2 Std. am Rückfluss bei 60 bis 70°C erwärmt. Darauf wird das Lösungsmittel durch Vakuumdestillation entfernt und der Rückstand auf einer Silicagelsäule mit Hexan/Essigester (9:1) als Eluiermittel chromatographiert.

30 Man erhält den All trans-Retinsäure-Farnesylester mit einer UV-Absorption λ_{max.} von 366,5 nm, einem Brechungsindex von 1,50364 und einem Rf.-Wert von 0,89.

Auf analoge Weise werden auch folgende biotenside Ester hergestellt:

35	All trans-Retinsäure-Phytylester	UV 360,5 nm BI 1,49266 Rf.-Wert 0.83
40	All trans-Retinsäure-Citronellylester	UV 365,5 nm BI 1,51 362 Rf.-Wert 0,88

45 4. Herstellung von Caprylsäure-Phytylester

50 Zu einer Lösung von 3 g Phytol (3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol), 1,5 g Dimethylformamid in 50 ml Toluol wird während einer halben Stunde eine Lösung bestehend aus 2 g Caprylsäurechlorid (Überschuss) in 25 ml Toluol bei 20°C zugetropft.

Die Reaktionslösung erhitzt man anschliessend noch während 2 Std. am Rückfluss auf 60 bis 70°C. Nach der Entfernung des Lösungsmittels durch Vakuumdestillation wird der Rückstand auf einer Silicagelsäule mit Hexan/Essigester (9:1) als Eluiermittel chromatographiert.

55	Man erhält den Caprylsäure-Phytylester	UV 240,0 nm BI 1,46328
----	----------------------------------------	---------------------------

60 Auf entsprechende Weise lassen sich auch folgende biotensiden Ester gewinnen:

65

	Pivalinsäure-Phytylester	UV 236,8 nm BI 1,45750
5	Pelargonsäure-Phytylester	UV 231,8 BI 1,46198
	Crotonsäure-Phytylester	UV 242,0 nm BI 1,46328
10	10-Undecylensäure-Phytylester	
	Laurinsäure-Phytylester	
15	Palmitinsäure-Phytylester	UV 232,8 nm BI 1,46182
	Ölsäure-Phytylester	UV 232,6 nm BI 1,46586
20	Palmitinsäure-Farnesylester	
	Ölsäure-Farnesylester	
	Palmitinsäure-Citronellolester	
25	Ölsäure-Citronellolester	
	Palmitinsäure-Geranylester	
	Ölsäure-Geranylester	

30 5. Herstellung von Azelainsäure-bis-Phytylester

Zu einer Lösung von 6 g Phytol (3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-ol), 2 g Dimethylformamid in 50 ml Toluol wird während einer halben Stunde eine Lösung bestehend aus 2,5 g Azelainsäuredichlorid (Überschuss) in 25 ml Toluol bei 20°C zugetropft.

35 Die Reaktionslösung erhitzt man anschliessend noch während 3 Std. am Rückfluss auf 70°C. Nach der Entfernung des Lösungsmittels durch Vakuumdestillation wird der Rückstand auf einer Silicagelsäule mit Hexan/ Essigester (9:1) als Eluiermittel chromatographiert.

40	Man erhält den Azelainsäure-bis-Phytylester	UV λ_{max} . 233,0 nm BI 1,46444 Rf. 0,89
----	---------------------------------------------	------------------------------------------------------------

45

50

55

60

65

Auf analoge Art werden auch folgende biotensiden Doppellester hergestellt:

5	Sebacinsäure-bis-Phytylester	UV 232,6 nm	
		BI 1,46722	
10	Glutarsäure-bis-Phytylester	UV 240,0 nm	
		BI 1,46622	
15	Fumarsäure-bis-Phytylester	UV 241,6 nm	
		BI 1,46884	
20	Malonsäure-bis-Phytylester	UV 236,8 nm	
		BI 1,46588	
25	Bernsteinsäure-bis-Phytylester IR	2929 cm ⁻¹	δ (CH)
		2868 cm ⁻¹	ν (CH)
		1730 cm ⁻¹	ν (C=O) Ester
		1385 cm ⁻¹	δ (CH ₃)
30	Azelainsäure-bis-Geranylester	1161 cm ⁻¹	ν (C-O) Ester
35	Azelainsäure-bis-Farnesylester		
	Azelainsäure-bis-Citronellylester		
40	Bernsteinsäure-methyl-Phytylester	UV λ _{max.} 240,0 nm	
		BI 1,46024	
45	Bernsteinsäure-äthyl-Phytylester		
	Glutarsäure-methyl-Phytylester		
50	Glutarsäure-äthyl-Phytylester	UV 240,0 nm	
		BI 1,46310	
55	Azelainsäure-methyl-Phytylester		
	Azelainsäure-äthyl-Phytylester		

40 ZUSAMMENSETZUNGSBEISPIELE von erfindungsgemässen, spontan dispergierbaren KONZENTRATEN mit den neuen biotensiden Estern der Formeln (I) bis (VII) als Lösungsvermittler, bzw. Hydro-trope (Coemulgatoren).

a) 0,5 bis 30 Gew.-% eines oder mehrerer pharmazeutischer oder kosmetischer Wirkstoffe
 45 1 bis 40 Gew.-% eines oder mehrerer der erfindungsgemässen biotensiden Ester der Formeln (I) bis (VII)

0 bis 45 Gew.-% eines Phosphorsäureester-Tensides, wie z.B. DIPHASOL® 3873 (CIBA-GEIGY), bzw. SERMUL® EA 188 (SERVO), 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)

50 Invadin® JFC 800% (CIBA-GEIGY) ist ein pharmaverträglicher tert. Octylphenyl-polyoxyäthylenäther mit 9 bis 10 Oxyäthylengruppen.

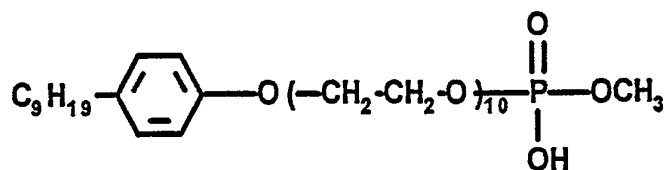
Diphasol® 3873 (CIBA-GEIGY), bzw. das identische Sermul® EA 188 (SERVO) ist ein Mischemulgator, bestehend aus je 50% der beiden Verbindungen mit den Formeln:

55

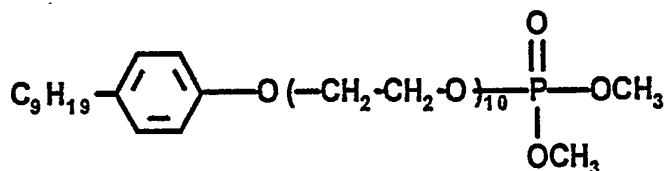
60

65

5



10



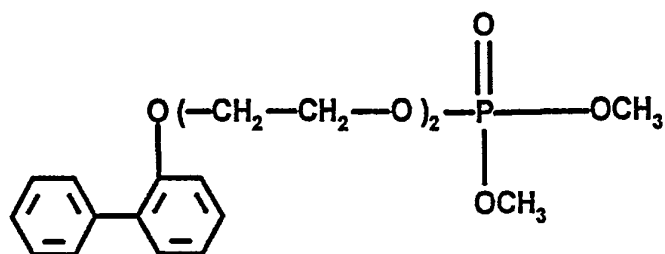
15

Diphasol® 3873 (CIBA-GEIGY)

20

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

25



30

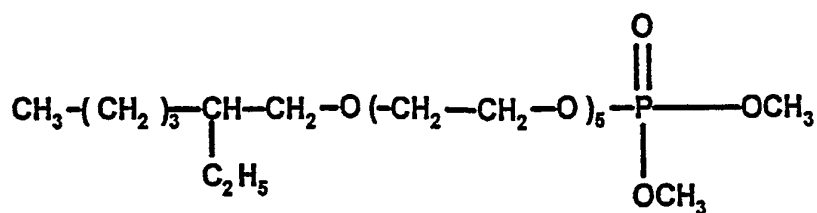
(Tensid 508, CIBA-GEIGY);

35

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

40

45



50

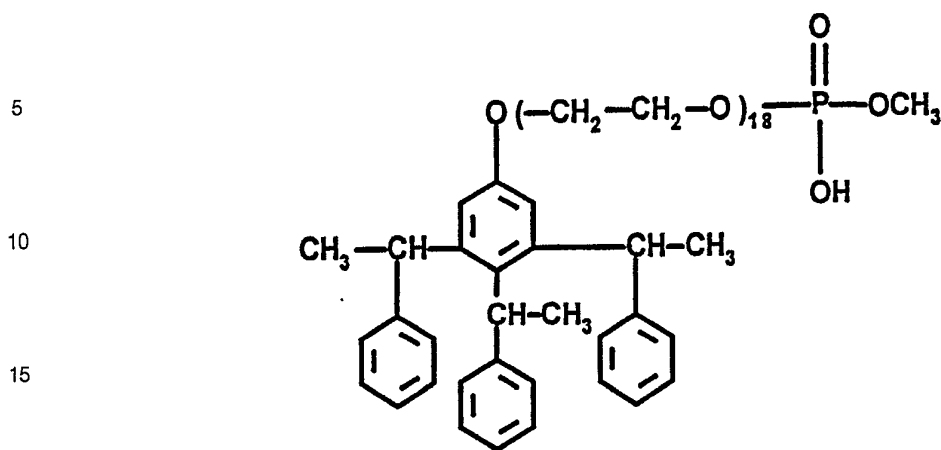
(Zerostat® AN, CIBA-GEIGY)

55

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

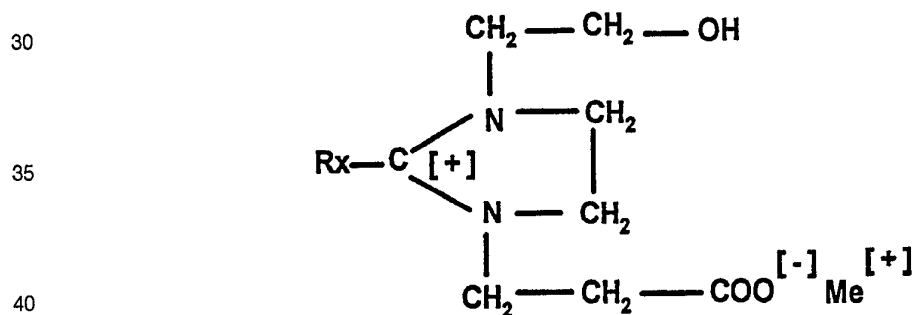
60

65



(Soprophor® FL, Rhône-Poulenc)

- 20
- b) 0,5 bis 30 Gew.-% eines oder mehrerer pharmazeutischer oder kosmetischer Wirkstoffe
 1 bis 40 Gew.-% eines oder mehrerer der erfindungsgemässen biotensiden Ester der Formeln (I) bis (VII)
 25 0 bis 45 Gew.-% einer Betainverbindung, d.h. eines amphoteren, salz- und wasserfreien Imidazolderivates der Formel



- 45
- worin Me⁺ für Wasserstoff, Alkali- und Erdalkaliatome und R_x für C₁- bis C₃₂-Alkyl oder C₂- bis C₃₂-Alkenylgruppen stehen, wobei als Beispiel ausdrücklich das Amphonyl® CAA (Oranienburger Chemikalien A.G.) genannt sei. [Imidazolderivat auf Basis von Cocosfettsäure].
 c) 10 Gew.-% eines öligen antitumoralen Wirkstoffes, ausgewählt aus den Aufzählungen auf Seiten 19ff., wie z.B. 10-Undecenyl-Ergocalciferol-Ester
 20 Gew.-% eines erfindungsgemässen biotensiden Esters der Formeln (I) bis (VII)
 35 Gew.-% Invadin® JFC 800%
 50 35 Gew.-% Diphasol® 3873
 d) 5 Gew.-% eines kristallinen antitumoralen Wirkstoffes, ausgewählt aus den Aufzählungen auf Seiten 19ff., wie z.B. 10-Undecenyl-3-Ergosterylester
 15 Gew.-% eines erfindungsgemässen biotensiden Esters der Formeln (I) bis (VII)
 40 Gew.-% Invadint® JFC 800%
 55 40 Gew.-% Soprophor® FL oder Amphonyl® C-AA

VERGLEICHSPROBEN MIT UNTERSCHIEDLICHEN KONZENTRAT-ZUSAMMENSETZUNGEN

GRUNDLAGE:

- 60 10 Gew.-% Cholecalciol-10-Undecenoat (C 11:1 - D₃)
 10 Gew.-% Undecenyl-Citronnellester (C 11:1-CITRO)
 80 Gew.-% TENSIDMISCHUNG No. 1 bis 8
 Prüfung als wässrige Mikro-, bzw. Makroemulsion 1:1000 (= 1000 ppm Wirksubstanz-Gehalt) in-vitro
 mit Py6-Zellen (Virus transformierte Maus-Fibroblasten)
 65

	KONZENTRATE mit:			Oberflächenspannung (Plattenmethode)
5	No. 1	50:50	Invadin JFC 800%/Soprophor FL	33,8 mN/m
	No. 2	60:40	Invadin JFC 800%/Amphonyl CAA	30,6 mN/m
	No. 3	50:50	Invadin JFC 800%/Diphosal 3873	31,6 mN/m
	No. 4	100%	Cremophor EL	36,9 mN/m
10	No. 5	50:50	Invadin JFC 800%/Glucate SS	31,7 mN/m
	No. 6	50:50	Invadin JFC 800%/Phosal 75 SA	28,3 mN/m
	No. 7	50:50	Invadin JFC 800%/Phospholipon 80	32,6 mN/m
15	No. 8	100%	Phospholan PMP 9	31,7 mN/m

ZYTOXIZITÄT auf Py6-Zellen: höchste noch wirksame Verdünnung 1:

	KONZENTRAT	24 h	48 h	72 h
	No. 1	3,2 Mio.	12,8 Mio.	12,8 Mio.
25	No. 2	3,2 Mio.	12,8 Mio.	12,8 Mio.
	No. 3	3,2 Mio.	12,8 Mio.	12,8 Mio.
	No. 4	400 000	800 000	800 000
30	No. 5	12,8 Mio.	25,6 Mio.	25,6 Mio.
	No. 6	400 000	400 000	400 000
	No. 7	6,4 Mio.	6,4 Mio.	12,8 Mio.
35	No. 8	1,6 Mio.	3,2 Mio.	3,2 Mio.

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

a) Granulierung

40	Metolose® 90 SH-4000 (Shin-Etsu Chemical)	90,0 g
	Avicel® PH-101	80,3 g
45	Erfindungsgemässes KONZENTRAT	139,4 g
	Aerosil® 200	80,3 g
	Σ	390,0 g

50 Granulieren/formen im Schnellmischer 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

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

60

65

c) Zusammensetzung fertiges Granulat/bzw. Micropellets

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

10 N.B. MSR = Magensaft-Resistenz. Die Pellets/Granulate gemäss a) können auch ohne Befilmung unmittelbar in Kapseln abgefüllt werden, welche aus ACOAT® (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 angemessen steuern. Diese neuartige Darreichungsform weist gegenüber Gelatinekap-
 15 seln für die erfindungsgemässen Konzentrate eine massgeblich verbesserte Stabilität auf.

BESTIMMUNG DER MIZELL-RADIEN VON MIKROEMULSIONEN, WELCHE AUS ERFINDUNGSGEMÄSSEN KONZENTRATEN GEBILDET WERDEN.

20 Folgende erfindungsgetreu aufbereiteten KONZENTRATE werden mit Wasser im Verhältnis 1:1000 (berechnet auf den gewichtsmässigen Gehalt an antitumoralem Wirkstoff) verdünnt:

- a)
- 10 Gew.-% 10-Undecenylsäure-Ergocalcifylester
 - 20 Gew.-% Azelainssäure-bis-Citronellylester
 - 25 35 Gew.-% Invadin® JFC 800%
 - 35 Gew.-% Diphazol® 3873

- b)
- 5 Gew.-% 10-Undecenylsäure-Ergosterylester
 - 30 15 Gew.-% 10-Undecenylsäure-Phytylester
 - 40 Gew.-% Invadin® JFC 800%
 - 40 Gew.-% Diphazol® 3873

35 Am Institut für Polymere der E.T.H. Zürich (Prof. Dr. Pier Luigi LUISI und Prof. Dr. Peter SCHUR-
 TENBERGER) wurden mit den ausgebildeten Mikroemulsionen Ultralichtstreu-Messungen durchgeführt. Es ergab sich, dass DIE HYDRODYNAMISCHEN RADIEN DER MIZELLEN FÜR DIE BEIDEN UNTERSUCHTEN MIKROEMULSIONEN UM 1 BIS 1,2 NM BETRUGEN.

BEISPIELE für eine Wirkungserhöhung bei Konzentraten, welche die erfindungsgemässen
 40 LÖSUNGSVERMITTLER enthalten:
 Zytotoxizität auf Py6-Zellen (Polyoma-transformed 3T3-Zellen der Maus; Fibroblasten)

45		Grösste zytotoxische Verdünnung	
		24 h Exp.	48 h Exp.
	β -Östradiol – Konzentrat 1)	1:327 680	1:655 360

- 50 N.B. :
 1) Konzentrat mit
 3,2 Gew.-% β -Östradiol [1,3,5-Östradiol-3,17 β -diol]
 32,2 Gew.-% Fumarsäure-Phytyl-diester
 64,5 Gew.-% Invadin JFC 800%

55		Grösste zytotoxische Verdünnung	
		24 h Exp.	48 h Exp.
60	D ₃ - C 11:1-Konzentrat purum, mit DMSO angesetzt	1:2 560	1:2 560
65	D ₃ C 11:1-Konzentrat 2) mit dest. Wasser angesetzt	1:512 000	1:512 000

N.B.:

- 2) Konzentrat mit
 10 Gew.-% Wirkstoff Undecenylsäure-Cholecalciferol-Ester
 5 45 Gew.-% Azelainsäure-Phytyl-diester
 45 Gew.-% Invadin JFC 800%

SIMULIERUNG des elektroosmotischen Austausches der MIRKROMIZELLEN

10 Die Überprüfung der Diffusion einer erfindungsgetreuen Mikroemulsion mit Hilfe des Dialyseschlau-
 ches zeigte einen eher langsamen Verlauf, mit abgeschwächter Tendenz zum Ausgleich. Dauer 12 bis
 20 h, je nach Polarität der Tensidmischung. Es wird jedoch kein voller Konzentrationsausgleich erreicht;
 die Membran hat eine Barrierenwirkung.

15 Dasselbe ist der Fall bei Einsatz einer (abgeänderten) Franzzelle, in die eine rohe, ungebleichte, ge-
 spaltene Kalbshaut eingeführt wurde. Zwar wandert die gesamte Konzentratmenge, aber ohne Nachwa-
 schen adsorbiert bei Raumtemperatur ein Teil des Konzentrates in der Membran selber.

20 Die Beobachtung im elektrischen Feld brachte eine kombinierte Chromatographie-Elektrophorese-Fil-
 terteknik zum Einsatz. Die Versuchsanlage umfasste ein 3-Kammer-Elektrophoresegerät, bei dem die
 einzelnen Kompartimente unter sich durch Glasfasermikrofilter (Whatman GF/D No. 1823) abgetrennt
 sind, welche je mit einer präparierten Hornhaut aus frischem Schweinsohr beschichtet wurden. Man gibt
 25 10 mM H₃PO₄ oder Acetatpufferlösung pH 4,65 in die Kammer mit der Anode und 10 mM NaOH oder
 Na-Tetraboratpufferlösung pH 8,5 für HPCE (Fluka No. 82 602) zu jener mit der Kathode, spritzt die
 (markierte) Mikroemulsion in die mittlere Kammer, setzt ein elektrisches Feld an mit 25 V und 1–2 mA
 und lässt während 1 h ausgleichen. Dann kann man die Spannung erhöhen auf 40 V und mit 5–10 mA
 30 limitieren. Die mit einem Tensidmantel umhüllten Ultramikromizellen einer erfindungsgemässen Mi-
 kroemulsion 1:100, gebildet aus einem 2%-MARI GENOL®-KONZENTRAT, enthaltend 200 ppm Wirk-
 substanz, beginnen langsam und stetig in Richtung der Anode (bzw. der Kathode) zu wandern, sintern
 vorerst vollständig in die Hornhaut ein und durchdringen sie anschliessend mindestens zum Teil, je
 nach Zusammensetzung des Konzentrates.

30 In Analogie zur Wirkungsweise des osmotischen Druckes beim Wachstum und der Nährstoffaufnah-
 me der Pflanzen findet bei der Transmembran-Elektrophorese mit Kammern ein gerichteter Transport-
 vorgang durch die Naturmembranen (als Filter und elektrischer Widerstand) statt: es entstehen deut-
 liche Niveauunterschiede zwischen den Trennstufen. Die an sich ungeladenen Esterverbindungen wer-
 den also dergestalt im elektrischen Feld beweglich gemacht und bekommen ihre Zielrichtung.

TOPISCHE ANWENDUNG von MARI GENOL®-KONZENTRATEN am Menschen

35 Am Spital für Infektionskrankheiten Amadeo di Savoia, Turin (Leitung Prof. Dott. Walter GRILLONE)
 wurden bei freiwilligen Patienten erfindungsgemässe Konzentrate mit Erfolg gegen das Kaposi-Sarkom
 bei AIDS-Kranken eingesetzt. Die klinischen Versuche wurden mit Konzentraten vorgenommen, welche
 als Wirksubstanzen, bzw. Coemulgatoren und Emulsionsbildner Sterolester, bzw. biotenside Lösungs-
 40 vermittler enthielten.

40 Innerhalb von zwei Wochen ist eine vollständige Rückbildung des Syndroms festzustellen; die äus-
 serlich sichtbaren Symptome der tumoralen Infiltration und der charakteristischen Pigmentierung sind
 abgeklungen, die Prüfungen werden fortgesetzt.

N.B. MARI GENOL® ist ein eingetragenes Markenzeichen (TM) der Firma MARI GEN S.A., RIEHEN.

45 Patentansprüche

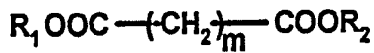
1. Biotenside Ester der allgemeinen Formeln (I) bis (VII)

50

55

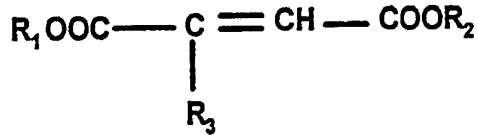
60

65



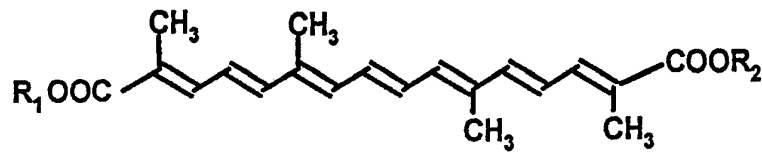
(I)

5



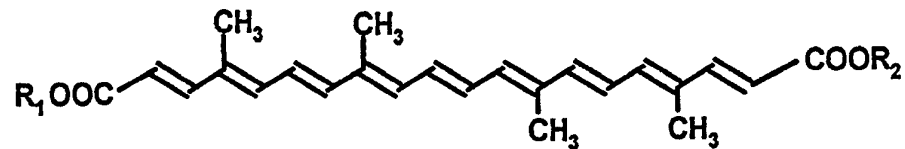
(II)

10



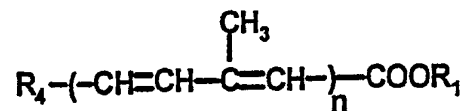
(III)

15



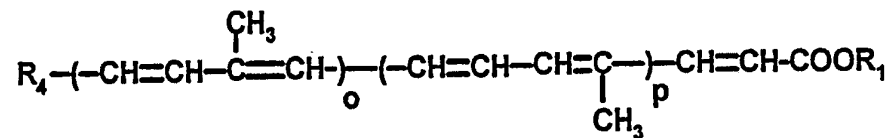
(IV)

25



(V)

35



(VI)

45



(VII)

50

wobei in den Formeln (I) bis (VII)

55

R_1
 3,7-Dimethyl-6-octenyl
 (E)-3,7-Dimethyl-2,6-octadien-1-yl
 3,7,11-Trimethyl-2,6,10-dodecatrien-1-yl
 3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-yl oder
 3,7,11,15-Tetramethyl-1-hexadecen-3-yl bedeutet

60

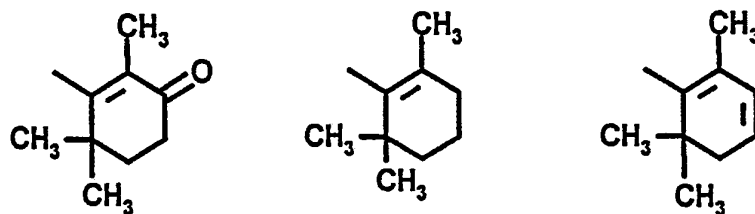
R_2 Wasserstoff, C_1 bis C_4 -Alkyl, 3,7-Dimethyl-6-octenyl, (E)-3,7-Dimethyl-2,6-octadien-1-yl; 3,7,11-Trimethyl-2,6,10-dodecatrien-1-yl; 3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-yl oder 3,7,11,15-Tetramethyl-1-hexadecen-3-yl bezeichnet

65

m die Zahlen 1 bis 18 meint
 R_3 für Wasserstoff oder Methyl steht

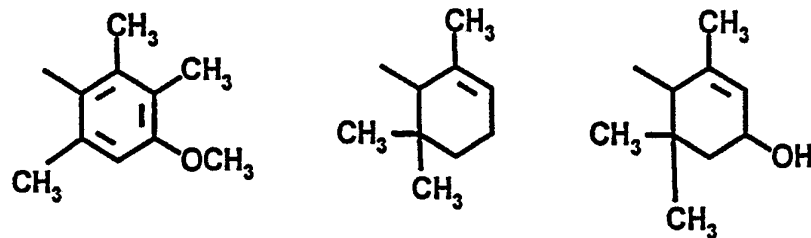
R₅ C₁ bis C₃₂-Alkyl oder C₂ bis C₃₂-Alkenyl, bzw. C₂ bis C₃₂-Alkapolyen darstellt
n, o, p die Zahlen 1, 2, 3, 4 oder 5 symbolisieren und
R₄ für eines der Radikale der nachstehenden Formeln

5



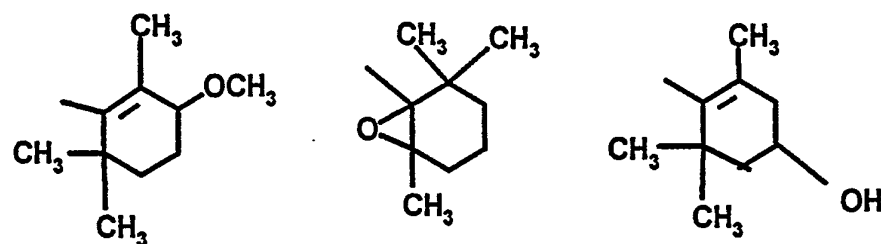
10

15



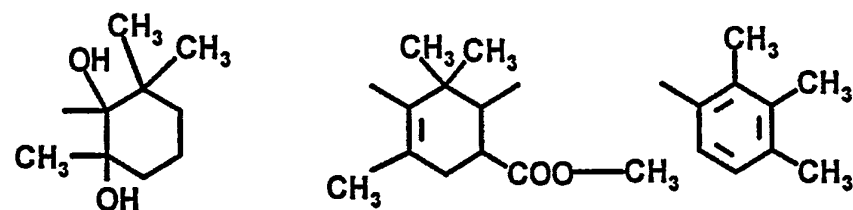
20

25



30

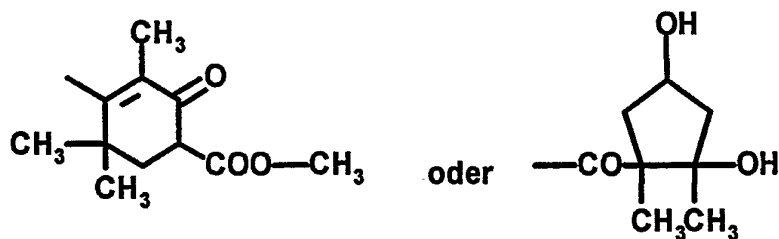
35



40

45

50



55

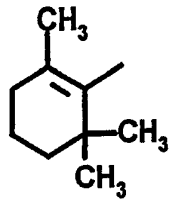
steht.

60

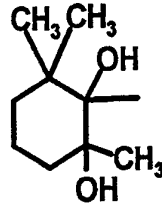
2) Biotensider Ester gemäss Anspruch 1), wobei in den Formeln (I) bis (VII) R₁ 3,7-Dimethyl-6-octenyl, (E)-3,7-Dimethyl-2,6-octadien-1-yl; 3,7,11-Trimethyl-2,6,10-dodeca-trien-1-yl; 3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecen-1-yl oder 3,7,11,15-Tetramethyl-1-hexadecen-3-yl bedeutet, R₂ Methyl, Citronellyl, Geranyl, Farnesyl, Phytlyl oder Isophytlyl bezeichnet, R₃ für Wasserstoff steht, R₅ eine C₈ bis C₂₂-Alkylgruppe oder eine C₈ bis C₂₂-Alkenyl-, bzw. C₈ bis C₂₂-Alkapolyengruppe bestimmt; n und o die Zahlen 1 oder 2 und p die Zahl 1 darstellen und R₄ für die Radikale der Formeln

65

5



10



3) Einer der folgenden biotensiden Ester gemäss Anspruch 2

- Bernsteinsäure-bis-Phytylester
- Malonsäure-bis-Phytylester
- 15 Glutarsäure-bis-Phytylester
- Fumaräsure-bis-Phytylester
- Adipinsäure-bis-Phytylester
- Pimelinsäure-bis-Phytylester
- Suberinsäure-bis-Phytylester
- 20 Azelainsäure-bis-Phytylester
- Sebacinsäure-bis-Phytylester
- Glutarsäure-bis-Citronellylester
- Fumarsäure-bis-Citronellylester
- Azelainsäure-bis-Citronellylester
- 25 Sebacinsäure-bis-Citronellylester

- All trans-Retinsäure-Citronellylester
- All trans Retinsäure-(E)-Geranylester
- All trans-Retinsäure-Farnesyester
- 30 All trans-Retinsäure-Phytylester
- Azafrin-Phytylester

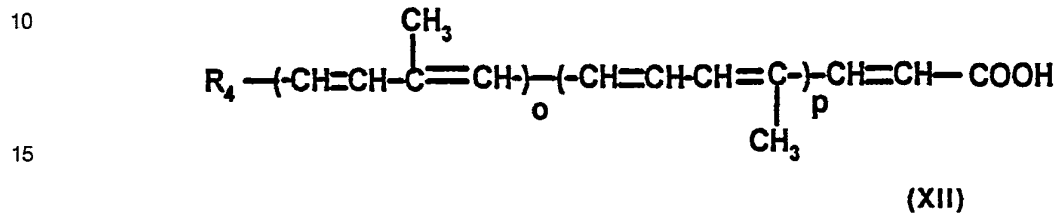
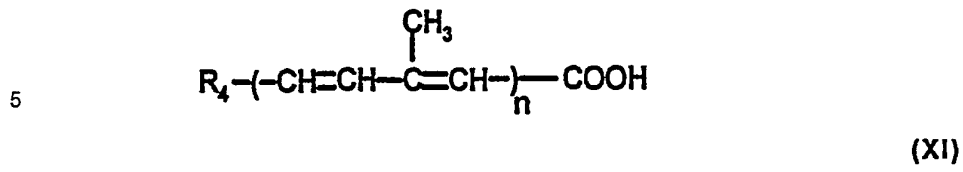
- Crotonyl-Phytolat
- Valeryl-Phytolat
- 35 Pivaloyl-Phytolat
- Caproyl-Phytolat
- Pelargonyl-Phytolat
- 10-Undecenoyl-Phytolat
- trans-2-Dodecenyl-Phytolat
- 40 Lauryl-Phytolat
- Palmoyl-Phytolat
- Elainsäure-Phytolat
- Linolsäure-Phytolat
- Linolensäure-Phytolat
- 45 Bernsteinsäure-Methyl-Phytyl-diester
- Bernsteinsäure-Äthyl-Phytyl-diester
- Glutarsäure-Methyl-Phytyl-diester
- Glutarsäure-Äthyl-Phytyl-diester
- Azelainsäure-Methyl-Phytyl-diester
- 50 Sebacinsäure-Methyl-Phytyl-diester

4. Verfahren zur Herstellung von biotensiden Estern der Formeln (I) bis (VII) gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formeln (XI) bis (XVII)

55

60

65



20 worin n, o und p die Zahlen 1, 2, 3, 4 oder 5 bedeuten und R₄ für eines der Radikale der folgenden Formeln

25

30

35

40

45

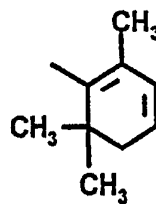
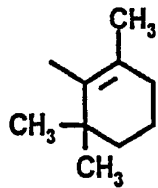
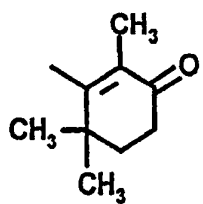
50

55

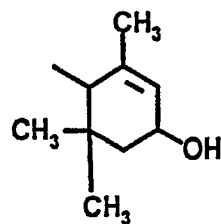
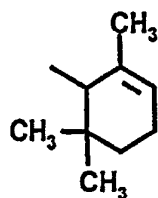
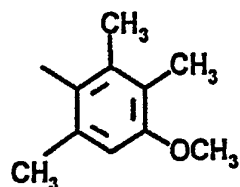
60

65

5



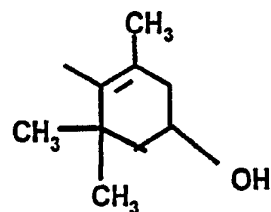
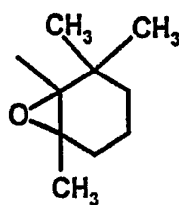
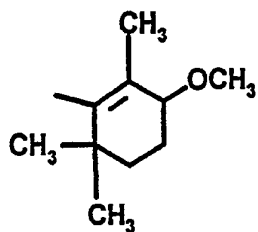
10



15

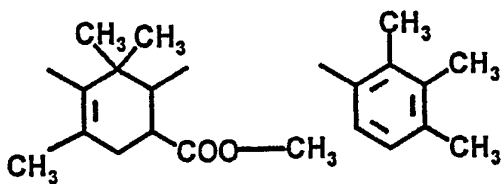
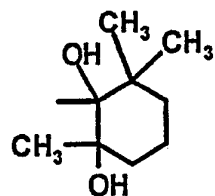
20

25



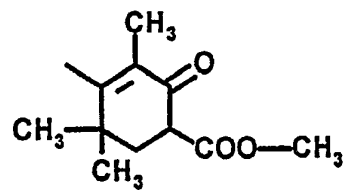
30

35

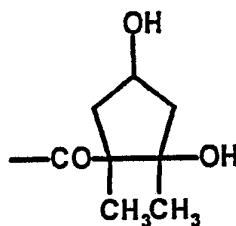


40

45



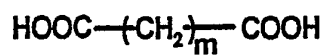
oder



50

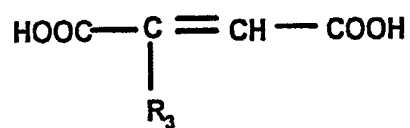
steht

55



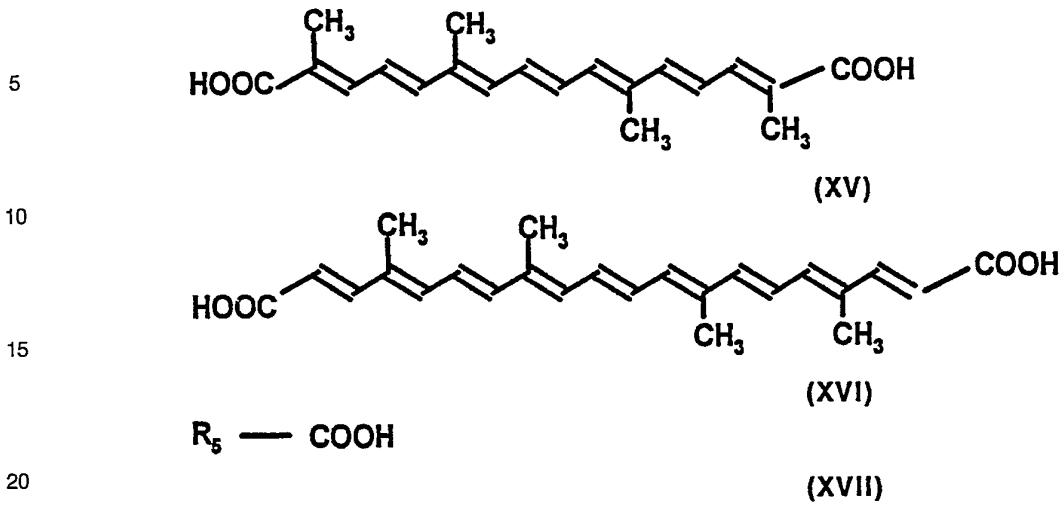
(XIII)

60



(XIV)

65



und wobei in der Formel (XIII) m die Zahlen 1 bis 18 bezeichnet, R_3 in der Formel (XIV) für Wasserstoff oder Methyl steht und R_5 in der Formel (XVII) eine C_1 bis C_{32} -Alkyl oder eine C_2 bis C_{32} -Alkenyl-, bzw. Alkylpolyengruppe bedeutet, mit einem Chlorierungs-, bzw. Bromierungsmittel in das Säurechlorid, bzw. das Säurebromid überführt und dieses dann bei einer Temperatur von 40 bis 120°C in einem indifferenten Lösungsmittel und in Gegenwart eines Katalysatoren mit Geraniol, Farnesol, Citronellol, Phytol oder Isophytol umgesetzt.

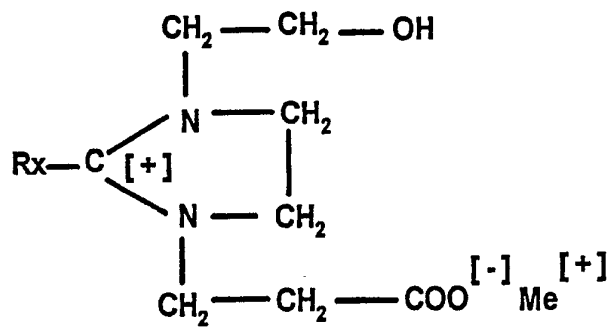
5. Spontan dispergierbares Konzentrat, dadurch gekennzeichnet, dass es als Hydrotrop, bzw. als Lösungsvermittler
 0,001 bis 50 Gew.-% eines biotensiden Esters der Formeln (I) bis (VII), bzw. Kombinationen davon gemäss Anspruch 1, sowie
 0,001 bis 30 Gew.-% einzelner oder mehrerer pharmazeutischer oder kosmetischer Wirkstoffe
 0,001 bis 90 Gew.-% eines pharmaverträglichen Tensides oder Tensidgemisches
 0 bis 10 Gew.-% eines Vitamins oder Provitamins
 0 bis 10 Gew.-% einer freien Fett- oder Fruchtsäure oder einer Aminosäure und übliche Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel enthält.

6. Spontan dispergierbares Konzentrat gemäss Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass es als Hydrotrop, bzw. als Lösungsvermittler
 10 bis 50% eines biotensiden Esters der Formeln (I) bis (VII), bzw. Kombinationen davon gemäss Anspruch 1, sowie
 0,5 bis 30 Gew.-% einzelner oder mehrerer pharmazeutischer oder kosmetischer Wirkstoffe
 0 bis 45 Gew.-% eines Phosphorsäureester-Tensides und
 5 bis 45 Gew.-% des pharmaverträglichen tert. Octylphenylpolyoxyäthylenäthers mit 9 bis 10 Oxyäthylengruppen enthält.

7. Spontan dispergierbares Konzentrat gemäss Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass es als Hydrotrop, bzw. als Lösungsvermittler
 20 Gew.-% eines biotensiden Esters der Formeln (I) bis (VII), bzw. Kombinationen davon gemäss Anspruch 1, sowie
 10 Gew.-% eines öligen antitumoralen Wirkstoffes
 35 Gew.-% des pharmaverträglichen tert. Octylphenyl-polyoxyäthylenäthers mit 9 bis 10 Oxyäthylengruppen und
 35 Gew.-% eines Phosphorsäureester-Tensides enthält.

8. Spontan dispergierbares Konzentrat gemäss Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass es als Hydrotrop, bzw. als Lösungsvermittler
 20 Gew.-% eines biotensiden Esters der Formeln (I) bis (VII), bzw. Kombinationen davon gemäss Anspruch 1, sowie
 10 Gew.-% eines öligen antitumoralen Wirkstoffes
 20 bis 45 Gew.-% eines Tensides der Formel

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



worin Me⁺ für Wasserstoff, Alkali- und Erdalkaliumatome und R_x für C₁- bis C₃₂-Alkyl oder C₂- bis C₃₂-Alkenylgruppen stehen und 20 bis 60 Gew.-% des tert. Octylphenylpolyoxyäthylenäthers mit 9-10 Oxyäthylengruppen enthält.

9. Spontan dispergierbares Konzentrat gemäss Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass es als Hydrotrop, bzw. als Lösungsvermittler

15 Gew.-% eines biosurfactanten Esters der Formeln (I) bis (VII), bzw. Kombinationen davon gemäss Anspruch 1, sowie

5 Gew.-% eines kristallinen antitumoralen Wirkstoffes

40 Gew.-% des pharmaverträglichen tert. Octylphenylpolyoxyäthylenäthers mit 9 bis 10 Oxyäthylengruppen und

40 Gew.-% eines Phosphorsäureester-Tensides oder eines amphoteren, wasser- und salzfreien Imidazolderivates enthält.

10. Therapeutisches Systempräparat, welches 1 bis 95 Gew.-% des spontan dispergierbaren Konzentrates gemäss Anspruch 5, einen pharmaverträglichen Zusatzstoff, Lösungsmittel oder Stabilisator oder ein Gemisch davon enthält und welches in Dosis-Einheitsform als Micropellets, Granulat, Dragees, Suppositorien, Ampullen oder als Kapseln vorliegt.