

REGENON® (AMFEPRAMON), EIN ERFOLGREICHER APPETITZÜGLER SEIT ÜBER 50 JAHREN

Graepel Peter Hartwig, Gießener Str. 15, 35075 Gladenbach, Deutschland, DrPeterGraepel@aol.com

US-amerikanische Chemiker unter der Leitung von John F. Hyde synthetisierten 1928 das 2-Diethylamino-propiofenon, das man zur damaligen Zeit als „Substanz ohne physiologische Wirkung“ klassifizierte. Die Synthese erfolgte von Anfang an in drei Schritten. Zuerst wird Propiofenon (1-Phenyl-1-propanon) mit (elementarem) Brom zum Zwischenprodukt 2-Bromopropiofenon (2-Bromo-1-phenyl-1-propanon) (Schritt 1), dann dieses mit Diethylamin zur Diethylpropion-Base (2-(Diethylamino)-1-phenyl-1-propanon) umgesetzt (Schritt 2) und zuletzt entsteht durch Zugabe von Salzsäure 2-Diethylamino-propiofenon-hydrochlorid (Schritt 3).

In der Mitte der 1950er Jahre, als man wegen der „Fress-Welle“ in Deutschland geeignete Mittel gegen Adipositas (krankhaftes Übergewicht) suchte, wurde diese Verbindung in Zusammenhang mit einer anderen Problemstellung erneut tierexperimentell geprüft und dabei erstmals eine anorektische (appetitmindernde) Wirkung an der Ratte festgestellt. Der Vorteil dieser Substanz gegenüber dem damals bereits bekannten „Appetithemmer“ Amphetamin lag in der starken appetitmindernden Wirkung ohne einen unerwünschten zentralerregenden und blutdrucksteigernden Effekt, der hierbei weitgehend abgeschwächt werden konnte oder vollständig fehlte.

1957 konnte das Diethylamino-propiofenon als Hydrochlorid unter der Bezeichnung Regenon von den Temmler Werken in Hamburg-Neugraben in den Handel gebracht werden. Hier fanden auf dem Gelände einer ehemaligen Munitionsfabrik die nach dem Ende des Zweiten Weltkriegs aus Berlin-Johannisthal abgewanderten Temmler Werke für knapp anderthalb Jahrzehnte einen neuen Produktionsstandort.

Als Darreichungsform wählte man die Weichgelatine kapseln mit 25 mg Wirkstoff, denen man anfangs noch die Spurenelemente Fluor (0,15 mg), Mangan (1 mg), Zink (0,05 mg), Kobalt (0,02 mg) und Kupfer (0,15 mg) in Form ihrer Salze hinzugab. Zwei Jahre später erfolgte die Erstpublikation aus dem Pharmakologischen Labor der Temmler Werke unter dem Titel „Zur Pharmakologie des α -Benzoyltriäthylamins (Regenon)“. Der außergewöhnliche chemische Substanzname war gewählt worden, um das Produkt vor Nachahmern besonders im Ausland zu schützen. Jedoch machte die unterschiedliche Patentsituation in den USA diese Vorsichtsmaßnahme überflüssig, so dass man dort von Anfang an die Wirkstoffbezeichnung „Diethylpropion“ verwenden konnte. Im Jahre 1962, als Regenon verschreibungspflichtig wurde, schlug die INN-Kommission der WHO den Namen „Amfepramon“ vor, der in den skandinavischen Ländern und in Frankreich verbindlich wurde. Diese Namensgebung war eine Fehlentscheidung, da hier die chemische Nähe des Amfepramons zum umstrittenen Amphetamin suggeriert wurde, während in Wirklichkeit ein dem Ephedrin verwandter Wirkstoff vorliegt. Temmler legte daher erfolgreich Einspruch gegen diesen Namen ein, der allerdings 1982 als Amfepramonhydrochlorid mit der Unterstellung unter das Betäubungsmittelgesetz in der Bundesrepublik Deutschland verbindlich wurde.

Da die Regenon Kapseln sofort nach ihrer Markteinführung zum „Blockbuster“ wurden, stellte sich auch der so wichtige wirtschaftliche Erfolg ein. Dank hoher Gewinne kaufte Temmler in einem neu angelegten Industriegebiet in Marburg ein größeres Areal und errichtete dort eine 1960 fertig gestellte neue Produktionsstätte in zeitgemäßen modernen Gebäuden und mit der Möglichkeit einer großzügigen baulichen Erweiterung in der Zukunft. 1991 wurden die Temmler Werke in Temmler Pharma umbenannt.

In Marburg erfolgte 1961 die Erweiterung der Regenon Palette mit Regenon A Dragees, einem Kombinationspräparat aus 25 mg Amfepramonhydrochlorid und 20 mg des Abführmittels Natriumdioctylsulfosuccinat (DONS), und 1970 mit Regenon 60 mg Retardkapseln, Temmlers erstem Pelletpräparat, das in den Anfangsjahren noch in Italien im

Lohnauftrag produziert wurde. Eine weitere Arzneizubereitung, die Regenon 75 mg Retardtabletten, wurde seit den 1970er Jahren ausschließlich für den Export hergestellt.

Durch das 1978 in Kraft getretene Arzneimittelgesetz musste in Deutschland eine Nachzulassung erfolgen, die 1996 für die Kapseln und Retardkapseln erfolgreich abgeschlossen werden konnte. Die Regenon 25 mg Kapseln wurde dabei ohne die ursprünglich vorhandenen Spurenelemente zugelassen. Nur das Kombinationspräparat Regenon A Dragees wurde nicht mehr für die Nachzulassung aufbereitet, sondern 1991 aus dem Verkehr genommen. Um diese Zeit erhielten sämtliche Temmler Faltschachteln ein neues graphisches Layout. Die Regenon Präparate wurden durch das Symbol „dicke und dünne Person“ dargestellt, die für die Reduzierung des menschlichen Körpergewichtes nach der Einnahme des Appetitzüglers stehen sollten.

Neben der Herstellung der Regenon-Fertigprodukte erfolgte die Wirkstoffsynthese von 1957 bis 1988 in der Wirkstoffabteilung der Temmler Werke unter erfolgreichen wirtschaftlichen Voraussetzungen. Denn das Amfepramonhydrochlorid wurde außer zum eigenen Gebrauch auch für Kunden rund um den Globus (besonders in Kanada, Südafrika und Australien) produziert. Der bevorstehende Verkauf mehrerer Chargen Wirkstoff in die USA hatte die erste FDA-Inspektion im Jahre 1984 zur Folge, die zur vollen Zufriedenheit verlief.

Zur Abrundung des Themas soll nicht unerwähnt bleiben, dass Regenon auch Künstler und Werbefachleute gelegentlich zu interessanten Darstellungen anregte. In diesem Zusammenhang ist besonders eine 1998 entstandene und bis heute umstrittene Regenon-Werbung von Roland Lenz zu nennen, die als „künstlerische Medieninitiative“ ausgezeichnet wurde. Durch die Verneunfachung eines Druckes mit wechselnden Farben an Kleidung und Hintergrund in der Darstellung eines adipösen Mannes, sollte mit dem Herausbrechen des rechten oberen Eckbildes auf die gewichtsreduzierende Wirkung von Regenon hingewiesen werden.

Und in den Anfangsjahren des Präparates, also um 1960, entstand bereits eine eigene Werbe-Schallplatte von Regenon. Auf Initiative des Graphikers Hans-Georg Papperitz wurde unter Mitwirkung zahlreicher Temmler- Mitarbeiter eine humorvolle Schallplatte aufgenommen, bei der die Textautoren die Probleme und Schwierigkeiten im griechischen Götterhimmel wie auch beim biblischen Sündenfall mit dem Fehlen von Regenon in höchst eigenartiger Weise in Verbindung brachten.

Im Laufe seiner über 50jährigen Geschichte war Amfepramon, ebenso wie andere ältere Appetitzüglern, mehrmals Gegenstand von internationalen und nationalen Verfahren, welche die Verhältnis-Bewertung von Nutzen und Risiko zum Gegenstand hatten. Während andere Substanzen aufgrund von Sicherheitsbedenken Ende der 1990er Jahre vom Markt genommen werden mussten, wurde Amfepramon lediglich mit einigen Einschränkungen (wie beispielsweise zur Anwendungsdauer) belegt. Die erweiterten internationalen medizinischen Anforderungen an den Beleg zur Wirksamkeit haben nach der Jahrhundertwende dazu geführt, dass die Regenon-Palette in den EU-Staaten zwischen 2000 und 2001 vorübergehend vom Markt genommen werden musste, bis der Europäische Gerichtshof durch sein Urteil die Bestimmung kippte.

Die große Zeit der Amfepramon-Präparate, die allein von den Temmler Werken in den 1970er Jahren in 75 Ländern vertrieben wurden, ist inzwischen zu Ende gegangen. Neuere und über längere Behandlungsintervalle getestete Wirkstoffe haben das Amfepramon als Appetitzügler zwar nicht abgelöst, aber doch teilweise in die zweite Reihe verdrängt.

Literaturliste:

1. Hyde, J. F., Browning, E., Adams, R.: Synthetic homologs of d,l-Ephedrine. Journal Am. Chem. Society 50 (1928), 2287.
2. Brunckow, I: Zur Pharmakologie des α -Benzoyltriäthylamins (Regenon), Medizinische 22 (1959), 1075.

3. Eiden, F.: Pharmazeutische Chemie der Appetitzügler, Pharmazeutische Zeitung 115 (1970), 283.
4. Tan, S. N.: 50 Jahre Diäthylpropion. Über 20 Jahre therapeutische Erfahrung. Deutsche Apotheker Zeitung 118 (1978), 1714-1717.
5. Graepel, P. H.: 80 Jahre Amfepramon, über 50 Jahre Regenon. - 80 years of Amfepramon. More than 50 years of Regenon. - 80 anni Amfepramon, oltre 50 anni Regenon. Temmler Inside, Dez. 2008, 4, 9, 14 f. [dt., engl., ital.].