



(12) Ausschließungspatent

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

(11) DD 293 495 A5

5(51) A 61 K 31/28
C 07 F 17/00
C 07 F 7/00

DEUTSCHES PATENTAMT

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	DD A 61 K / 337 391 1	(22)	30.01.90	(44)	05.09.91
------	-----------------------	------	----------	------	----------

- (71) Akademie der Wissenschaften, Patentabteilung, Otto-Nuschke-Straße 22/23, O - 1080 Berlin, DE
 (72) Schröder, Hans-Peter, Dr. rer. nat.; Sydow, Günter, Obering.; Bierwolf, Dieter, Prof. Dr. rer. nat., DE
 (73) Zentralinstitut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie, O - 6900 Jena; Zentralinstitut für Krebsfor-
 schung, O - 1115 Berlin-Buch, DE
 (74) Akademie der Wissenschaften, Zentralinstitut für Mikrobiologie und experimentelle Therapie, Beutenberg-
 straße 11, O - 6900 Jena, DE

(54) Verfahren zur Herstellung von Mitteln gegen retrovirale Erkrankungen

(55) Mittel gegen retrovirale Erkrankungen; so gegen HIV-Infektionen;
 Bis-cyclopentadienyl-Übergangsmetall-Koordinationsverbindungen; darunter Titanocen; injizier- bzw. infusionierbare
 Gebrauchslösung; Therapie beim Menschen sowie gegebenenfalls auch beim Nutztier; hohe Wirksamkeit; hohe
 Bioverfügbarkeit; tolerierbare Toxizität
 (57) Die Erfindung betrifft ein Herstellungsverfahren für Mittel gegen retrovirale Erkrankungen, insbesondere gegen
 HIV-Infektionen. Sie verfolgt das Ziel, hochwirksame und effektiv einsetzbare Mittel für die Therapie solcher
 Erkrankungen beim Menschen und gegebenenfalls auch beim Nutztier bereitzustellen. Die dieser Zielstellung
 zugeordnete Aufgabe wird in ihren verschiedenen Varianten jeweils gelöst, indem eine
 Bis-cyclopentadienyl-Übergangsmetall-Koordinationsverbindung der allgemeinen Formel



mit an sich bekannten Träger- und/oder Hilfsstoffen versetzt wird. Die unter Rückgriff auf Wirksubstanzen aus dieser
 Stoffklasse, so auf Titanocen, in den bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung erhältlichen injizier- bzw.
 infusionierbaren therapeutischen Mittel zeichnen sich in der genannten Anwendung durch hohe Wirksamkeit und
 Bioverfügbarkeit bei tolerierbarer Toxizität aus.

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung von Mitteln gegen retrovirale Erkrankungen, insbesondere gegen HIV-Infektionen, mit hoher Bioverfügbarkeit und tolerierbarer Toxizität, **gekennzeichnet dadurch**, daß man eine Bis-cyclopentadienyl-Übergangsmetall-Koordinationsverbindung der allgemeinen Struktur



worin bedeuten:

- L = Cyclopentadienyl-Rest,
 Me = Titan, Vanadium oder Molybdän,
 X = Rest einer einwertigen Mineral- bzw. Carbonsäure, wenn a = 2 bzw.
 X = zweiwertiger Säurerest bzw. Hydroxy-Carbonsäurerest, wenn a = 1,

mit üblichen Träger- und/oder Hilfsstoffen versetzt.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, **gekennzeichnet dadurch**, daß man eine Übergangsmetall-Koordinationsverbindung aus der Kollektion
 Bis-cyclopentadienyl-Titan-dichlorid (– Titanocen –),
 Bis-cyclopentadienyl-Vanadium-dichlorid bzw.
 Bis-cyclopentadienyl-Molybdän-dichlorid
 mit üblichen Träger- und/oder Hilfsstoffen versetzt.
3. Verfahren gemäß Anspruch 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man
 - einen Wirkstoff obiger Charakterisierung mit üblichen stabilisierenden und/oder pH-Wert-regulierenden Hilfsstoffen versetzt und
 - jede der so erhaltenen Grundmassen bei Bemessung eines Wirkstoffgehaltes von 0,1 Gew.-% bis 2,0 Gew.-% zu Tabletten, Dragees, Granulaten, Gelatine kapseln oder Zäpfchen formuliert.
4. Verfahren gemäß Ansprüchen 1 und 2, **gekennzeichnet dadurch**, daß man
 - einen Wirkstoff obiger Charakterisierung in wäßriger Lösung mit üblichen stabilisierenden und/oder pH-Wert-regulierenden Hilfsstoffen versetzt und
 - jede der so erhaltenen Gebrauchslösungen bei Bemessung eines Wirkstoffgehaltes von 0,1 Gew.-% bis 2,0 Gew.-% zur Injektion bzw. Infusion am Patienten bereitstellt.
5. Verfahren gemäß Anspruch 4, **gekennzeichnet dadurch**, daß man
 - einen Wirkstoff obiger Charakterisierung bei pH-Werten zwischen pH 2,5 sowie pH 7,5 in sterilem aqua dest. bzw. in steriler physiologischer Kochsalzlösung mit üblichen stabilisierenden und/oder pH-Wert-regulierenden Hilfsstoffen versetzt und
 - jede der so erhaltenen Gebrauchslösungen bei Bemessung eines Wirkstoffgehaltes von 0,1 Gew.-% bis 2,0 Gew.-% zur Injektion bzw. Infusion am Patienten bereitstellt.
6. Verfahren gemäß Ansprüchen 4 und 5, **gekennzeichnet dadurch**, daß man für die Bereitung von besagten Injektions- bzw. Infusionslösungen als stabilisierenden Hilfsstoff das Natriumsalz einer Mineral- oder einer Carbonsäure einsetzt.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung bezieht sich auf ein Verfahren zur Herstellung von therapeutischen Mitteln gegen retrovirale Erkrankungen, so in erster Linie gegen HIV-Infektionen. Insbesondere betrifft die Erfindung ein Herstellungsverfahren für solche Mittel dieser Zweckbestimmung, bei denen hohe Wirksamkeit und gute Bioverfügbarkeit vorteilhafterweise mit einer tolerierbaren spezifischen Toxizität einhergehen, bei denen also ein hinreichender therapeutischer Index vorliegt.

Das Anwendungsgebiet der Erfindung liegt in der pharmazeutischen Forschung und Industrie, das Anwendungsgebiet der verfahrensgemäß hergestellten Produkte hingegen in der Human- sowie gegebenenfalls in der Veterinärmedizin.

Charakteristik des bekannten Standes der Technik

Seitdem erkannt ist, daß Retroviren beim Säugetier maligne sowie andere destruktive Erkrankungen verursachen können und beim Menschen das kausale Agens für bestimmte Leukämien (Kurzbezeichnung dieser Viren: HTLV-1 bis HTLV-3) sowie für das Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS; Kurzbezeichnung dieser Viren: HIV-1 und HIV-2) sind, wird weltweit mit enormen finanziellen Anstrengungen als auch mit leistungsstarken personellen Potentialen versucht, Therapeutika aufzufinden bzw. zu

entwickeln, mit denen dieser – sich noch ständig weiter ausbreitenden – Pandemie erfolgreicher als bisher entgegengetreten werden kann. Beispielsweise ist so einerseits die Suche nach Substanzen, die eine Infektion durch diese Viren bzw. dann gar eine Replikation derselben verhindern oder doch wenigstens signifikant hemmen können, außerordentlich stark intensiviert worden. Gegenwärtig besteht jedoch noch keine Möglichkeit für eine Schutzimpfung, um weitere Individuen vor einer Ansteckung zu bewahren.

Ein anderer Schwerpunkt der Bemühungen konzentriert sich darauf, effektive Wirkstoffe für therapeutische Mittel gegen manifest gewordene Erkrankungen im Gefolge einer Retrovirus-Infektion in die Hand zu bekommen. Aber gerade auf diesem Gebiet konnten noch keine durchgreifenden Erfolge erreicht werden. Gegen AIDS kommt so bisher in größerem Umfang, aber nur mit wechselndem Erfolg, lediglich ein Mittel zu Anwendung – das 1-(3'-Azido-2',3'-dideoxy- β -D-erythro-pentofuranosyl)thymidin (Kurzwort: AZT). Mit diesem Therapeutikum läßt sich jedoch nur ein vorübergehender Aufschub der genannten Krankheit erzielen. Außerdem zeigt diese schwer und aufwendig herstellbare Substanz erhebliche toxische Nebeneffekte und Resistenzphänomene, die beide ihren Einsatz nachhaltig begrenzen. Dieser Nachteil konnte auch durch eine Kombinationstherapie (unter Einbezug dieses Wirkstoffes) nicht überwunden werden.

Bei weiteren Wirksubstanzen, die sowohl zur Zeit in klinische Erprobungen einbezogen als auch gleichfalls zu den Nukleosidanaloga bzw. zu den Antikoagulantien zu rechnen sind, besteht derselbe Nachteil: Mit keinem dieser Wirkstoffe, auch mit keiner aus ihnen erstellten Kombination, konnte a) eine Dauerheilung erreicht werden noch ist b) eine längerfristige Behandlung durchführbar.

Ziel der Erfindung

Die Erfindung verfolgt das Ziel, hochwirksame sowie effektiv einsetzbare Mittel für die Therapie von retroviralen Erkrankungen, insbesondere von HIV-Infektionen, beim Menschen und gegebenenfalls auch beim Nutztier bereitzustellen.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, ein einfaches Verfahren zu beschreiben, mit dem hochwirksame sowie effektiv einsetzbare Mittel für die Therapie von retroviralen Infektionen beim Menschen und gegebenenfalls auch beim Nutztier hergestellt werden können.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe in ihrem Grundzug gelöst, indem jeweils eine Bis-cyclopentadienyl-Übergangsmetall-Koordinationsverbindung mit der allgemeinen Struktur



worin bedeuten:

- L = Cyclopentadienyl-Rest,
- Me = Titan, Vanadium oder Molybdän,
- X = Rest einer einwertigen Mineral- bzw. Carbonsäure, wenn a = 2 bzw.
- X = zweiwertiger Säurerest bzw. Hydroxy-Carbonsäurerest, wenn a = 1,

als Wirkstoff mit üblichen Träger- und/oder Hilfsstoffen versetzt wird.

Dieses Versetzen eines Wirkstoffes obiger Charakterisierung mit üblichen Träger- und/oder Hilfsstoffen wird in einer 1. Verfahrensvariante so ausgeführt, daß jede der erhaltenen Grundmassen bei Bemessung eines Wirkstoffgehaltes von 0,1 Gew.-% bis 2,0 Gew.-% zu Tabletten, Dragees, Granulaten, Gelatine kapseln oder Zäpfchen formuliert werden kann. Auf der anderen Seite wird in einer 2. Verfahrensvariante das Versetzen eines Wirkstoffes obiger Charakterisierung in wäßriger Lösung mit üblichen Träger- und/oder Hilfsstoffen so vorgenommen, daß jede der erhaltenen Gebrauchslösungen bei Bemessung eines Wirkstoffgehaltes von ebenfalls 0,1 Gew.-% bis 2,0 Gew.-% in eine am Patienten unmittelbar einsetzbare Injektions- bzw. Infusionslösung umgewandelt werden kann.

Bei den Trägerstoffen, die in die gemäß der vorliegenden Erfindung herstellbaren neuen therapeutischen Mittel eingehen, handelt es sich in der Regel um an sich bekannte nicht-toxische Vermittler für die Arzneimittelaufnahme im Organismus sowie um Formulierungshilfsmittel, um Süßungs- bzw. um Geschmacksmittel sowie gegebenenfalls um Farbstoffe, sofern nach der Verfahrensvariante 1 vorgegangen wird, d.h. ein Mittel fester Konsistenz gewonnen wird. Als Hilfsstoffe werden in dieser Variante die an sich bekannten pharmazeutisch annehmbaren Stabilisierungsmittel (alternative Bezeichnung: Konservierungsmittel) herangezogen. Werden die neuen Mittel zur Behandlung von retroviralen Erkrankungen hingegen nach der Verfahrensvariante 2 als Gebrauchslösungen für die Injektion oder Infusion bereitgestellt, so kommen als Trägerstoff ein pharmazeutisch verträgliches Lösungsmittel (vorzugsweise steriles aqua dest. oder sterile physiologische Kochsalzlösung) und als Hilfsstoffe pharmazeutisch annehmbare stabilisierende und pH-Wert-regulierende Zusätze zur Anwendung.

Die so hergestellten therapeutischen Mittel zeichnen sich bei der Bekämpfung der erwähnten Erkrankungen durch eine hohe spezifische anti-retrovirale Wirksamkeit, gekoppelt mit einer guten Bioverfügbarkeit, bei tolerierbaren Nebenwirkungen (vornehmlich hinsichtlich Nephrotoxizität, Myelosuppression und Anorexie) aus.

In der bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird als Wirkprinzip aus der Gesamtmenge der Übergangsmetall-Koordinationsverbindungen mit o.g. Struktur jeweils eine Substanz aus der die Stoffe

- Bis-cyclopentadienyl-Titan-dichlorid (– Titanocen –),
- Bis-cyclopentadienyl-Vanadium-dichlorid bzw.
- Bis-cyclopentadienyl-Molybdän-dichlorid

umfassenden Kollektion herangezogen. Diese Verbindungen sind der Fachwelt seit einer Reihe von Jahren gut bekannt; ebenso bekannt sind seit einer Reihe von Jahren die jeweils effektivsten Verfahren zur Herstellung dieser Neutralkomplexe.

Bevorzugt werden die oben genannten therapeutischen Mittel im Rahmen der vorliegenden Erfindung weiterhin als am Patienten sowohl zur Injektion als auch zur Infusion einsetzbare Gebrauchslösungen bereitgestellt. Um solche Gebrauchslösungen zu erhalten, wird ein Wirkstoff obiger Charakterisierung bei pH-Werten zwischen pH 2,5 und pH 7,5 in sterilem aqua dest. bzw. in steriler physiologischer Kochsalzlösung mit üblichen stabilisierenden und/oder pH-Wert-regulierenden Hilfsstoffen versetzt, wobei in jeder so erhaltenen Gebrauchslösung der Wirkstoffgehalt auf einen Betrag zwischen 0,1 Gew.-% und 2,0 Gew.-% bemessen wird. Besonders vorteilhaft einsetzbare therapeutische Mittel der genannten Indikation werden hierbei gewonnen, wenn beispielsweise sterile wäßrige Lösungen (mit Wasser für Injektionszwecke, mit 5%iger Glukoselösung für Injektionszwecke oder mit 0,9%iger physiologischer Kochsalzlösung für Injektionszwecke als Träger) mit

Titanocen bei pH 3,5 und bei einem
(Wirkstoff)Gehalt von 0,5 Gew.-%

als Injektions- bzw. Infusionslösung bereit werden.

Für die bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung ist weiterhin kennzeichnend, daß für die Herstellung von besagten Injektions- bzw. Infusionslösungen jeweils die Natriumsalze von Mineral- oder von ausgewählten Carbonsäuren als stabilisierende Hilfsstoffe eingesetzt werden. Insbesondere kann in diesem Zusammenhang vorteilhaft auf

Natriumchlorid, -rhodanid, -sulfat,
Natriumlaktat, -citrat oder -malonat

zurückgegriffen werden.

In den bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung hat es sich außerdem als zweckmäßig erwiesen, die verfahrensgemäß erhaltenen Gebrauchslösungen in an sich bekannter Weise zunächst in Zwischenformen höherer Haltbarkeit zu überführen und aus diesen zum jeweiligen Einsatzzeitpunkt unter Hinzufügen von sterilem aqua dest. oder von steriler physiologischer Kochsalzlösung dann Injektions- bzw. Infusionslösungen zu bereiten, von denen jede einen Wirksubstanz-Gehalt in den voranstehend offenbarten Norm-Bereichen aufweist. Wie gefunden wurde, sind die sog. spritzfertige Lösung und die Trockenampulle mit Wirkstoff/Stabilisator-Lyophilisat gut als derartige Zwischenformen höherer Haltbarkeit geeignet. Die auffallend gute anti-retrovirale Wirkung der mit den bevorzugt eingesetzten Übergangsmetall-Koordinationsverbindungen obiger Charakterisierung bereiteten therapeutischen Mittel konnte bisher an ausgewählten In-vivo-Testsystemen (Säuger-Testmodellen) verifiziert werden.

Die verfahrensgemäß hergestellten therapeutischen Mittel bieten, ausgehend von ihrer guten Bioverfügbarkeit, die Möglichkeit die Virämie, d. h. den Virus-Gehalt im Patientenblut, erheblich zu senken sowie die unter definierten Bedingungen auftretende Entartung von normalen Geweben stark einzuschränken. Diese Befunde sind in der Humanmedizin vor allem für die Behandlung von HIV-Infektionen von Bedeutung, um ein Ausbrechen der resultierenden Erkrankungen (AIDS, ARC) zu unterbinden bzw. die Pathogenese dieser Erkrankungen wesentlich zu inhibieren.

Bei dieser Indikation sind auf der Grundlage der verfahrensgemäß bereitgestellten neuen Mittel insbesondere auch die vielfältigen Varianten einer Kombinationstherapie mit anderen, an sich bereits bekannten Stoffen mit anti-retroviralem Wirkungsspektrum (zum Beispiel mit dem bereits erwähnten AZT) in Betracht zu ziehen, damit die trotz der vergleichsweise geringen spezifischen Toxizität, welche die voranstehend offenbarten Wirkstoffe aus der Klasse der erwähnten Übergangsmetall-Koordinationsverbindungen bzw. die unter Rückgriff auf diese nunmehr herstellbaren therapeutischen Mittel auszeichnet, gerade bei Langzeitbehandlungen dennoch nicht vernachlässigbaren unerwünschten Nebenwirkungen weiter reduziert werden können.

Ausführungsbeispiel

Eine Injektionsflasche, als Lyophilisat enthaltend 10 mg Titanocen sowie 90 mg Natriumchlorid (geringer HCl-Zusatz, pH-Wert 3,5) als Stabilisator und 100 mg Sorbit als Oberflächengerüst-Trägerstoff wird in das nachfolgende Infusionsschema eingebunden:

- Infusion von ca. 1 l Elektrolyt-Infusionslösung mit Glukose;
- Infusion von Titanocen in 500 ml Elektrolyt-Infusionslösung mit Glukose, wobei die Trockenampulle zuvor in 10 ml Wasser zu Injektion gelöst wird;
- anschließend Infusion von 150 ml Mannitol-Infusionslösung sowie
- abschließende Infusion von 500 ml Elektrolyt-Infusionslösung mit Glukose (Posthydration).

Das so als Titanocen-Lösung bereitete therapeutische Mittel hat eine Haltbarkeit von 4 Stunden.