

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
6. September 2002 (06.09.2002)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 02/067651 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:
Nicht klassifiziert

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP02/02072

(22) Internationales Anmeldedatum:
27. Februar 2002 (27.02.2002)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
101 09 763.8 28. Februar 2001 (28.02.2001) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von
US): GRÜENTHAL GMBH [DE/DE]; Zieglerstrasse 6,
52078 Aachen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BARTHOLOMÄUS,
Johannes [DE/DE]; In den Atzenbenden 54, 52080
Aachen (DE). KUGELMANN, Heinrich [DE/DE];
Blücherplatz 7, 52068 Aachen (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW,
MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG,
SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK,
ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR),
OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu
veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen
Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on
Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe
der PCT-Gazette verwiesen.



WO 02/067651 A2

(54) Title: PHARMACEUTICAL SALTS

(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCH SALZE

(57) Abstract: The invention relates to pharmaceutical salts comprised of a pharmaceutical active substance and of at least one sugar substitute, to medicaments containing these salts, and to the use of these salts for producing medicaments

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Salze aus einem pharmazeutischen Wirkstoff und wenigstens einem Zuckerersatzstoff, Arzneimittel enthaltend diese Salze sowie die Verwendung dieser Salze zur Herstellung von Arzneimitteln.

Pharmazeutische Salze

Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Salze aus einem Wirkstoff und wenigstens einem Zuckerersatzstoff, Arzneimittel enthaltend diese Salze sowie die Verwendung dieser Salze zur Herstellung von Arzneimitteln.

Eine Vielzahl von pharmazeutischen Wirkstoffen mit ausgezeichneter Wirksamkeit führt bei oraler Gabe zu einem stark bitteren, häufig ekelerregenden Geschmacksempfinden beim Patienten. Bei manchen Patienten resultiert aus diesem negativen Geschmackserlebnis eine mangelnde Einhaltung der Dosierungsvorschrift sowie eine mangelnde Akzeptanz der entsprechenden Arzneimittel, die einen solchen Wirkstoff bereits bei der Einnahme freisetzen.

Die Formulierung von pharmazeutischen Wirkstoffen mit sehr guter Wasserlöslichkeit zu Arzneimitteln bereitet in der pharmazeutischen Praxis häufig Probleme. So ist die Herstellung von Arzneiformen mit kontrollierter Freisetzung aufgrund der sehr guten Wasserlöslichkeit von Wirkstoffsalzen oftmals erschwert. Eine Retardierung dieser Wirkstoffe kann zwar beispielsweise durch das Überziehen der Arzneiformen mit retardierenden Filmüberzügen erreicht werden. Diese Art der Retardierung ist aber mit einem relativ hohen Aufwand verbunden, da retardierende Filmüberzüge aus wäßrigen Überzugssystemen für sehr gut wasserlösliche Wirkstoffe häufig nur eine unzureichende Diffusionsbarriere darstellen. Die Herstellung dieser retardierten Wirkstoff-Zubereitungen erfordert daher relativ aufwendige Überzugsverfahren mit mehrschichtigen Filmen. Sofern solche retardierenden Überzüge aus organischen Lösungsmitteln aufgebracht werden, verteuert die damit verbundene Umwelt- und Lösungsmittelrückstandproblematik zusätzlich die Herstellung entsprechender Zubereitungen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, pharmazeutische Verbindungen von Wirkstoffen zur Verfügung zu stellen, die keinen bitteren Geschmack aufweisen. Vorzugsweise sollen sich die entsprechenden Wirkstoffverbindungen einfacher formulieren und effektiver retardieren lassen.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe durch die Bereitstellung pharmazeutischer, d.h. physiologisch verträglicher Salze aus einem pharmazeutischem Wirkstoff und wenigstens einem Zuckerersatzstoff gelöst.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher pharmazeutische Salze aus einem pharmazeutischem Wirkstoff und wenigstens einem Zuckerersatzstoff, wobei pharmazeutische Salze aus Tramadol und einem Zuckerersatzstoff ausgenommen sind.

In einer bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung beträgt die Löslichkeit der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Salze in Wasser ≤ 250 mg/ml Wasser, bevorzugt ≤ 200 mg/ml, besonders bevorzugt ≤ 150 mg/ml, ganz besonders bevorzugt ≤ 100 mg/ml. Dies zeigt sich insbesondere auch dadurch, daß die Wasserlöslichkeit der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Salze gegenüber der Wasserlöslichkeit des best wasserlöslichen Salzes des entsprechenden Wirkstoffs gemäß Pharmazeutische Stoffliste, 12. Auflage ABDATA Pharma-Daten-Service, 65735 Eschborn/Taunus, vorzugsweise gegenüber dem entsprechenden Hydrochlorid um mindestens 50 %, vorzugsweise um mindestens 65 %, besonders bevorzugt um mindestens 75 %, ganz besonders bevorzugt um mindestens 85 % verringert ist. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt somit als Teil der Offenbarung.

Als Zuckerersatzstoffe kommen erfindungsgemäß alle Zuckerersatzstoffe in Frage, die unter Ausbildung einer wenigstens einfach negativ geladenen Form mit dem jeweiligen pharmazeutischen Wirkstoff ein Salz bilden können. Erfindungsgemäß werden auch pharmazeutische Salze umfaßt, in denen der pharmazeutische Wirkstoff zwei oder mehr verschiedene Zuckerersatzstoffe als Salzpartner aufweist. Bevorzugt enthalten die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Salze als salzbildende Zuckerersatzstoffe Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam, besonders bevorzugt Saccharin.

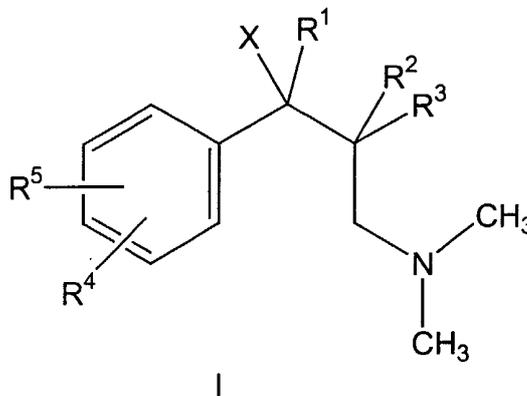
Als Wirkstoffe kommen erfindungsgemäß alle pharmazeutischen Wirkstoffe in Frage, die unter Ausbildung einer wenigstens einfach positiv geladenen Form mit dem/den jeweiligen Zuckerersatzstoff(en) in anionischer Form ein Salz bilden können.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung ist der salzbildende Wirkstoff in dem erfindungsgemäßen pharmazeutischen Salz ausgewählt aus der Gruppe der salzbildenden Analgetika, Antiadiposita, Analeptika, Antihypoxämika, Antirheumatika, Opioid-Antagonisten, Anthelminika, Antiallergika, Antiarrhythmika, Antibiotika, Antidementiva (Nootropica), Antidiabetika, Antiemetika, Antivertiginosa, Antiepileptika, Antihypertonika, Antihypotonika, Antimykotika, Antiphlogistika, Antitussiva, Expectorantia, Arteriosklerosemittel, β -Rezeptorenblocker, Kalziumkanalblocker, Broncholytika, Antiasthmatica, Cholinergika, Diuretika, durchblutungsfördernde Mittel, Entwöhnungsmittel, Geriatrika, Hypnotika, Sedativa, Immunmodulatoren, Mundtherapeutika, Rachentherapeutika, Koronarmittel, Lipidsenker, Lokalanästhetika, Neuraltherapeutika, Magenmittel, Darmmittel, Migränemittel, Muskelrelaxantia, Narkosemittel, Neuropathiepräparate, Ophthalmika, Otologika, Parkinsonmittel, Psychopharmaka, Rhinologika, Sinusitismittel, Spasmolytika, Thrombocytenaggregationsmemmer, Tuberculosemittel, Urologica und Zystostatika. Besonders bevorzugt ist der salzbildende Wirkstoff

ausgewählt aus der Gruppe der salzbildenden Analgetika, Analeptika, Antihypoxämika, Antiallergika, Antiarrhythmika, Antiemetika, Antivertiginosa, Antihypertonika, Antihypotonika, Antitussiva, Expectorantia, β -Rezeptorenblocker, Kalziumkanalblocker, Ophthalmika, Otologika, Spasmolytika und Urologica. Ganz besonders bevorzugt ist der salzbildende Wirkstoff ausgewählt aus der Gruppe der salzbildenden Analgetika, wobei Tramadol ausgenommen ist.

Sofern der pharmazeutische Wirkstoff ein salzbildendes Analgetikum ist, handelt es sich bevorzugt um ein salzbildendes Opioid oder ein salzbildendes Opioid-Analogon, wie in E. Friderichs, T. Christoph, H. Buschmann, "Analgesics and Antipyretics", Ullmann`s Encyclopedia of Industrial Chemistry, Sixth Edition on CD-ROM, Wiley-VCH, Weinheim, 2000 oder in Pharmaceuticals, J.L. McGuire (Editor), Analgesics and Antipyretics, Band 2, Seiten 341-434, Wiley-VCH, Weinheim offenbart oder um Ephedrin, Chloroquin, Lidocain, Ethaverin, Preglumetacin oder Triflupromazin. Die entsprechenden Offenbarungen werden hiermit als Referenz eingeführt und gelten somit als Teil der vorliegenden Offenbarung. Besonders bevorzugt ist das salzbildende Analgetikum ausgewählt aus der Gruppe Morphin, Codein, Ethylmorphin, Diacetylmorphin, Dihydrocodein, Etorphin, Hydrocodon, Hydromorphon, Levorphanol, Oxycodon, Oxymorphon, Pethidin, Ketobemidon, Fentanyl, Alfentanil, Remifentanil, Sufentanil, Levomethadon, Levomethadyl, Dextromoramid, Dextropropoxyphen, Diphenoxylat, Piritramid, Tilidin, Buprenorphin, Butorphanol, Dezozin, Meptazinol, Nalbuphin, Nalorphin, Pentazocin, Flupirtin und Nefopam oder ein Vertreter von der Gruppe Ephedrin, Chloroquin, Lidocain, Ethaverin, Preglumetacin und Triflupromazin. Ganz besonders bevorzugt ist das salzbildende Analgetikum ein salzbildendes Opioid oder Opioid-Analogon ausgewählt aus der Gruppe Morphin, Codein, Hydrocodon, Hydromorphon, Oxycodon, Tilidin, Fentanyl und Buprenorphin.

Ebenfalls bevorzugt ist der salzbildende Wirkstoff eine salzbildende Verbindung von 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindungen der allgemeinen Formel I



worin jeweils

X für OH, F, Cl, H oder eine OCOR⁶-Gruppe steht,

R¹ für eine C₁₋₄-Alkylgruppe steht,

R² für H oder eine C₁₋₄-Alkylgruppe und R³ für H oder eine geradkettige C₁₋₄-Alkylgruppe steht oder die Reste R² und R³ zusammen einen C₄₋₇-Cycloalkylrest bilden, und

wenn R⁵ H ist, R⁴ meta-O-Z bedeutet mit Z gleich H, C₁₋₃-Alkyl, PO(O-C₁₋₄-Alkyl)₂, CO(OC₁₋₅-Alkyl), CONH-C₆H₄-(C₁₋₃-Alkyl), CO-C₆H₄-R⁷, wobei R⁷ ortho-OCOC₁₋₃-Alkyl oder meta- oder para-CH₂N(R⁸)₂ mit R⁸ gleich C₁₋₄-Alkyl oder 4-Morpholino ist, oder R⁴ meta-S-C₁₋₃-Alkyl, meta-Cl, meta-F, meta-CR⁹R¹⁰R¹¹ mit R⁹, R¹⁰ und R¹¹ gleich H oder F, ortho-OH, ortho-O-C₂₋₃-Alkyl, para-F oder para-CR⁹R¹⁰R¹¹ mit R⁹, R¹⁰, R¹¹ gleich H oder F bedeutet, oder

wenn R^5 para-ständiges Cl, F, OH oder O- C_{1-3} -Alkyl bedeutet, R^4 meta-ständiges Cl, F, OH oder O- C_{1-3} -Alkyl bedeutet, oder

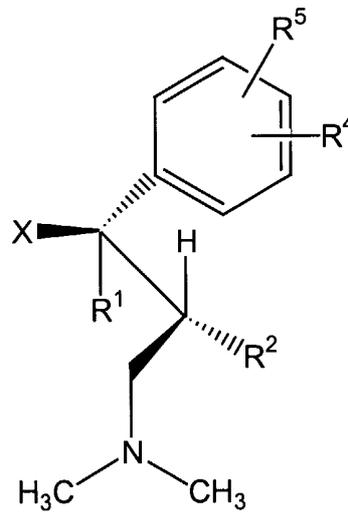
R^4 und R^5 zusammen 3,4-OCH=CH- oder 3,4-OCH=CHO- bedeuten,

R^6 C_{1-3} - Alkyl bedeutet,

in Form ihrer möglichen Stereoisomeren als Racemate oder diastereomerenreine Enantiomere oder in Form von Enantiomeren-Mischungen, in denen die jeweiligen Enantiomeren in nicht äquimolaren Mengen vorliegen.

Bevorzugt ist eine salzbildende Verbindung von 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindungen der allgemeinen Formel I, worin X für OH, F, Cl oder H steht, R^1 eine C_{1-4} -Alkylgruppe, R^2 gleich H oder CH_3 und R^3 gleich H oder CH_3 bedeuten und wenn R^5 H ist, R^4 meta-O- C_{1-3} -Alkyl, meta-OH, meta-S- C_{1-3} -Alkyl, meta-F, meta-Cl, meta- CH_3 , meta- CF_2H , meta- CF_3 oder para- CF_3 bedeutet oder wenn R^5 ein para-ständiges Cl oder F ist, R^4 meta-ständiges Cl oder F bedeutet, oder R^4 und R^5 zusammen 3,4-OCH=CH- bedeuten.

Besonders bevorzugt ist eine salzbildende Verbindung von 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindungen der allgemeinen Formel I, in denen die Reste R^2 und R^3 unterschiedliche Bedeutungen haben und die in Form ihrer Diastereomeren mit der Konfiguration Ia



Ia

vorliegen.

Ganz besonders bevorzugt ist eine salzbildende Verbindung von 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindungen der allgemeinen Formel I ausgewählt aus der Gruppe

(1RS,2RS)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)phenol,

(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol,

(+)-(1S,2S)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol,

(2RS,3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,

(-)-(1S,2S)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-fluoro-2-methyl-propyl)-phenol,

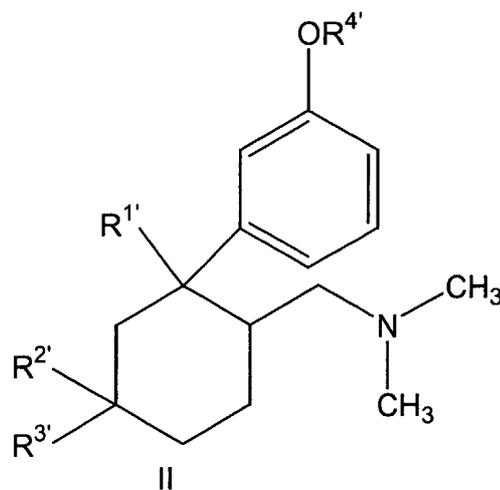
(+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,

(+)-(2R,3R)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol
und

(-)-(2S,3S)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol.

Die Herstellung der salzbildenden Verbindungen von 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindungen der allgemeinen Formel I und gegebenenfalls die Trennung in die reinen optischen Antipoden kann nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen. Vorzugsweise erfolgt die Herstellung und ggf. die Trennung wie in der DE-A-4426245 oder EP 0 693 475 B1 beschrieben, die hiermit als Referenz eingeführt werden und somit als Teil der Offenbarung gelten.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung enthält das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz als salzbildenden Wirkstoff eine salzbildende Verbindung von 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen der allgemeinen Formel II,



worin jeweils

$R^{1'}$ für H, OH, Cl oder F, vorzugsweise für H, OH oder F steht,

$R^{2'}$ und $R^{3'}$ gleich oder verschieden sind und für H, C_{1-4} -Alkyl, Benzyl, CF_3 , OH, $OCH_2-C_6H_5$, $O-C_{1-4}$ -Alkyl, Cl oder F stehen mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste $R^{2'}$ oder $R^{3'}$ H bedeutet,

$R^{4'}$ H, CH_3 , $PO(OC_{1-4}\text{-Alkyl})_2$, $CO(OC_{1-5}\text{-Alkyl})$, $CO-NH-C_6H_4-C_{1-3}$ -Alkyl, $CO-C_6H_4-R^{5'}$, $CO-C_{1-5}\text{-Alkyl}$, $CO-CHR^{6'}-NHR^{7'}$ oder eine unsubstituierte oder substituierte Pyridyl-, Thienyl-, Thiazoyl- oder Phenylgruppe bedeutet,

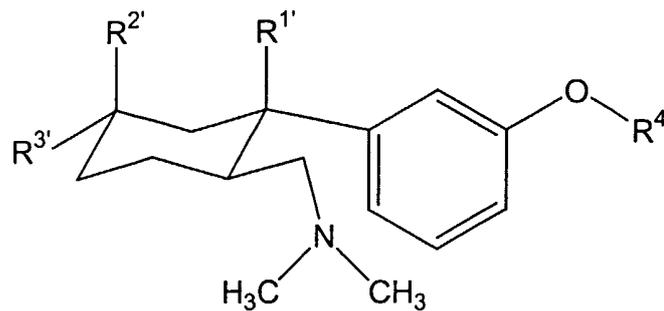
$R^{5'}$ $OC(O)C_{1-3}\text{-Alkyl}$ in ortho-Stellung oder $CH_2-N(R^{8'})_2$ in meta- oder para-Stellung, wobei $R^{8'}$ C_{1-4} -Alkyl oder beide Reste $R^{8'}$ zusammen mit N den 4-Morpholino-Rest darstellen, bedeutet, und

$R^{6'}$ und $R^{7'}$ gleich oder verschieden sind und H oder C_{1-6} -Alkyl bedeuten,

mit der Maßgabe, daß wenn beide Reste $R^{2'}$ und $R^{3'}$ H bedeuten, $R^{4'}$ nicht CH_3 ist, wenn $R^{1'}$ H, OH oder Cl bedeutet oder $R^{4'}$ nicht H ist, wenn $R^{1'}$ OH bedeutet,

in Form ihrer möglichen Stereoisomeren als Racemate oder diastereomerenreine Enantiomere oder in Form von Enantiomerenmischungen, in denen die jeweiligen Enantiomeren in nicht äquimolaren Mengen vorliegen.

Bevorzugt sind salzbildende Verbindungen von 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen der allgemeinen Formel II, die in der Konfiguration gemäß der allgemeinen Formel IIa vorliegen,



IIa

worin der Phenylring und die Dimethylaminomethylgruppe jeweils in equatorialer Position zueinander angeordnet sind.

Besonders bevorzugt ist eine salzbildende Verbindung von 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen der allgemeinen Formel II ausgewählt aus der Gruppe

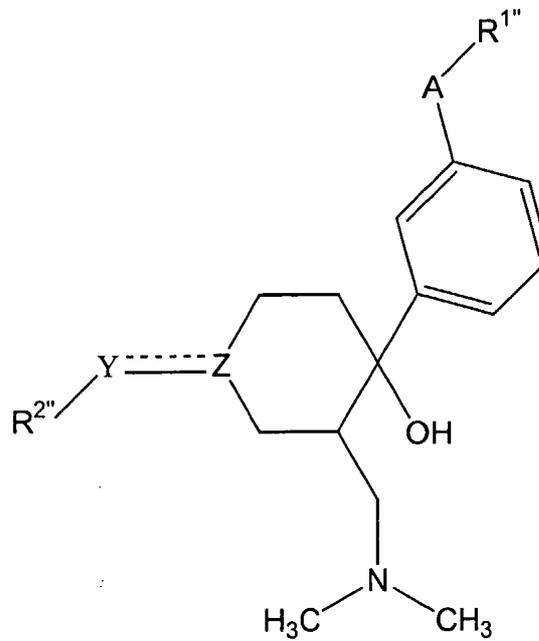
(-)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol,

(1RS,3RS,6RS)-6-(-Dimethylaminomethyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol und

(1RS,3RS,6RS)-6-(-Dimethylaminomethyl)-1-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol.

Die Herstellung der salzbildenden Verbindungen von 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen der allgemeinen Formel II und gegebenenfalls die Trennung in die optisch reinen Antipoden kann nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen. Vorzugsweise erfolgt die Herstellung und ggf. die Trennung wie in der DE-A-19525137 beschrieben. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt somit als Teil der Offenbarung.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung enthält das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz als salzbildenden Wirkstoff eine salzbildende Verbindung von 1-Phenyl-2-dimethylaminomethyl-cyclohexan-1-olverbindungen der allgemeinen Formel III,



III

worin jeweils

A für O oder S steht,

R^{1''} für H, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₅₋₇-Cycloalkyl oder halogeniertes C₁₋₆-Alkyl steht,

die Gruppierung $\text{---Y} \text{---} \text{Z} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$

für die Gruppierung

$\text{---CH}_2\text{---CH} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$, $\text{---CH=CH} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ oder $\text{---O---CH} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ steht,

R^{2''} für C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₅₋₇-Cycloalkylmethyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl oder substituiertes oder unsubstituiertes Benzyl steht,

in Form ihrer möglichen Stereoisomeren als Racemate oder diastereomerenreine Enantiomere oder in Form von Enantiomerenmischungen, in denen die jeweiligen Enantiomeren in nicht äquimolaren Mengen vorliegen.

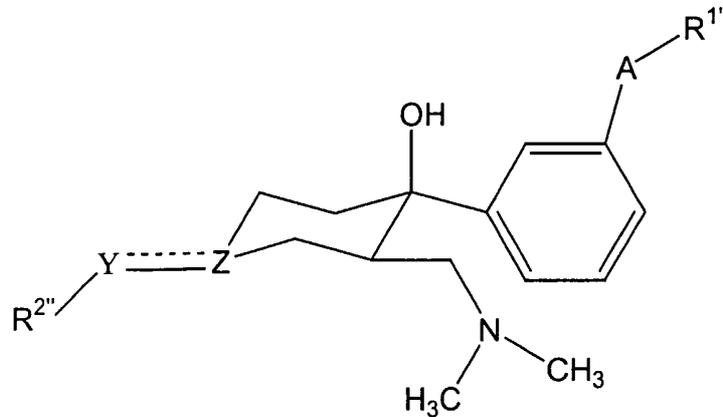
Bevorzugt sind salzbildende Verbindungen von 1-Phenyl-2-dimethylaminomethyl-cyclohexan-1-olverbindungen der allgemeinen Formel III, worin R^{1''} für H, C₁₋₄-Alkyl, 2'-Methyl-2'-propenyl, Cyclopentyl oder Fluorethyl steht mit der Maßgabe, daß R^{1''} C₁₋₄-Alkyl ist, wenn A für S steht,

R^{2''} für C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, Cyclopentylmethyl, Phenyl, C₁₋₄-Alkoxyphenyl, Benzyl, C₁₋₄-Alkylbenzyl, einfach oder doppelt halogeniertes Phenyl oder einfach oder doppelt halogeniertes Benzyl steht.

Besonders bevorzugt sind salzbildende Verbindungen von 1-Phenyl-2-dimethylaminomethyl-cyclohexan-1-olverbindungen der allgemeinen Formel III, worin R^{1''} für H, Methyl, Ethyl, Isopropyl, 2'-Methyl-2'-propenyl, Cyclopentyl oder Fluorethyl steht, mit der Maßgabe, daß R^{1''} Methyl ist, wenn A für S steht,

R^{2''} für Methyl, Propyl, 2'-Methyl-propyl, Allyl, 2'-Methyl-2'-propenyl, Cyclopentylmethyl, Phenyl, 3-Methoxyphenyl, Benzyl, 4-tert-Butylbenzyl, 4-Chlorbenzyl, 4-Fluorbenzyl oder 3,4-Dichlorbenzyl steht.

Ganz besonders bevorzugt sind salzbildende Verbindungen von 1-Phenyl-2-dimethylaminomethyl-cyclohexan-1-olverbindungen der allgemeinen Formel III, die in der Konfiguration der Formel IIIa vorliegen,



IIIa

worin der Phenylring und die Dimethylaminomethylgruppe jeweils in equatorialer Position zueinander angeordnet sind.

Am meisten bevorzugt ist die salzbildende Verbindung von 1-Phenyl-2-dimethylaminomethyl-cyclohexan-1-olverbindungen der allgemeinen Formel III ausgewählt aus der Gruppe

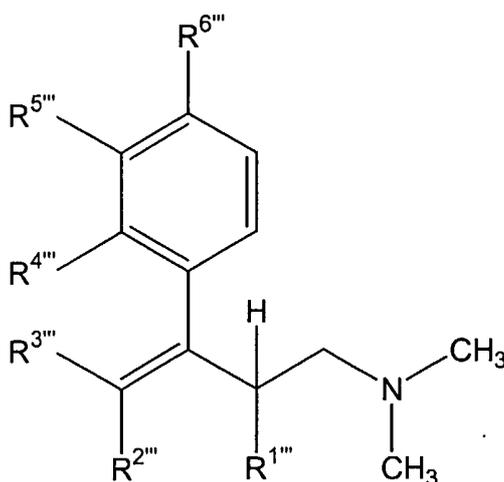
(+)-(1R,2R,4S)-2-(Dimethylaminomethyl)-4-(4-fluor-benzyloxy)-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanol,

(+)-(1R,2R,4S)-2-Dimethylaminomethyl-4-(4-chloro-benzyloxy)-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanol und

(+)-(1R,2R,4S)-3-[2-Dimethylaminomethyl-4-(4-fluor-benzyloxy)-1-hydroxy-cyclohexyl]phenol.

Die Herstellung der salzbildenden Verbindungen von 1-Phenyl-2-dimethylaminomethyl-cyclohexan-1-olverbindungen der allgemeinen Formel III und gegebenenfalls die Trennung in die optisch reinen Antipoden kann nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen. Vorzugsweise erfolgt die Herstellung und ggf. die Trennung wie in der DE-A-19547766 beschrieben, die hiermit als Referenz eingeführt wird und somit als Teil der Offenbarung gilt.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der vorliegenden Erfindung enthält das pharmazeutische Salz als salzbildenden Wirkstoff eine salzbildende Verbindung von Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminverbindungen der allgemeinen Formel IV, worin



IV

der Rest $R^{1'''}$ C_{1-5} -Alkyl ist und $R^{2'''}$ H oder C_{1-5} -Alkyl bedeutet oder $R^{1'''}$ und $R^{2'''}$ zusammen $-(CH_2)_{2-4}-$, $-(CH_2)_2-CHR^{7'''}$ oder $-CH_2-CHR^{7'''}-CH_2-$ darstellen,

$R^{3'''}$ H oder C_{1-5} -Alkyl bedeutet,

$R^{4''''}$ H, OH, C₁₋₄-Alkyl, O-C₁₋₄-Alkyl, O-Benzyl, CF₃, O-CF₃, Cl, F oder OR^{8''''} bedeutet,

$R^{5''''}$ H, OH, C₁₋₄-Alkyl, O-C₁₋₄-Alkyl, O-Benzyl, CHF₂, CF₃, O-CF₃, Cl, F oder OR^{8''''} darstellt und

$R^{6''''}$ H, OH, C₁₋₄-Alkyl, O-C₁₋₄-Alkyl, O-Benzyl, CF₃, O-CF₃, Cl, F oder OR^{8''''} bedeutet,

mit der Maßgabe, daß zwei der Reste $R^{4''''}$, $R^{5''''}$ oder $R^{6''''}$ H sind, oder

$R^{4''''}$ und $R^{5''''}$ zusammen -CH=C(R^{9''''})-O- oder -CH=C(R^{9''''})-S- bedeuten, mit der Maßgabe, daß $R^{6''''}$ H ist, oder

$R^{5''''}$ und $R^{6''''}$ zusammen -CH=CH-C(OR^{10''''})=CH- bedeuten, mit der Maßgabe, daß $R^{4''''}$ H ist,

$R^{7''''}$ C₁₋₈-Alkyl, C₃₋₈-Cycloalkyl, O-C₁₋₄-Alkyl, O-Benzyl, CF₃, Cl oder F bedeutet,

$R^{8''''}$ CO-C₁₋₅-Alkyl, PO(O-C₁₋₄-Alkyl)₂, CO-C₆H₄-R^{11''''}, CO(O-C₁₋₅-Alkyl), CO-CHR^{12''''}-NHR^{13''''}, CO-NH-C₆H₃-(R^{14''''})₂ oder eine unsubstituierte oder substituierte Pyridyl-, Thienyl-, Thiazoyl- oder Phenylgruppe bedeutet,

$R^{9''''}$ H oder C₁₋₄-Alkyl bedeutet,

$R^{10''''}$ H oder C₁₋₃-Alkyl bedeutet,

$R^{11''}$ OC(O)-C₁₋₃-Alkyl in ortho-Stellung oder CH₂-N-(R^{15''})₂ in meta- oder para-Stellung, wobei R^{15''} C₁₋₄-Alkyl oder beide Reste R^{15''} zusammen mit N den 4-Morpholino-Rest bilden, bedeutet,

$R^{12''}$ und $R^{13''}$ gleich oder verschieden sind und H, C₁₋₆-Alkyl oder C₃₋₈-Cycloalkyl oder $R^{12''}$ und $R^{13''}$ zusammen -(CH₂)₃₋₈- bedeuten,

$R^{14''}$ H, OH, C₁₋₇-Alkyl, O-C₁₋₇-Alkyl, Phenyl, O-Aryl, CF₃, Cl oder F bedeutet, mit der Maßgabe, daß die beiden Reste $R^{14''}$ gleich oder verschieden sind,

in Form ihrer möglichen Stereoisomeren als Racemate oder diastereomerenreine Enantiomere oder in Form von Enantiomerenmischungen, in denen die jeweiligen Enantiomeren in nicht äquimolaren Mengen vorliegen.

Bevorzugt sind salzbildende Verbindungen von Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminverbindungen der allgemeinen Formel IV, worin

$R^{1''}$ C₁₋₃-Alkyl ist und $R^{2''}$ H oder C₁₋₃-Alkyl bedeutet, oder $R^{1''}$ und $R^{2''}$ zusammen -(CH₂)₂₋₄- oder -(CH₂)₂-CHR^{7''} bedeuten,

$R^{3''}$ H oder C₁₋₃-Alkyl bedeutet,

$R^{4''}$ H, OH, CF₃, Cl, F oder OR^{8''} bedeutet,

$R^{5''}$ H, OH, C₁₋₄-Alkyl, O-C₁₋₄-Alkyl, O-Benzyl, CHF₂, CF₃, Cl, F oder OR^{8''} darstellt und

$R^{6''}$ H, OH, O-C₁₋₄-Alkyl, O-Benzyl, CF₃, Cl, F oder OR^{8''} bedeutet,

mit der Maßgabe, daß zwei der Reste $R^{4''''}$, $R^{5''''}$ oder $R^{6''''}$ H sind, oder

$R^{4''''}$ und $R^{5''''}$ zusammen $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{9''''})-\text{O}-$ oder $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{9''''})-\text{S}-$ bedeuten, mit der Maßgabe, daß $R^{6''''}$ H ist, oder

$R^{5''''}$ und $R^{6''''}$ zusammen $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{OR}^{10''''})=\text{CH}-$ bedeuten, mit der Maßgabe, daß $R^{4''''}$ H ist, und

$R^{7''''}$ C_{1-4} -Alkyl, CF_3 , Cl oder F bedeutet.

Besonders bevorzugt sind salzbildende Verbindungen von Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminverbindungen der allgemeinen Formel IV, worin $R^{1''''}$ CH_3 oder C_3H_7 und $R^{2''''}$ H, CH_3 oder CH_2CH_3 darstellen, oder $R^{1''''}$ und $R^{2''''}$ zusammen $-(\text{CH}_2)_2-3-$ oder $-(\text{CH}_2)_2-\text{CHR}^{7''''}$ bedeuten,

$R^{3''''}$ H, CH_3 oder CH_2CH_3 bedeutet,

$R^{4''''}$ H oder OH, $R^{5''''}$ H, OH, OCH_3 , CHF_2 oder $\text{OR}^{8''''}$ und $R^{6''''}$ H, OH oder CF_3 bedeuten, mit der Maßgabe, daß zwei der Reste $R^{4''''}$, $R^{5''''}$ oder $R^{6''''}$ H sind, oder

$R^{4''''}$ und $R^{5''''}$ zusammen $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{S}-$ darstellen, mit der Maßgabe, daß $R^{6''''}$ H ist, oder

$R^{5''''}$ und $R^{6''''}$ zusammen $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{OH})=\text{CH}-$ bedeuten, mit der Maßgabe, daß $R^{4''''}$ H ist, und

$R^{8''''}$ $\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}^{11''''}$ mit $\text{R}^{11''''}$ $\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-3}$ -Alkyl in ortho-Stellung darstellt.

Ganz besonders bevorzugt sind salzbildende Verbindungen von Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminverbindungen der allgemeinen Formel IV, worin

$R^{1''}$ CH_3 und $R^{2''}$ H oder CH_3 bedeuten oder $R^{1''}$ und $R^{2''}$ zusammen -
(CH_2)₂-3- oder -(CH_2)₂-CH(CH_3)- darstellen,

$R^{3''}$ H oder CH_3 bedeutet,

$R^{4''}$ H ist, $R^{5''}$ OH oder $\text{OR}^{8''}$ bedeutet, $R^{6''}$ H ist, und $R^{8''}$ $\text{CO-C}_6\text{H}_4$ -
 $R^{11''}$ mit $R^{11''}$ OC(O)-CH_3 in ortho-Stellung bedeutet.

Am meisten bevorzugt ist die salzbildende Verbindung von Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminverbindungen der allgemeinen Formel IV trans-(-)-
(1R)-3-[1-(2-Dimethylamino-1-methyl-ethyl)-propenyl]-phenol.

Die Herstellung der salzbildenden Verbindungen von Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminverbindungen der allgemeinen Formel IV und gegebenenfalls die Trennung in die optisch reinen Antipoden kann nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen. Vorzugsweise erfolgt die Herstellung und ggf. die Trennung dieser Verbindungen wie in der EP 0 799 819 A1 beschrieben. Die entsprechende Literaturbeschreibung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt somit als Teil der Offenbarung.

Als salzbildende Antiadiposita kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise D-Norpseudoephedrin, Phenylpropanolamin, Amfepramon, Mefenorex oder Ephedrin enthalten.

Als salzbildende Analeptika und/oder Antihypoxämika kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Norfenefrin, Heptaminol oder Amezinium, besonders bevorzugt Amezinium, enthalten.

Als salzbildende Opioid-Antagonisten kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Levallorphan, Naloxon oder Naltrexon enthalten.

Als salzbildendes Anthelminthikum kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Pyrvinium enthalten.

Als salzbildende Antiallergika kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Reproterol, Triprolidin, Hydroxyzin, Azelastin, Diphenhydramin, Promethazin, Pheniramin, Dexchlorpheniramin, Clemastin, Tramazolin, Brompheniramin, Dimetinden, Levocabastin, Doxylamin, Cyproheptadin, Carbinoxamin, Meclozin, Bamipin, Chlorphenoxamin, Ketotifen oder Cetirizin, besonders bevorzugt Diphenhydramin, enthalten.

Als salzbildende Antiarrhythmika kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Orciprenalin, Aprindin, Verapamil, Metoprolol, Chinidin, Amiodaron, Sotalol, Propafenon, Diltiazem, Disopyramid, Propranolol, Ipatropium, Mexiletin, Prajmalin, Procainamid, Gallopamil, Propafenon, Detajmium, Flecainid, Oxprenolol oder Tocainid, besonders bevorzugt Verapamil oder Diltiazem, enthalten.

Als salzbildende Antibiotika kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Vancomycin, Tetracyclin, Clindamycin, Minocyclin, Lincomycin, Bacampicillin, Amicacin, Chlortetracyclin, Neomycin, Tobramycin, Netilmicin, Chinin, Chloroquin, Ciprofloxacin, Clindamycin, Colistin, Erythromycin, Gentamicin, Tobramycin, Cefetametpivotal, Amantadin, Halofantrin, Saquinavir, Mefloquin, Framycetin, Cefepim, Bromhexin, Cefpodoximproxetil, Oxytetracyclin, Proguanil, Pefloxacin, Polymyxin-B, Hydroxychloroquin, Spectinomycin, Sultamicillin, Valaciclovir oder Grepafloxacin enthalten.

Als salzbildende Antidementiva (Nootropica) kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Butalamin, Memantin, Pyritinol, Donepezil, Moxaverin, Meclofenoxat, Dihydroergotoxin, Viquidil, Naftidrofuryl, Dihydroergocornin, Dihydroergocristin, Benzyclan, Procain, Deamol, Diisopropylamin oder 3-Pyridylmethanol enthalten.

Als salzbildendes Antidiabetikum kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Metformin enthalten.

Als salzbildende Antiemetika und/oder Antivertiginosa kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Betahistidin, Dolasetron, Meclozin, Hydroxycin, Diphenhydramin, Pyridoxin, Granisetron, Triflupromazin, Triethylperazin, Betahistin, Alizaprid oder Odansetron, besonders bevorzugt Diphenhydramin, enthalten.

Als salzbildendes Antiepileptikum kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Tiagabin enthalten.

Als salzbildende Antihypertonika kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Dihydralazin, Prazosin, Amilorid, Bunazosin, Nicardipin, Alprenolol, Candesartancilexetil, Metoprolol, Verapamil, Propranolol, Penbutolol, Doxazosin, Clonidin, Benazepril, Phenoxybenzamin, Diltiazem, Diisopropylamin, Urapid, Carteolol, Guanethidin, Guanfacin, Terazosin, Oxprenolol, Cicletanin, Betaxolol, Nebivolol, Acebutolol, Enalapril oder Indoramin, besonders bevorzugt Verapamil oder Diltiazem, enthalten.

Als salzbildende Antihypotonika kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Etilefrin, Pholedrin, Norfenefrin, Cafedrin, Theodrenalin, Oxilofrin, Dobutamin, Dopamin, Phenylephrin, Midodrin, Heptaminol, Oxedrintartrat, Pholedrin oder Gepefrin, besonders bevorzugt Phenylephrin, enthalten.

Als salzbildende Antimykotika kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Benzalkonium, Econazol, Miconazol, Methylrosanilinium, Terbinafin, Amorolfiin, Fenticonazol, Dequalinium, Oxiconazol, Croconazol, Isoconazol oder Sertaconazol enthalten.

Als salzbildendes Antiphlogistikum kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Orphenadrin enthalten.

Als salzbildende Antitussiva und/oder Expectorantia kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Ambroxol, Doxycyclin, Bromhexin, Dextromethorphan, Diphenhydramin, Terbutalin, Chlorphenamin, Eprazinon, Ephedrin, Chlorbutinol, Pentoxyverin, Pipazetat oder Benproperin, besonders bevorzugt Diphenhydramin, enthalten.

Als salzbildendes Antisklerosemittel kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Butalamin enthalten.

Als β -Rezeptoren-Blocker und/oder Kalziumkanal-Blocker kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Acebutolol, Nicardipin, Alprenolol, Metoprolol, Verapamil, Enalapril, Bupranolol, Penbutolol, Propranolol, Bisoprolol, Esmolol, Celiprolol, Benazepril, Diltiazem, Mepindolol, Sotalol, Carteolol, Gallopamil oder Oxprenolol, besonders bevorzugt Verapamil oder Diltiazem, enthalten.

Als salzbildende Broncholytika und/oder Antiasthmatica kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Ketotifen, Reproterol, Orciprenaline, Salbutamol, Terbutalin, Ephedrin, Tulobuterol, Ipratropium, Fenoterol, Terbutalin, Formoterol, Salbutamol, Oxitropium oder Pirbuterol enthalten.

Als salzbildende Cholinergika kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Pyridostigmin, Betanecol oder Neostigmin enthalten.

Als salzbildende Diuretika kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Amilorid oder Oxprenolol enthalten.

Als salzbildende, durchblutungsfördernde Mittel kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Butalamin, Naftidrofuryl, Buflomedil, Moxaverin, Bencyclan oder Meclofenoxat enthalten.

Als salzbildendes Entwöhnungsmittel kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Naltrexon, Methadon, Buprenorphin enthalten.

Als salzbildende Geriatrika kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Procain oder Deanolace enthalten.

Als salzbildende Hypnotika und/oder Sedativa kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Promethazin, Zolpidemtartrat, Midazolam, Melperon oder Flurazepam enthalten.

Als salzbildenden Immunmodulator kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Levamisol enthalten.

Als salzbildende Mund- und/oder Rachentherapeutika kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Chlorhexidin oder Cetylpyridinium enthalten.

Als salzbildendes Koronarmittel kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Oxyfedrin enthalten.

Als salzbildenden Lipidsenker kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Colestipol enthalten.

Als salzbildende Lokalanästhetika und/oder Neuraltherapeutika kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Bupivacain, Lidocain, Mepivacain, Ropivacain, Procain, Articain oder Prilocain enthalten.

Als salzbildende Magen- und/oder Darmmittel kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Pizotifen, Pirenzepin, Roxatidin, Ranitidin, Butinolin, Methanthelinium oder Metoclopramid enthalten.

Als salzbildende Migränemittel kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Lisurid, Methysergid, Dihydroergotamin, Ergotamin, Sumatriptan, Rizatriptan oder Naratriptan enthalten.

Als salzbildende Muskelrelaxantia kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Alcuronium, Mivacurionium, Atracurium, Vecurmium, Pancurmium, Suxamethonium, Tolperison, Pridinol, Orphenadrin oder Tizamidin enthalten.

Als salzbildende Narkosemittel kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Ketamin oder Midazolam enthalten.

Als salzbildendes Neuropathiepräparat kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Thiamin enthalten.

Als salzbildende Ophthalmika und/oder Otologika kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Oxybuprocain, Proxymetacain, Kanamycin, Tolazolin, Tetryzolin, Tramazolin, Phenylephrin, Xylomethazoli, Naphazolin, Timolol, Metipranolol, Betaxolol, Befunolol, Levobunolol, Brimonidin, Clonidin, Pilocarpin, Dipivefrin, Aceclidin, Apraclonidin, Neostigmin, Dorzolamid, Atropin, Scopolamin, Cyclopentolat oder Homatropin, besonders bevorzugt Phenylephrin enthalten.

Als salzbildende Parkinsonmittel kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Amantadin, Biperiden, Selegilin, Bromocriptin, Trihexyphenidyl, Metrixen, Benzaserid, Lisurid, Benzatropin, Ropinirol, Pergolid, Budipin, Procyclidin, Pramipexol, Bornapin oder Tiaprid enthalten.

Als salzbildende Psychopharmaka kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Tranylcypromin, Amitriptylin, Doxepin, Maprotilin, Clomipramin, Opipramol, Imipramin, Trimipramin, Lofepramin, Desipramin, Dibenzepin, Nortriptylin, Mianserin, Citalopram, Fluvoxamin, Fluoxetil, Trazodon, Paroxetin, Nefazodon, Sertralin, Viloxacin, Venlafaxin, Promethazin, Chlorprothixen, Zuclopenthixol , Pipamperon, Fluphenazin, Flupentixol, Melperon, Prothipendyl, Thioridazin, Levomepromazin, Quetiapin, Triflupromazin, Perazin, Fenetyllin, Methylphenidat, Hydroxycin, Buspiron, Deanolace oder Memantin enthalten.

Als salzbildende Rhinologika/Sinusitismittel kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Diphenylpyralin, Xylometazolin, Oxymetazolin, Tramazolin, Indanazolin, Naphazolin oder Tetryzolin enthalten.

Als salzbildende Spasmolytika kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Atropin, Phenamazid, Butylscopolaminium, Propiverin, Mebeverin, Pipenzolat, Oxybutynin, Flavoxat, Trospium, Denaverin oder Glycopyrronium enthalten.

Als salzbildende Thrombocytenaggregationshemmer kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Tirofiban, Ticlopidin oder Clopidogrel enthalten.

Als salzbildendes Tuberculosemittel kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Ethambutol enthalten.

Als salzbildende Urologica kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Cholin, Tolterodin, Phenoxybenzamin, Atropin, Propiverin, Distigmin, Emepronium, Tamsulosin, Doxazosin, Terazosin, Alfuzosin, Bamethan, Yohimbin oder Sildenafil enthalten.

Als salzbildende Zytostatika kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz vorzugsweise Aclarubicin, Nimustatin, Doxorubicin, Bleomycin, Vinblastin, Vincristin, Daunorubicin, Decarbazin, Vindesin, Epirubicin, Gemcitabin, Procarbamil, Mitoxantron, Bedamustin, Idarubicin, Aclarubicin, Irinotecan, Topotecan, Toremifen oder Tamoxifen enthalten.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Salze kann nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen. Vorzugsweise werden zur Herstellung der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Salze jeweils separat voneinander wenigstens ein Salz des jeweiligen Wirkstoffes und wenigstens ein Salz des jeweiligen Zuckerersatzstoffs in einer möglichst geringen Menge eines Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches ggf. unter Erwärmen gelöst.

Anschließend werden beide Lösungen zusammengegeben, gegebenenfalls vermischt und gegebenenfalls gekühlt. Sofern aus der ggf. gekühlten Lösung das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz aus dem Wirkstoff und dem Zuckerersatzstoff zumindest teilweise ausfällt, wird dieses nach üblichen Methoden, vorzugsweise durch Saugfiltration abgetrennt. Das abgetrennte pharmazeutische Salz wird dann, sofern erforderlich, nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden, beispielsweise durch Umkristallisation, Waschen oder durch Rühren in einem geeigneten Lösungsmittel gereinigt.

Sofern das pharmazeutische Salz noch nicht vollständig ausgefallen ist, wird die verbleibende Lösung vorzugsweise am Rotationsverdampfer vollständig eingeeengt und das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz aus dem Rückstand nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden extrahiert und wie vorstehend beschrieben gereinigt.

Das jeweils zur Herstellung geeignete Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch und die geeigneten Umsetzungsbedingungen, wie beispielsweise Temperatur oder Umsetzungsdauer, können vom Fachmann mit Hilfe von einfachen Vorversuchen ermittelt werden. Sofern sowohl das Wirkstoffsalz als auch das Salz des Zuckerersatzstoffs eine ausreichende Löslichkeit in Wasser aufweisen, wird als Lösungsmittel bevorzugt Wasser verwendet. Als Salz des jeweiligen Wirkstoffes wird bevorzugt dessen Hydrochlorid, Hydrobromid, Phosphat, Hydrogenphosphat, Hydrogensulfat, Sulfat, Nitrat oder Metilsulfat eingesetzt. Als Salz des jeweiligen Zuckerersatzstoffes wird bevorzugt dessen Natrium-, Kalium-, Kalzium oder Ammoniumsalz eingesetzt.

Selbstverständlich ist auch möglich den jeweiligen Wirkstoff an sich mit der freien Säure eines Zuckerersatzstoffes in einem geeigneten Umsetzungsmedium miteinander umzusetzen und das so erhaltene pharmazeutische Salz nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden zu isolieren und ggf. zu reinigen.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel enthaltend wenigstens ein erfindungsgemäßes pharmazeutisches Salz und gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe. Die entsprechenden Arzneimittel können für die Behandlung der für die jeweiligen Wirkstoffe bekannten Indikationen verwendet werden.

Vorzugsweise werden erfindungsgemäße Arzneimittel zur Bekämpfung von Schmerzen eingesetzt, die wenigstens ein erfindungsgemäßes pharmazeutisches Salz aus einem salzbildenden Opioid, Opioid-Analogen, Ephedrin, Chloroquin, Lidocain, Ethaverin, Preglumetacin oder Triflupromazin oder eine salzbildende Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel I, II, III oder IV und einem Zuckerersatzstoff aufweisen. Vorzugsweise enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittel als pharmazeutische Salze dieser Wirkstoffe die entsprechenden Saccharinate.

als pharmazeutische Salze dieser Wirkstoffe die entsprechenden Saccharinate.

Zur Behandlung von Harninkontinenz werden vorzugsweise erfindungsgemäße Arzneimittel eingesetzt, die wenigstens ein pharmazeutisches Salz aus einer salzbildenden Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel I, II, III oder IV, oder einer Verbindung aus der Gruppe Oxybutymin, Tolterodin, Propiverin und Trosipium und einem Zuckerersatzstoff aufweisen. Vorzugsweise enthalten die erfindungsgemäßen Arzneimittel als pharmazeutische Salze dieser Wirkstoffe die entsprechenden Saccharinate.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können in fester, halbfester oder flüssiger Form vorliegen. Vorzugsweise eignen sich die erfindungsgemäßen Arzneimittel zur oralen Applikation.

In einer bevorzugten Ausführungsform liegt das erfindungsgemäße Arzneimittel als Gel, Kaugummi, Saft, Spray, Tablette, Kautablette, Dragee, Pulver ggf. in Kapseln abgefüllt, leicht rekonstituierbaren Trockenzubereitungen, vorzugsweise als Gel, als wäßriger oder öliges Saft, als Sublingualspray, Tabletten oder Kautabletten formuliert vor.

Ebenfalls bevorzugt kann das erfindungsgemäße Arzneimittel auch in multipartikulärer Form, vorzugsweise in Form von Mikrotabletten, Mikrokapseln, Granulaten, Wirkstoffkristallen oder Pellets, besonders bevorzugt in Form von Mikrotabletten, Granulaten oder Pellets, ggf. in Kapseln abgefüllt oder zu Tabletten verpreßt, formuliert vorliegen.

Sofern das erfindungsgemäße Arzneimittel in Form von Granulaten oder Pellets vorliegt, können diese bevorzugt eine Größe im Bereich von 0,1 bis 3 mm, besonders bevorzugt im Bereich von 0,5 bis 2 mm aufweisen.

Liegt das erfindungsgemäße Arzneimittel in Form von Mikrotabletten vor, können diese bevorzugt einen Durchmesser im Bereich von 0,5 bis 5 mm,

Liegt das erfindungsgemäße Arzneimittel in Form von Wirkstoffkristallen, Mikropartikeln, Mikropellets oder Mikrokapselformen vor, so können diese bevorzugt einen Durchmesser im Bereich von 10 µm bis 1 mm, besonders bevorzugt im Bereich von 15 µm bis 0,5 mm und ganz besonders bevorzugt im Bereich von 30 µm bis 200 µm aufweisen.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel können außerdem je nach Ausführungsform als weitere Bestandteile die üblichen, dem Fachmann bekannten physiologisch verträglichen Hilfsstoffe enthalten.

Sofern die erfindungsgemäßen Arzneimittel in Form von Tabletten oder Mikrotabletten vorliegen, können diese als physiologisch verträglichen Hilfsstoffe vorzugsweise mikrokristalline Cellulose, Celluloseether, Lactose, Stärke, Stärkederivate, Zuckeralkohole, Calciumhydrogenphosphat sowie die üblichen, dem Fachmann bekannten Bindemittel, Fließregulationsmittel, Gleitmittel und/oder Sprengmittel enthalten.

Sofern die erfindungsgemäßen Arzneimittel in Form von Gelen oder Kaugummis vorliegen, können diese als physiologisch verträgliche Hilfsstoffe vorzugsweise Methylparaben, Propylparaben, Xylitol und/oder Xanthangummi enthalten.

Liegen die erfindungsgemäßen Arzneimittel in Form von Pellets, Granulaten oder Mikropellets vor, können diese als physiologisch verträgliche Hilfsstoffe bevorzugt mikrokristalline Cellulose, Celluloseether, Lactose, Stärke und Stärkederivate, Zuckeralkohole, Calciumhydrogenphosphat, Fettalkohole, Ester des Glycerins oder Fettsäureester enthalten.

Liegen die erfindungsgemäßen Arzneimittel in Form von Mikrokapselformen oder Mikropartikeln vor, so können diese je nach Art des zu ihrer Herstellung eingesetzten Verfahrens die üblichen, dem Fachmann bekannten physiologisch verträglichen Hilfsstoffe enthalten.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel kann nach üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen.

Sofern die erfindungsgemäßen Arzneimittel in Form von Tabletten vorliegen, werden vorzugsweise das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz und ggf. die physiologisch verträglichen Hilfsstoffe vorzugsweise homogen miteinander vermischt, mittels Feucht-, Trocken-, oder Schmelzgranulation zu Granulaten verarbeitet und zu Tabletten verpreßt oder durch direkte Tablettierung des pharmazeutischen Salzes mit weiteren Hilfsstoffen hergestellt. Desweiteren können die Tabletten bevorzugt durch Verpressen ggf. überzogener Pellets, Wirkstoffkristalle, Mikropartikel oder Mikrokapseln hergestellt werden.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel in Form von Pellets können vorzugsweise durch Mischen des pharmazeutischen Salzes und physiologisch verträglicher Hilfsstoffe, Extrusion und Spheronisation, durch Aufbaupelletisierung oder durch Direktpelletisierung in einem hochtourigen Mischer oder in der Rotorwirbelschicht hergestellt werden. Besonders bevorzugt ist die Herstellung der Pellets durch Extrusion feuchter Massen und anschließender Spheronisation.

Die Herstellung von Mikrokapseln erfolgt nach üblichen Mikroverkapselungsverfahren, wie z.B. durch Sprühtrocknung, Sprüherstarrung oder Koazervation.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel in halbfester Form, wie beispielsweise Gele oder Kaugummi eignen sich bevorzugt zur Applikation des erfindungsgemäßen pharmazeutischen Salzes über die Mundschleimhaut, die erfindungsgemäßen Arzneimittel in fester oder flüssiger Form, wie beispielsweise ölige oder wäßrige Säfte, Tabletten oder multipartikuläre Formen eignen sich bevorzugt zur Applikation des erfindungsgemäßen pharmazeutischen Salzes über den Magentrakt.

Sofern aus dem erfindungsgemäßen Arzneimittel in fester Form die Wirkstoffaufnahme erst über den Darmtrakt vorgesehen ist, müssen sie wenigstens einen magensaftresistenten Überzug aufweisen. Durch diesen magensaftresistenten Überzug wird erreicht, daß sie den Magentrakt unaufgelöst passieren und das pharmazeutische Salz erst im Darmtrakt zur Freisetzung gelangt. Vorzugsweise löst sich der magensaftresistente Überzug bei einem pH-Wert zwischen 5 und 7,5 auf.

Das erfindungsgemäße Arzneimittel kann das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz auch teilweise oder vollständig in retardierter Form aufweisen.

Die Retardierung der Wirkstoffabgabe basiert vorzugsweise auf dem Anbringen eines retardierenden Überzugs, auf der Einbettung in eine retardierende Matrix, der Anbindung an ein Ionenaustauscherharz oder auf einer Kombination dieser vorstehend genannten Retardierungsmethoden.

Bevorzugt basiert der retardierende Überzug auf einem wasserunlöslichen, gegebenenfalls modifizierten natürlichen oder synthetischen Polymeren oder auf einem natürlichen, halbsynthetischen oder synthetischen Wachs oder Fett oder Fettalkohol oder einem Gemisch aus wenigstens zwei dieser vorstehend genannten Komponenten.

Als wasserunlösliche Polymere werden zur Herstellung eines retardierenden Überzugs vorzugsweise Poly(meth)acrylate, besonders bevorzugt Poly(C₁₋₄)-alkyl(meth)acrylate, Poly(C₁₋₄)-dialkylamino-(C₁₋₄)-alkyl(meth)acrylate und/oder deren Copolymere, ganz besonders bevorzugt Ethylacrylat/Methylmethacrylat-Copolymere mit einem molaren Verhältnis der Monomeren von 2 : 1, Ethylacrylat/Methylmethacrylat/Trimethylammoniummethylmethacrylat-chlorid-Copolymere mit einem molaren Verhältnis der Monomeren von 1 : 2 : 0,1, Ethylacrylat/Methylmethacrylat/Trimethylammoniummethylmethacrylatchlorid-Copolymere mit einem molaren Verhältnis der

Monomeren von 1 : 2 : 0,2 oder ein Gemisch aus wenigstens zwei dieser vorstehend genannten Polymeren als Überzugsmaterial eingesetzt.

Diese Überzugsmaterialien sind als 30 Gew.-%-ige wäßrige Latexdispersionen unter den Bezeichnungen Eudragit RS30D[®], Eudragit NE30D[®] bzw. Eudragit RL30D[®] am Markt erhältlich und werden als solche auch als Überzugsmaterial bevorzugt eingesetzt.

Ebenfalls bevorzugt können als wasserunlösliche Polymere zur Herstellung des retardierenden Überzugs für die erfindungsgemäßen Arzneimittel Polyvinylacetate ggf. in Kombination mit weiteren Hilfsstoffen eingesetzt werden. Diese sind als wäßrige Dispersion enthaltend 27 Gew.-% Polyvinylacetat, 2,5 Gew.-% Povidon und 0,3 Gew.-% Natriumlaurylsulfat (Kollicoat SR 30 D[®]) am Markt erhältlich.

In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform basieren die retardierenden Überzüge der erfindungsgemäßen Arzneimittel auf wasserunlöslichen Cellulosederivaten, vorzugsweise Alkylcellulosen, wie z.B. Ethylcellulose, oder auf Celluloseestern, wie z.B. Celluloseacetat als Überzugsmaterial. Die Überzüge aus Ethylcellulose oder Celluloseacetat werden bevorzugt aus wäßriger Pseudolatexdispersion aufgebracht. Wäßrige Ethylcellulose-Pseudolatexdispersionen werden als 30 Gew.-%-ige Dispersionen (Aquacoat[®]) oder als 25 Gew.-%-ige Dispersionen (Surelease[®]) am Markt geführt und werden als solche auch bevorzugt als Überzugsmaterial eingesetzt

Als natürliche, halbsynthetische oder synthetische Wachse, Fette bzw. Fettalkohole kann der retardierende Überzug in dem erfindungsgemäßen Arzneimittel, vorzugsweise Carnaubawachs, Bienenwachs, Glycerinmonostearat, Glycerinmonobehenat (Compritol ATO888[®]), Glycerinditripalmitostearat (Precirol ATO5[®]), mikrokristallines Wachs, Cetylalkohol, Cetylstearylalkohol oder ein Gemisch aus wenigstens zwei dieser Komponenten aufweisen.

Sofern der retardierende Überzug auf einem wasserunlöslichen, gegebenenfalls modifizierten natürlichen und/oder synthetischen Polymeren basiert, kann die Überzugsdispersion oder Lösung neben dem entsprechendem Polymer einen üblichen, dem Fachmann bekannten, physiologisch verträglichen Weichmacher aufweisen, um die notwendige Mindestfilmtemperatur zu senken.

Geeignete Weichmacher sind beispielsweise lipophile Diester aus einer aliphatischen oder aromatischen Dicarbonsäure mit C₆-C₄₀ und einem aliphatischen Alkohol mit C₁-C₈, wie z.B. Dibutylphthalat, Diethylphthalat, Dibutylsebacat oder Diethylsebacat, hydrophile oder lipophile Ester der Zitronensäure, wie z.B. Triethylcitrat, Tributylcitrat, Acetyltributylcitrat oder Acetyltriethylcitrat, Polyalkylenglykole, wie z.B. Polyethylenglykole oder Propylenglykole, Ester des Glycerins, wie z.B. Triacetin, Myvacet[®] (acetylierte Mono- und Diglyceride, C₂₃H₄₄O₅ bis C₂₅H₄₇O₇), mittelkettige Triglyceride (Miglyol[®]), Ölsäure oder Gemische aus wenigstens zwei der vorstehend genannten Weichmacher.

Vorzugsweise enthalten wäßrige Dispersionen von Eudragit RS[®] und gegebenenfalls Eudragit RL[®] Triethylcitrat als Weichmacher.

Vorzugsweise enthält der retardierende Überzug den/die Weichmacher in Mengen von 5 bis 50 Gew.-%, besonders bevorzugt 10 bis 40 Gew.-% und ganz besonders bevorzugt 10 bis 30 Gew.-%, bezogen auf die Menge des eingesetzten Polymeren.

In Einzelfällen, beispielsweise für Celluloseacetat können auch höhere Mengen an Weichmachern, vorzugsweise bis zu 110 Gew.-%, bezogen auf die Menge Celluloseacetat, eingesetzt werden.

Desweiteren kann der retardierende Überzug weitere übliche, dem Fachmann bekannte Hilfsstoffe, wie z.B. Gleitmittel, vorzugsweise Talkum oder Glycerinmonostearat, Farbpigmente, vorzugsweise Eisenoxide oder Titandioxid, oder Tenside, wie z.B. Tween 80[®] aufweisen.

Das Freisetzungsprofil des retardierten Wirkstoffanteils kann durch die üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden, wie z.B. durch die Dicke des Überzugs oder durch den Einsatz weiterer Hilfsstoffe als Bestandteile des Überzugs eingestellt werden. Geeignete Hilfsstoffe sind beispielsweise hydrophile oder pH-abhängige Porenbildner, wie z.B. Natrium-Carboxymethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Lactose, Polyethylenglykol oder Mannitol oder wasserlösliche Polymere, wie z.B. Polyvinylpyrrolidon oder wasserlösliche Cellulosen, vorzugsweise Hydroxypropylmethylcellulose oder Hydroxypropylcellulose. Der retardierende Überzug kann auch unlösliche bzw. lipophile Hilfsstoffe, wie z.B. alkylisiertes Siliciumdioxid, das z.B. als Aerosil R972[®] am Markt geführt wird, oder Magnesiumstearat zur weiteren Verstärkung der Retardierung enthalten.

Die jeweilige Formulierung des erfindungsgemäßen Arzneimittels kann ggf. neben dem retardierenden Überzug auch mindestens einen weiteren Überzug aufweisen. Dies kann beispielsweise ein Überzug zur Geschmacksverbesserung oder ein magensaftresistenter Überzug sein.

Der magensaftresistente Überzug basiert vorzugsweise auf Methacrylsäure/Methylmethacrylat-Copolymeren mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 1 : 1 (Eudragit L[®]), Methacrylsäure/Methylmethacrylat-Copolymeren mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 1 : 2 (Eudragit S[®]), Methacrylsäure/Ethylacrylat-Copolymeren mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 1 : 1 (Eudragit L30D-55[®]) Methacrylsäure/Methylacrylat/Methylmethacrylat-Copolymeren mit einem molaren Verhältnis der jeweiligen Monomeren von 7 : 3 : 1 (Eudragit FS[®]), Schellack Hydroxypropylmethylcelluloseacetatsuccinat, Celluloseacetatphthalat oder einer Mischung aus wenigstens zwei dieser vorstehend genannten Komponenten, die ggf. auch in Kombination mit den vorstehend genannten wasserunlöslichen Poly(meth)acrylaten,

vorzugsweise in Kombination mit Eudragit NE30D[®] und/oder Eudragit RL[®] und/oder Eudragit RS[®] eingesetzt werden können.

Die Überzüge können nach üblichen, für den jeweiligen Überzug geeigneten, dem Fachmann bekannten Verfahren, wie z.B. durch Aufsprühen von Lösungen, Dispersionen oder Suspensionen, durch Schmelzverfahren oder durch Pulverauftragsverfahren aufgebracht werden. Die Lösungen, Dispersionen oder Suspensionen können in Form von wässrigen und/oder organischen Lösungen oder Dispersionen eingesetzt werden. Dabei werden wässrige Dispersionen bevorzugt eingesetzt. Als organische Lösungsmittel können bevorzugt Alkohole, beispielsweise Ethanol oder Isopropanol, Ketone, wie z.B. Aceton, Ester, beispielsweise Ethylacetat, chlorierte Kohlenwasserstoffe, wie z.B. Dichlormethan verwendet werden, wobei Alkohole oder Ketone besonders bevorzugt eingesetzt werden. Es ist auch möglich Mischungen aus wenigstens zwei der vorstehend genannten Lösungsmittel einzusetzen.

Sofern das Arzneimittel in multipartikulärer Form vorliegt und der Wirkstoff zumindest teilweise retardiert abgegeben werden soll, wird der retardierende Überzug vorzugsweise so aufgebracht, daß man die multipartikulären Formen enthaltend das Wirkstoffsalz nach ihrer Herstellung mit den entsprechenden Polymeren und ggf. einem anderen Wirkstoff und/oder demselben Wirkstoffsalz und gegebenenfalls weiteren physiologisch verträglichen Hilfsstoffen aus wässrigen und/oder organischen Medien, vorzugsweise aus wässrigen Medien, mit Hilfe des Wirbelschichtverfahrens überzieht und den Überzug vorzugsweise gleichzeitig bei üblichen Temperaturen in der Wirbelschicht trocknet und ggf. wenn nötig tempert.

Vorzugsweise erfolgt die Trocknung des Überzuges für Poly(meth)acrylatüberzüge bei einer Zulufttemperatur im Bereich von 30 bis 50 °C, besonders bevorzugt im Bereich von 35 bis 45 °C.

Für Überzüge auf Cellulosebasis, wie z.B. Ethylcellulose oder Celluloseacetat, erfolgt die Trocknung bevorzugt bei einer Temperatur im Bereich von 50 bis 80 °C, besonders bevorzugt im Bereich von 55 bis 65 °C.

Wachsüberzüge können durch Schmelzüberziehen in der Wirbelschicht aufgebracht werden und bei Temperaturen unterhalb des jeweiligen Schmelzbereiches nach dem Überziehen zur vollständigen Verfestigung abgekühlt werden. Das Aufbringen von Wachsüberzügen kann auch durch Aufsprühen von deren Lösungen in organischen Lösungsmitteln erfolgen.

Zur Modifizierung des Wirkstoff-Freisetzungsprofils kann das erfindungsgemäße Arzneimittel das zu retardierende pharmazeutische Salz auch in einer retardierenden Matrix, vorzugsweise gleichmäßig verteilt, enthalten.

Als Matrixmaterialien können physiologisch verträgliche, hydrophile Materialien verwendet werden, welche dem Fachmann bekannt sind. Vorzugsweise werden als hydrophile Matrixmaterialien Polymere, besonders bevorzugt Celluloseether, Celluloseester und/oder Acrylharze verwendet. Ganz besonders bevorzugt werden als Matrixmaterialien Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Poly(meth)acrylsäure und/oder deren Derivate, wie z.B. deren Salze, Amide oder Ester eingesetzt.

Ebenfalls bevorzugt sind Matrixmaterialien aus hydrophoben Materialien, wie hydrophoben Polymeren, Wachsen, Fetten, langkettigen Fettsäuren, Fettalkoholen oder entsprechenden Estern oder Ethern oder Gemische aus wenigstens zwei der vorstehend genannten Materialien. Besonders bevorzugt werden als hydrophobe Materialien Mono- oder Diglyceride von C₁₂-C₃₀-Fettsäuren und/oder C₁₂-C₃₀-Fettalkohole und/oder Wachse oder Gemische aus wenigstens zwei der vorstehend genannten Materialien eingesetzt.

Es ist auch möglich, Mischungen der vorstehend genannten hydrophilen und hydrophoben Materialien als retardierendes Matrixmaterial einzusetzen.

Die Herstellung der retardierenden Matrix kann nach den üblichen, dem Fachmann bekannten Methoden erfolgen.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist auch die Verwendung wenigstens eines erfindungsgemäßen pharmazeutischen Salzes und ggf. physiologisch verträglicher Hilfsstoffe zur Herstellung eines Arzneimittels. Die entsprechenden Arzneimittel können für die Behandlung der für die jeweiligen Wirkstoffe bekannten Indikationen verwendet werden.

Bevorzugt ist die Verwendung wenigstens eines pharmazeutisches Salzes aus einem salzbildenden Opioid, Opioid-Analogen, Ephedrin, Chloroquin, Lidocain, Ethaverin, Preglumetacin, Triflupromazin oder einer salzbildenden Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel I, II, III oder IV zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Schmerzen, wobei als Salze dieser Wirkstoffe bevorzugt deren Saccharinate verwendet werden.

Ebenfalls bevorzugt ist die Verwendung wenigstens eines pharmazeutisches Salzes aus einer salzbildenden Verbindung der oben angegebenen allgemeinen Formel I, II, III oder IV zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz, wobei als Salze dieser Wirkstoffe bevorzugt deren Saccharinate verwendet werden.

Die an den Patienten zu verabreichende Gesamtmenge des jeweiligen pharmazeutischen Salzes variiert z.B. in Abhängigkeit vom Gewicht des Patienten, von der Indikation sowie dem Schweregrad der Schmerzen bzw. der Erkrankung. Dem Fachmann ist aufgrund der Eigenschaften der jeweiligen Wirkstoffe bekannt, in welchen Dosierungen diese zu verabreichen sind, um die gewünschte Wirkung zu erzielen.

Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Salze aus einem pharmazeutischen Wirkstoff und einem Zuckerersatzstoff zeichnen sich gegenüber den herkömmlich verwendeten Salzen dieser Wirkstoffe üblicherweise durch eine geringere Löslichkeit in Wasser aus. Vorzugsweise sind dies die Saccharinate der jeweiligen Wirkstoffe, deren Wasserlöslichkeit meistens ≤ 250 mg/ml Wasser beträgt und gegenüber der Wasserlöslichkeit der herkömmlichen Salze des entsprechenden Wirkstoffs meist um mindestens 50 %, verringert ist.

Hierdurch wird auch die Formulierung dieser pharmazeutischen Salze zu Arzneimitteln, beispielsweise die Herstellung von Granulaten durch Extrusion vereinfacht. Die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Salze ermöglichen ferner eine im Vergleich zu üblicherweise verwendeten Salzen auf Grund der geänderten Löslichkeit eine effektivere Retardierung des Wirkstoffes mit üblichen Retardierungsverfahren. Retardierte Arzneimittel, die diese erfindungsgemäßen pharmazeutischen Salze enthalten, können daher einfacher und kostengünstiger produziert werden. Dies gilt auch für andere Modifizierungen der erfindungsgemäßen Arzneimittel wie z. B. mit magensaftresistenten Überzügen.

Aus den erfindungsgemäßen Arzneimitteln, die zur Applikation des jeweiligen pharmazeutischen Salzes über die Mundschleimhaut oder den Darmtrakt eingesetzt werden, wird darüber hinaus eine weitgehend kontrollierte Freisetzung des jeweiligen Wirkstoffes ohne den Einsatz einer retardierenden Matrix und/oder eines retardierenden Überzuges, ggf. aber mit einem magensaftresistenten Überzug erreicht.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel in oral zu verabreichender Form, die den jeweiligen Wirkstoff bereits bei oder unmittelbar nach der Applikation freisetzen, haben weiterhin den Vorteil, daß ihr stark bitterer oder ekelregender Geschmack durch die gleichzeitige Freisetzung des Zuckerersatzstoffes kompensiert wird. Hierdurch verbessert sich die Einhaltung der Dosierungsvorschrift bei den Patienten und die

Arzneimittel, die den jeweiligen Wirkstoff als Salz enthalten, erfahren eine größere Akzeptanz. Die erfindungsgemäßen Arzneimittel sind zudem auch für Diabetiker geeignet.

Für eine Vielzahl der vorstehend aufgeführten Wirkstoffe ist die Wasserlöslichkeit der herkömmlichen Wirkstoffsalze bekannt, beispielsweise aus Pharmazeutische Stoffliste, 12. Auflage ABDATA Pharma-Daten-Service, 65735 Eschborn/Taunus. Die entsprechende Offenbarung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt somit als Teil der Offenbarung.

Sofern die Wasserlöslichkeit eines Wirkstoffsalzes nicht bekannt ist, kann sie gemäß der nachstehend angegebenen Methode bestimmt werden, nach der auch die Wasserlöslichkeit der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Salze bestimmt wurde:

In einem klaren farblosen Gefäß aus durchsichtigem Material, wie beispielsweise Glas oder Kunststoff wird bei einer Temperatur von 20 °C 1 ml ionenfreies Wasser oder ein Bruchteil (Menge A in ml) davon vorgelegt. Unter Rühren mit einem Magnetrührstab wurde dann das zu prüfende herkömmliche Wirkstoffsalz bzw. das erfindungsgemäße pharmazeutische Salz portionsweise zugegeben.

Sofern sich die zugegebene Salzmenge B (in mg) vollständig aufgelöst hat, wurden langsam weitere Mengen des jeweiligen Salzes zugegeben. Jede weitere Zugabe wurde dokumentiert und das Lösungsverhalten beobachtet. Sobald die erste Trübung durch ungelöstes Salz durch Beobachtung gegen einen geeigneten Hintergrund festgestellt wurde, wurde weitere 10 Minuten nachgerührt. Sofern anschließend ungelöste Bestandteile zurückblieben, wurde die Summe C (in mg) der eingesetzten Menge an Substanz bestimmt. Entstand beim Rühren wieder eine klare Lösung, wurden solange weitere geringe Mengen des jeweiligen Salzes zugegeben und jeweils erneut für 10 Minuten gerührt, bis eine erste Trübung aufgrund von ungelöstem Salz zurückblieb. Anschließend wurde

Lösung, wurden solange weitere geringe Mengen des jeweiligen Salzes zugegeben und jeweils erneut für 10 Minuten gerührt, bis eine erste Trübung aufgrund von ungelöstem Salz zurückblieb. Anschließend wurde die überschüssige Menge an ungelöster Substanz durch Zugabe von geringen Mengen Wasser unter Rühren in Lösung gebracht. Nach Erhalt einer klaren Lösung wurde die Summe D (in ml) der eingesetzten Wassermenge ermittelt. Die Löslichkeit des jeweiligen Salzes pro 1 ml Wasser wurde dann nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Wasserlöslichkeit des Wirkstoffsalzes in mg/ml Wasser} = \frac{(C/A) + (C/D)}{2}$$

Sofern sich die zugegebene Menge B (in mg) des jeweiligen Salzes nicht sofort aufgelöst hat und eine Trübung entstand, wurde nach der Zugabe des Salzes weitere 10 Minuten lang gerührt. Blieb anschließend immer noch ungelöstes Salz zurück, wurde der nicht gelöste Anteil durch Zugabe von geringen Wassermengen unter Rühren in Lösung gebracht. Nach Erhalt einer klaren Lösung wurde die Summe E (in ml) der eingesetzten Wassermengen ermittelt. Die Löslichkeit des jeweiligen Salzes pro 1 ml Wasser wurde dann nach folgender Formel berechnet:

$$\text{Wasserlöslichkeit des Wirkstoffsalzes in mg/ml Wasser} = \frac{B}{E}$$

Im folgenden wird die Erfindung anhand von Beispielen erläutert. Diese Erläuterungen sind lediglich beispielhaft und schränken den allgemeinen Erfindungsgedanken nicht ein.

Beispiele:**Beispiel 1:**

Die Herstellung und die anschließende Abtrennung der optisch reinen Verbindung (+)-(1S,2S)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol erfolgte gemäß der DE-A-4426245. Der entsprechende Teil der Offenbarung wird hiermit als Referenz eingeführt und gilt somit als Teil der Offenbarung.

Zur Herstellung von (+)-(1S,2S)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenolsaccharinat wurden 2,58 g (10 mmol) (+)-(1S,2S)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenolhydrochlorid und 2,42 g (10 mmol) Saccharin-Natrium-Dihydrat jeweils unter Erwärmen in einer möglichst geringen Menge Wasser vollständig gelöst. Anschließend wurden beide Lösungen unter Rühren miteinander vermischt und dann über Nacht kühl gestellt. Das ausgefallene (+)-(1S,2S)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenolsaccharinat wurde von der überstehenden Mutterlauge abgetrennt, mit Ethanol gereinigt und nach herkömmlichen Methoden isoliert.

Beispiel 2:

Zur Herstellung von Diphenhydraminsaccharinat wurden 5,0 g (17,1 mmol) Diphenhydraminhydrochlorid und 4,13 g (17,1 mmol) Saccharin-Natrium-Dihydrat jeweils unter Erwärmen in einer möglichst geringen Menge Wasser vollständig gelöst. Anschließend wurden beide Lösungen unter Rühren miteinander vermischt und dann über Nacht kühl gestellt. Das ausgefallene Diphenhydraminsaccharinat wurde von der überstehenden Mutterlauge abgetrennt, mit Ethanol gereinigt und nach herkömmlichen Methoden isoliert.

Beispiel 3:

Zur Herstellung von Verapamilsaccharinat wurden 415 mg (0,845 mmol) Verapamilhydrochlorid und 204 mg (0,845 mmol) Saccharin-Natrium-Dihydrat jeweils unter Erwärmen in einer möglichst geringen Menge Wasser vollständig gelöst. Anschließend wurden beide Lösungen unter Rühren miteinander vermischt und dann über Nacht kühl gestellt. Das ausgefallene Verapamilsaccharinat wurde von der überstehenden Mutterlauge abgetrennt, mit Ethanol gereinigt und nach herkömmlichen Methoden isoliert.

Beispiel 4:

Zur Herstellung von Morphinsaccharinat wurden 285 mg (0,76 mmol) Morphinhydrochlorid-Trihydrat und 183 mg (0,76 mmol) Saccharin-Natrium-Dihydrat jeweils unter Erwärmen in einer möglichst geringen Menge Wasser vollständig gelöst. Anschließend wurden beide Lösungen unter Rühren miteinander vermischt und dann über Nacht kühl gestellt. Das ausgefallene Morphinsaccharinat wurde von der überstehenden Mutterlauge abgetrennt, mit Ethanol gereinigt und nach herkömmlichen Methoden isoliert.

Beispiel 5:

Zur Herstellung eines oralen Gels wurden zunächst 0,33 g Methylparaben, 0,05 g Propylparaben und 75,0 g Xylitol bei einer Temperatur von 80 °C in 198,0 g gereinigtem Wasser gelöst und die Mischung anschließend auf 40 °C abgekühlt. Dann wurden unter Rühren zunächst 0,94 g gemäß Beispiel 2 erhaltenes Diphenhydraminsaccharinat und anschließend 2 g Xanthangummi zugegeben, eine Stunde nachgerührt und verdunstetes Wasser ersetzt. Nach dem Abkühlen auf eine Temperatur von 20 bis 25 °C wurde die Mischung unter Rühren mit 0,625 g Tutti Frutti 9/008897 (Dragoco Gerberding & Co. AG, 37603 Holzminden) aromatisiert.

Beispiel 6:

5 g zerkleinerte Kaugummimasse (Popeye Amural Confections, Yorkville, Illinois, USA) wurden in einer Fantaschale auf eine Temperatur von 30 bis 40 °C erwärmt. In die zähflüssige Kaugummimasse wurden dann mit einem Pistill 187,9 mg gemäß Beispiel 2 erhaltenes Diphenhydraminsaccharinat eingearbeitet. Die homogene Masse wurde dann in teflonisierten Formen zu Portionen von je 1g portioniert.

Der Geschmackstest ergab, daß die Kaugummis, die das Diphenhydraminsaccharinat enthielten, zu Anfang einen ausgezeichneten Geschmack aufwiesen und auch nach längerer Kauzeit noch genießbar waren.

Beispiel 7:

Zur Herstellung eines Saftes auf wäßriger Grundlage wurden wurden 0,33 g Methylparaben, 0,05 g Propylparaben und 75,0 g Xylitol bei einer Temperatur von 80 °C in 199,22 g gereinigtem Wasser gelöst. Die Mischung wurde auf 40 °C abgekühlt und unter Rühren wurden 78,5 mg gemäß Beispiel 1 erhaltenes (+)-(1S,2S)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenolsaccharinat zugegeben. Anschließend wurden 0,25 g Xanthangummi zugegeben, eine Stunde nachgerührt und verdunstetes Wasser ersetzt. Nach dem Abkühlen auf Temperatur von 20 bis 25 °C wurde die Mischung unter Rühren mit 0,075 g Orange-Mandarine Flavor 10888-56 (Givaudan Roure Flavors Ltd. CH 8600 Dübendorf) aromatisiert.

Beispiel 8:

In diesem Beispiel wurde die Wasserlöslichkeit von bestimmten pharmazeutischen Salzen sowie von herkömmlichen Salzen des entsprechenden Wirkstoffs nach der obenstehend angegebenen Methode bestimmt. Die so erhaltenen Löslichkeitswerte sind in der nachfolgenden Tabelle 1 wiedergegeben:

Tabelle 1:

Vergleich der Wasserlöslichkeiten von bestimmten erfindungsgemäßen pharmazeutischen Salzen und entsprechenden herkömmlichen Salzen dieser Wirkstoffe. Das jeweils eingesetzte herkömmliche Salz ist in Klammern angegeben.

Wirkstoff	Löslichkeit des Wirkstoffsalzes in mg/ml Wasser	Löslichkeit des Wirkstoffsaccharinats in mg/ml Wasser
(-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)phenol	261 (Hydrochlorid)	31
(1RS,3RS,6RS)-6-Dimethylaminomethyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol	500 (Hydrochlorid)	71
(+)-(1S,2S)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol	650 (Hydrochlorid)	55
(-)-(1S,2S)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-fluoro-2-methyl-propyl)-phenol	568 (Hydrochlorid)	130
(-)-(2S,3S)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol	2000 (Hydrochlorid)	90
(+)-(1R,2R,4S)-2-Dimethylaminomethyl-4-(4-fluoro-benzyloxy)-1-(3-methoxyphenyl)-cyclohexanol	33 (Hydrochlorid)	10

Wirkstoff	Löslichkeit des Wirkstoffsalzes in mg/ml Wasser	Löslichkeit des Wirkstoffsaccharinats in mg/ml Wasser
Morphin	52 (Hydrochlorid- Trihydrat)	25
Amezinium	25 (metilsulfat)	8
Phenylephrin	1250 (Hydrochlorid)	380
Verapamil	200 (Hydrochlorid)	7
Diphenhydramin	1000 (Hydrochlorid)	7
Benzalkonium	500 (Hydrochlorid)	< 2
Codein	250 (Phosphat- hemihydrat)	200
Hydromorphon	330 (Hydrochlorid)	130
Buprenorphin	14 (Hydrochlorid)	2

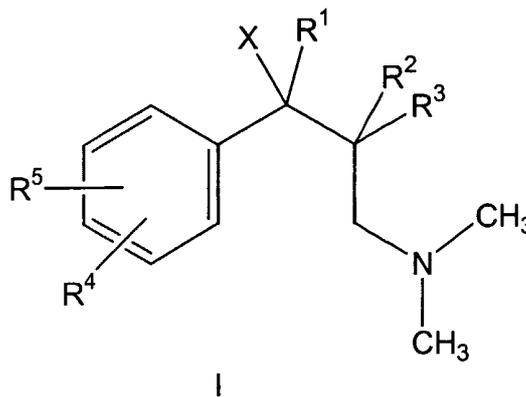
Wie aus den Löslichkeitswerten gemäß Tabelle 1 hervorgeht, ist die Löslichkeit der jeweiligen Wirkstoffsaccharinate gegenüber den entsprechenden herkömmlichen Wirkstoffsalzen verringert.

Patentansprüche:

1. Ein pharmazeutisches Salz aus einem pharmazeutischen Wirkstoff und wenigstens einem Zuckerersatzstoff mit Ausnahme von pharmazeutischen Salzen aus Tramadol und einem Zuckerersatzstoff.
2. Pharmazeutisches Salz nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Löslichkeit des Salzes in Wasser ≤ 250 mg/ml Wasser, vorzugsweise ≤ 200 mg/ml, besonders bevorzugt ≤ 150 mg/ml, ganz besonders bevorzugt ≤ 100 mg/ml beträgt.
3. Pharmazeutisches Salz nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der salzbildende Zuckerersatzstoff Saccharin, Cyclamat oder Acesulfam, vorzugsweise Saccharin ist.
4. Pharmazeutisches Salz nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der salzbildende Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe der salzbildenden Analgetika, Antiadiposita, Analeptika, Antihypoxämika, Antirheumatika, Opioid-Antagonisten, Anthelminika, Antiallergika, Antiarrhythmika, Antibiotika, Antidementiva (Nootropica), Antidiabetika, Antiemetika, Antivertiginosa, Antiepileptika, Antihypertonika, Antihypotonika, Antimykotika, Antiphlogistika, Antitussiva, Expectorantia, Arteriosklerosemittel, β -Rezeptorenblocker, Kalziumkanalblocker, Broncholytika, Antiasthmatica, Cholinergika, Diuretika, durchblutungsfördernde Mittel, Entwöhnungsmittel, Geriatrika, Hypnotika, Sedativa, Immunmodulatoren, Mundtherapeutika, Rachentherapeutika, Koronarmittel, Lipidsenker, Lokalanästhetika, Neuraltherapeutika, Magenmittel, Darmmittel, Migränemittel, Muskelrelaxantia, Narkosemittel, Neuropathiepräparate, Ophthalmika, Otologika, Parkinsonmittel, Psychopharmaka, Rhinologika, Sinusitismittel, Spasmolytika, Thrombocytenaggregationsmemmer, Tuberculosemittel, Urologica und Zystostatika.

5. Pharmazeutisches Salz nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff ausgewählt ist aus der Gruppe der salzbildenden Analgetika, Analeptika, Antihypoxämika, Antiallergika, Antiarrhythmika, Antiemetika, Antivertiginosa, Antihypertonika, Antihypotonika, Antitussiva, Expectorantia, β -Rezeptorenblocker, Kalziumkanalblocker, Ophthalmika, Otologika, Spasmolytika und Urologica, vorzugsweise aus der Gruppe der salzbildenden Analgetika.
6. Pharmazeutisches Salz nach Anspruch 4 oder 5, dadurch gekennzeichnet, daß das salzbildende Analgetikum ausgewählt ist aus der Gruppe der salzbildenden Opioide, der salzbildenden Opioid-Analoga, Ephedrin, Chloroquin, Lidocain, Ethaverin, Preglumetacin und Triflupromazin.
7. Pharmazeutisches Salz nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das salzbildende Opioid oder Opioid-Analagon ausgewählt ist aus der Gruppe Morphin, Codein, Ethylmorphin, Diacetylmorphin, Dihydrocodein, Etorphin, Hydrocodon, Hydromorphon, Levorphanol, Oxycodon, Oxymorphon, Pethidin, Ketobemidon, Fentanyl, Alfentanil, Remifentanil, Sufentanil, Levomethadon, Levomethadyl, Dextromoramid, Dextropropoxyphen, Diphenoxylat, Piritramid, Tilidin, Buprenorphin, Butorphanol, Dezozin, Nalbuphin, Nalorphan, Pentazocin, Nefopam, Flupirtin und Meptazinol.
8. Pharmazeutisches Salz nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß das salzbildende Opioid ausgewählt ist aus der Gruppe Morphin, Codein, Hydrocodon, Hydromorphon, Oxycodon, Tilidin, Fentanyl und Buprenorphin.

9. Pharmazeutisches Salz nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der salzbildende Wirkstoff eine salzbildende Verbindung von 1-Phenyl-3-dimethylamino-propanverbindungen der allgemeinen Formel I ist,



worin

X für OH, F, Cl, H oder eine OCOR^6 -Gruppe steht,

R^1 eine C_{1-4} -Alkylgruppe ist,

R^2 für H oder eine C_{1-4} -Alkylgruppe und R^3 für H oder eine geradkettige C_{1-4} -Alkylgruppe bedeuten oder die Reste R^2 und R^3 zusammen einen C_{4-7} -Cycloalkylrest bilden, und

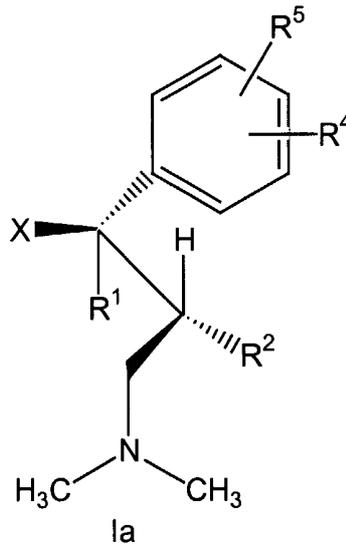
wenn R^5 H ist, R^4 meta-O-Z bedeutet mit Z gleich H, C_{1-3} -Alkyl, $\text{PO}(\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})_2$, $\text{CO}(\text{OC}_{1-5}\text{-Alkyl})$, $\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-(\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl})$, $\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}^7$, wobei R^7 ortho- $\text{OCOC}_{1-3}\text{-Alkyl}$ oder meta- oder para- $\text{CH}_2\text{N}(\text{R}^8)_2$ mit R^8 gleich C_{1-4} -Alkyl oder 4-Morpholino ist, oder R^4 meta-S- $\text{C}_{1-3}\text{-Alkyl}$, meta-Cl, meta-F, meta- $\text{CR}^9\text{R}^{10}\text{R}^{11}$ mit R^9 , R^{10} und R^{11} H oder F, ortho-OH, ortho-O- $\text{C}_{2-3}\text{-Alkyl}$, para-F oder para- $\text{CR}^9\text{R}^{10}\text{R}^{11}$ mit R^9 , R^{10} , R^{11} gleich H oder F bedeutet, oder

wenn R^5 para-ständiges Cl, F, OH oder O-C₁₋₃-Alkyl bedeutet, R^4 meta-ständiges Cl, F, OH oder O-C₁₋₃-Alkyl bedeutet, oder R^4 und R^5 zusammen 3,4-OCH=CH- oder 3,4-OCH=CHO- bedeuten, R^6 C₁₋₃- Alkyl bedeutet,

in Form ihrer möglichen Stereoisomeren als Racemate oder diastereomerenreine Enantiomere oder in Form von Enantiomeren-Mischungen, in denen die jeweiligen Enantiomeren in nicht äquimolaren Mengen vorliegen.

10. Pharmazeutisches Salz nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß X für OH, F, Cl oder H steht, R^1 eine C₁₋₄-Alkylgruppe, R^2 gleich H oder CH₃ und R^3 gleich H oder CH₃ bedeuten und wenn R^5 H ist, R^4 meta-O-C₁₋₃-Alkyl, meta-OH, meta-S-C₁₋₃-Alkyl, meta-F, meta-Cl, meta-CH₃, meta-CF₂H, meta-CF₃ oder para-CF₃ bedeutet oder wenn R^5 ein para-ständiges Cl oder F ist, R^4 meta-ständiges Cl oder F bedeutet, oder R^4 und R^5 zusammen 3,4-OCH=CH- bedeuten.

11. Pharmazeutisches Salz nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Reste R^2 und R^3 unterschiedliche Bedeutungen haben und die Verbindungen der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 9 in Form ihrer Diastereomeren mit der Konfiguration Ia



vorliegen.

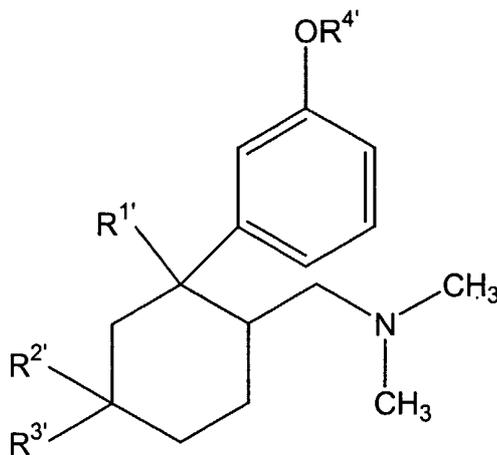
12. Pharmazeutisches Salz nach einem der Ansprüche 9 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die salzbildende 1-Phenyl-3-dimethylaminopropanverbindung ausgewählt ist aus der Gruppe
- (1RS,2RS)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)phenol,
- (-)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol,
- (+)-(1S,2S)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol,
- (2RS,3RS)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol,

- (-)-(1S,2S)-3-(3-Dimethylamino-1-ethyl-1-fluoro-2-methyl-propyl)-phenol,
phenol,
(+)-(1R,2R)-3-(3-Dimethylamino-1-hydroxy-1,2-dimethyl-propyl)-phenol,

(+)-(2R,3R)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol und

(-)-(2S,3S)-1-Dimethylamino-3-(3-methoxy-phenyl)-2-methyl-pentan-3-ol.

13. Pharmazeutisches Salz nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der salzbildende Wirkstoff eine salzbildende Verbindung von 6-Dimethylaminomethyl-1-phenyl-cyclohexanverbindungen der allgemeinen Formel II



II

ist, worin

R^{1'} für H, OH, Cl oder F steht,

$R^{2'}$ und $R^{3'}$ gleich oder verschieden sind und für H, C_{1-4} -Alkyl, Benzyl, CF_3 , OH, $OCH_2-C_6H_5$, $O-C_{1-4}$ -Alkyl, Cl oder F bedeuten mit der Maßgabe, daß wenigstens einer der Reste $R^{2'}$ oder $R^{3'}$ H bedeutet,

$R^{4'}$ H, CH_3 , $PO(OC_{1-4}\text{-Alkyl})_2$, $CO(OC_{1-5}\text{-Alkyl})$, $CO-NH-C_6H_4-C_{1-3}$ -Alkyl, $CO-C_6H_4-R^{5'}$, $CO-C_{1-5}$ -Alkyl, $CO-CHR^{6'}-NHR^{7'}$ oder eine unsubstituierte oder substituierte Pyridyl-, Thienyl-, Thiazoyl- oder Phenylgruppe bedeutet,

$R^{5'}$ $OC(O)C_{1-3}$ -Alkyl in ortho-Stellung oder $CH_2-N(R^{8'})_2$ in meta- oder para-Stellung, wobei $R^{8'}$ C_{1-4} -Alkyl oder beide Reste $R^{8'}$ zusammen mit N den 4-Morpholino-Rest darstellen, bedeutet, und

$R^{6'}$ und $R^{7'}$ gleich oder verschieden sind und H oder C_{1-6} -Alkyl bedeuten,

mit der Maßgabe, daß wenn beide Reste $R^{2'}$ und $R^{3'}$ H bedeuten, $R^{4'}$ nicht CH_3 ist, wenn $R^{1'}$ H, OH oder Cl bedeutet oder $R^{4'}$ nicht H ist, wenn $R^{1'}$ OH bedeutet,

in Form ihrer möglichen Stereoisomeren als Racemate oder diastereomerenreine Enantiomere oder in Form von Enantiomerenmischungen, in denen die jeweiligen Enantiomeren in nicht äquimolaren Mengen vorliegen.

14. Pharmazeutisches Salz nach Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß $R^{1'}$ für H, OH oder F steht.
15. Pharmazeutisches Salz nach Anspruch 13 oder 14, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel II eine Konfiguration aufweisen, in der der Phenylring und die

Dimethylaminomethylgruppe jeweils in equatorialer Position zueinander angeordnet sind.

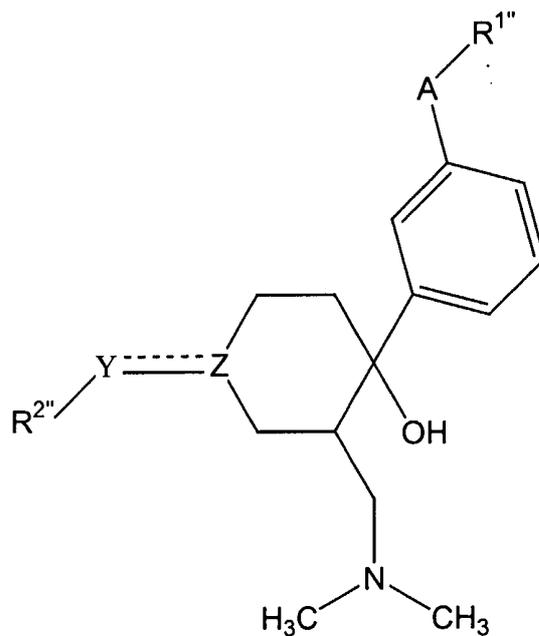
16. Pharmazeutisches Salz nach einem der Ansprüche 13 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die salzbildende 6-Dimethylaminomethyl-1-phenylcyclohexanverbindung ausgewählt ist aus der Gruppe

(-)-(1R,2R)-3-(2-Dimethylaminomethyl-cyclohexyl)-phenol,

(1RS,3RS,6RS)-6-(-Dimethylaminomethyl)-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol und

(1RS,3RS,6RS)-6-(-Dimethylaminomethyl)-1-(3-hydroxy-phenyl)-cyclohexan-1,3-diol.

17. Pharmazeutisches Salz nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der salzbildende Wirkstoff eine salzbildende Verbindung von 1-Phenyl-2-dimethylaminomethyl-cyclohexan-1-olverbindungen der allgemeinen Formel III



III

ist, worin jeweils

A für O oder S steht,

R^{1''} H, C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₅₋₇-Cycloalkyl oder halogeniertes C₁₋₆-Alkyl bedeutet,

die Gruppierung $\text{---Y} \text{---} \text{Z} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$

für

$\text{---CH}_2\text{---CH} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$, $\text{---CH=CH} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ oder $\text{---O---CH} \begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$ steht,

R^{2''} C₁₋₆-Alkyl, C₂₋₆-Alkenyl, C₅₋₇-Cycloalkylmethyl, substituiertes oder unsubstituiertes Phenyl oder substituiertes oder unsubstituiertes Benzyl bedeutet,

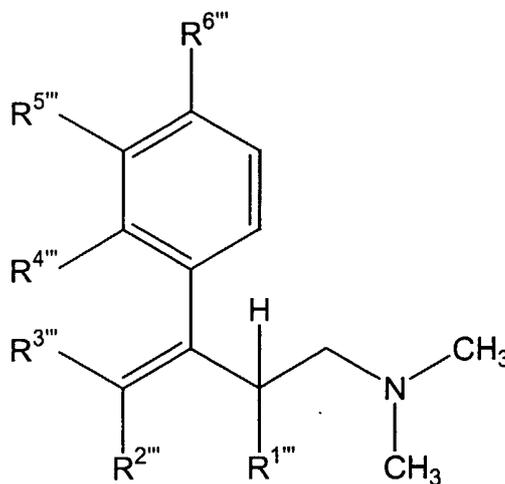
in Form ihrer möglichen Stereoisomeren als Racemate oder diastereomerenreine Enantiomere oder in Form von Enantiomeren-Mischungen, in denen die jeweiligen Enantiomeren in nicht äquimolaren Mengen vorliegen

18. Pharmazeutisches Salz nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß R^{1''} H, C₁₋₄-Alkyl, 2'-Methyl-2'-propenyl, Cyclopentyl oder Fluorethyl bedeutet mit der Maßgabe, daß R^{1''} C₁₋₄-Alkyl ist, wenn A für S steht,

R^{2''} C₁₋₄-Alkyl, C₂₋₄-Alkenyl, Cyclopentylmethyl, Phenyl, C₁₋₄-Alkoxyphenyl, Benzyl, C₁₋₄-Alkylbenzyl, einfach oder doppelt halogeniertes Phenyl oder einfach oder doppelt halogeniertes Benzyl bedeutet.

19. Pharmazeutisches Salz nach Anspruch 17 oder 18, dadurch gekennzeichnet, daß R^{1''} H, Methyl, Ethyl, Isopropyl, 2'-Methyl-2'-propenyl, Cyclopentyl oder Fluorethyl bedeutet, mit der Maßgabe, daß R^{1''} Methyl ist, wenn A für S steht,
- R^{2''} Methyl, Propyl, 2'-Methyl-propyl, Allyl, 2'-Methyl-2'-propenyl, Cyclopentylmethyl, Phenyl, 3-Methoxyphenyl, Benzyl, 4-tert-Butylbenzyl, 4-Chlorbenzyl, 4-Fluorbenzyl oder 3,4-Dichlorbenzyl bedeutet.
20. Pharmazeutisches Salz nach einem der Ansprüche 17 bis 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel III eine Konfiguration aufweisen, in der der Phenylring und die Dimethylaminomethylgruppe jeweils in equatorialer Position zueinander angeordnet sind.
21. Pharmazeutisches Salz nach einem der Ansprüche 17 bis 20, dadurch gekennzeichnet, daß die salzbildende 1-Phenyl-2-dimethylaminomethylcyclohexan-1-olverbindung der allgemeinen Formel III ausgewählt ist aus der Gruppe
- (+)-(1R,2R,4S)-2-(Dimethylaminomethyl)-4-(4-fluoro-benzyloxy)-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanol,
- (+)-(1R,2R,4S)-2-Dimethylaminomethyl-4-(4-chloro-benzyloxy)-1-(3-methoxy-phenyl)-cyclohexanol und
- (+)-(1R,2R,4S)-3-[2-Dimethylaminomethyl-4-(4-fluoro-benzyloxy)-1-hydroxy-cyclohexyl]phenol.

22. Pharmazeutisches Salz nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der salzbildende Wirkstoff eine salzbildende Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)-aminverbindung der allgemeinen Formel IV ist, worin



IV

der Rest $R^{1'''}$ C_{1-5} -Alkyl ist und $R^{2'''}$ H oder C_{1-5} -Alkyl bedeutet oder $R^{1'''}$ und $R^{2'''}$ zusammen $-(CH_2)_{2-4}-$, $-(CH_2)_2-CHR^{7'''}$ oder $-CH_2-CHR^{7'''}-CH_2-$ darstellen,

$R^{3'''}$ H oder C_{1-5} -Alkyl bedeutet,

$R^{4'''}$ H, OH, C_{1-4} -Alkyl, O- C_{1-4} -Alkyl, O-Benzyl, CF_3 , O- CF_3 , Cl, F oder $OR^{8'''}$ bedeutet,

$R^{5'''}$ H, OH, C_{1-4} -Alkyl, O- C_{1-4} -Alkyl, O-Benzyl, CHF_2 , CF_3 , O- CF_3 , Cl, F oder $OR^{8'''}$ darstellt und

$R^{6'''}$ H, OH, C_{1-4} -Alkyl, O- C_{1-4} -Alkyl, O-Benzyl, CF_3 , O- CF_3 , Cl, F oder $OR^{8'''}$ bedeutet,

mit der Maßgabe, daß zwei der Reste $R^{4''}$, $R^{5''}$ oder $R^{6''}$ H sind, oder

$R^{4''}$ und $R^{5''}$ zusammen $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{9''})-\text{O}-$ oder $-\text{CH}=\text{C}(\text{R}^{9''})-\text{S}-$ bedeuten, mit der Maßgabe, daß $R^{6''}$ H ist, oder

$R^{5''}$ und $R^{6''}$ zusammen $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{OR}^{10''})=\text{CH}-$ bedeuten, mit der Maßgabe, daß $R^{4''}$ H ist,

$R^{7''}$ C_{1-8} -Alkyl, C_{3-8} -Cycloalkyl, $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ -Alkyl, O-Benzyl, CF_3 , Cl oder F bedeutet,

$R^{8''}$ $\text{CO}-\text{C}_{1-5}$ -Alkyl, $\text{PO}(\text{O}-\text{C}_{1-4}\text{-Alkyl})_2$, $\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}^{11''}$, $\text{CO}(\text{O}-\text{C}_{1-5}\text{-Alkyl})$, $\text{CO}-\text{CHR}^{12''}-\text{NHR}^{13''}$, $\text{CO}-\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_3-(\text{R}^{14''})_2$ oder eine unsubstituierte oder substituierte Pyridyl-, Thienyl-, Thiazoyl- oder Phenylgruppe bedeutet,

$R^{9''}$ H oder C_{1-4} -Alkyl bedeutet,

$R^{10''}$ H oder C_{1-3} -Alkyl bedeutet,

$R^{11''}$ $\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-3}$ -Alkyl in ortho-Stellung oder $\text{CH}_2-\text{N}-(\text{R}^{15''})_2$ in meta- oder para-Stellung, wobei $R^{15''}$ C_{1-4} -Alkyl oder beide Reste $R^{15''}$ zusammen mit N den 4-Morpolino-Rest bilden, bedeutet,

$R^{12''}$ und $R^{13''}$ gleich oder verschieden sind und H, C_{1-6} -Alkyl oder C_{3-8} -Cycloalkyl oder $R^{12''}$ und $R^{13''}$ zusammen $-(\text{CH}_2)_{3-8}$ bedeuten,

$R^{14''}$ H, OH, C_{1-7} -Alkyl, O- C_{1-7} -Alkyl, Phenyl, O-Aryl, CF_3 , Cl oder F bedeutet, mit der Maßgabe, daß die beiden Reste $R^{14''}$ gleich oder verschieden sind,

in Form ihrer möglichen Stereoisomeren als Racemate oder diastereomerenreine Enantiomere oder in Form von Enantiomerenmischungen, in denen die jeweiligen Enantiomeren in nicht äquimolaren Mengen vorliegen.

23. Pharmazeutisches Salz nach Anspruch 22, dadurch gekennzeichnet, daß $R^{1''}$ C_{1-3} -Alkyl ist und $R^{2''}$ H oder C_{1-3} -Alkyl bedeutet, oder $R^{1''}$ und $R^{2''}$ zusammen $-(CH_2)_{2-4}$ - oder $-(CH_2)_2-CHR^{7''}$ bedeuten,
- $R^{3''}$ H oder C_{1-3} -Alkyl bedeutet,
- $R^{4''}$ H, OH, CF_3 , Cl, F oder $OR^{8''}$ bedeutet,
- $R^{5''}$ H, OH, C_{1-4} -Alkyl, O- C_{1-4} -Alkyl, O-Benzyl, CHF_2 , CF_3 , Cl, F oder $OR^{8''}$ darstellt und
- $R^{6''}$ H, OH, O- C_{1-4} -Alkyl, O-Benzyl, CF_3 , Cl, F oder $OR^{8''}$ bedeutet,
- mit der Maßgabe, daß zwei der Reste $R^{4''}$, $R^{5''}$ oder $R^{6''}$ H sind, oder $R^{4''}$ und $R^{5''}$ zusammen $-CH=C(R^{9''})-O-$ oder $-CH=C(R^{9''})-S-$ bedeuten, mit der Maßgabe, daß $R^{6''}$ H ist, oder

$R^{5''''}$ und $R^{6''''}$ zusammen $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{OR}^{10''''})=\text{CH}-$ bedeuten, mit der Maßgabe, daß $R^{4''''}$ H ist, und

$R^{7''''}$ C_{1-4} -Alkyl, CF_3 , Cl oder F bedeutet.

24. Pharmazeutisches Salz gemäß Anspruch 22 oder 23, dadurch gekennzeichnet, daß $R^{1''''}$ CH_3 oder C_3H_7 und $R^{2''''}$ H, CH_3 oder CH_2CH_3 darstellen, oder $R^{1''''}$ und $R^{2''''}$ zusammen $-(\text{CH}_2)_{2-3}$ - oder $-(\text{CH}_2)_2-\text{CHR}^{7''''}$ bedeuten,

$R^{3''''}$ H, CH_3 oder CH_2CH_3 bedeutet,

$R^{4''''}$ H oder OH, $R^{5''''}$ H, OH, OCH_3 , CHF_2 oder $\text{OR}^{8''''}$ und $R^{6''''}$ H, OH oder CF_3 bedeuten, mit der Maßgabe, daß zwei der Reste $R^{4''''}$, $R^{5''''}$ oder $R^{6''''}$ H sind, oder

$R^{4''''}$ und $R^{5''''}$ zusammen $-\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)-\text{S}-$ darstellen, mit der Maßgabe, daß $R^{6''''}$ H ist, oder

$R^{5''''}$ und $R^{6''''}$ zusammen $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(\text{OH})=\text{CH}-$ bedeuten, mit der Maßgabe, daß $R^{4''''}$ H ist, und

$R^{8''''}$ $\text{CO}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{R}^{11''''}$ mit $R^{11''''}$ $\text{OC}(\text{O})-\text{C}_{1-3}$ -Alkyl in ortho-Stellung darstellt.

25. Pharmazeutisches Salz nach einem der Ansprüche 22 bis 24, dadurch gekennzeichnet, daß

$R^{1''''}$ CH_3 und $R^{2''''}$ H oder CH_3 bedeuten oder $R^{1''''}$ und $R^{2''''}$ zusammen $-(\text{CH}_2)_{2-3}$ - oder $-(\text{CH}_2)_2-\text{CH}(\text{CH}_3)-$ darstellen,

$R^{3''}$ H oder CH_3 bedeutet,

$R^{4''}$ H ist, $R^{5''}$ OH oder $OR^{8''}$ bedeutet, $R^{6''}$ H ist, und $R^{8''}$ $CO-C_6H_4-$
 $R^{11''}$ mit $R^{11''}$ $OC(O)-CH_3$ in ortho-Stellung bedeutet.

26. Pharmazeutisches Salz nach einem der Ansprüche 22 bis 25, dadurch gekennzeichnet, daß als salzbildende Dimethyl-(3-aryl-but-3-enyl)aminverbindung trans-(-)-(1R)-3-[1-(2-Dimethylamino-1-methyl-ethyl)-propenyl]-phenol vorliegt.
27. Arzneimittel enthaltend wenigstens ein pharmazeutisches Salz nach einem der Ansprüche 1 bis 26 und gegebenenfalls physiologisch verträgliche Hilfsstoffe.
28. Arzneimittel enthaltend wenigstens ein pharmazeutisches Salz nach einem der Ansprüche 6 bis 26 zur Bekämpfung von Schmerzen.
29. Arzneimittel enthaltend wenigstens ein pharmazeutisches Salz nach einem der Ansprüche 9 bis 26 zur Behandlung von Harninkontinenz.
30. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 27 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß es in Form von Gelen, Kaugummis, Säften, Sprays, Tabletten, Kautabletten, Dragees, Pulver ggf. in Kapseln abgefüllt, leicht rekonstituierbaren Trockenzubereitungen, vorzugsweise in Form von Gelen, wäßrigen oder öligen Säften, Sublingualsprays, Tabletten oder Kautabletten formuliert vorliegen.

31. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 27 bis 29, dadurch gekennzeichnet, daß es in multipartikulärer Form, vorzugsweise in Form von Mikrotablets, Mikrokapseln, Granulaten, Wirkstoffkristallen oder Pellets, besonders bevorzugt in Form von Mikrotablets, Granulaten oder Pellets, ggf. in Kapseln abgefüllt oder zu Tablets verpreßt, formuliert vorliegt.
32. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 27 bis 31, dadurch gekennzeichnet, daß das Salz zumindest teilweise in retardierter Form vorliegt.
33. Arzneimittel nach Anspruch 32, dadurch gekennzeichnet, daß die Retardierung durch Aufbringen eines retardierenden Überzugs, Einbettung in eine retardierende Matrix, Anbindung an ein Ionenaustauscherharz oder durch eine Kombination von wenigstens zwei dieser Methoden erfolgt ist.
34. Arzneimittel nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, daß der retardierende Überzug auf einem wasserunlöslichen ggf. modifizierten natürlichen oder synthetischen Polymeren ggf. in Kombination mit einem üblichen Weichmacher oder auf einem natürlichen, halbsynthetischen oder synthetischen Wachs oder Fett oder Fettalkohol oder einem Gemisch aus wenigstens zwei dieser Komponenten basiert.
35. Arzneimittel nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix auf einem hydrophilen Matrixmaterial, vorzugsweise hydrophilen Polymeren, besonders bevorzugt auf Celluloseethern, Celluloseestern und/oder Acrylharzen, ganz besonders bevorzugt auf Ethylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Hydroxymethylcellulose, Poly(meth)acrylsäure und/oder deren Salzen, Amiden und/oder Estern basiert.

36. Arzneimittel nach Anspruch 33, dadurch gekennzeichnet, daß die Matrix auf einem hydrophoben Matrixmaterial, vorzugsweise hydrophoben Polymeren, Wachsen, Fetten, langkettigen Fettsäuren, Fettalkoholen oder entsprechenden Estern oder Ethern oder deren Gemischen, besonders bevorzugt auf Mono- oder Diglyceriden von C₁₂-C₃₀-Fettsäuren und/oder C₁₂-C₃₀-Fettalkoholen und/oder Wachsen oder deren Gemischen basiert.
37. Arzneimittel nach einem der Ansprüche 27 bis 36, dadurch gekennzeichnet, daß es einen Schutzüberzug, vorzugsweise einen magensaftresistenten Schutzüberzug aufweist.
38. Verwendung wenigstens eines pharmazeutischen Salzes nach einem der Ansprüche 6 bis 26 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Schmerzen.
39. Verwendung wenigstens eines pharmazeutischen Salzes nach einem der Ansprüche 9 bis 26 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Harninkontinenz.