



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 699 34 010 T2** 2007.06.21

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 093 363 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **699 34 010.1**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/AU99/00528**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **99 928 901.0**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2000/001378**

(86) PCT-Anmeldetag: **30.06.1999**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **13.01.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **25.04.2001**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **15.11.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **21.06.2007**

(51) Int Cl.<sup>8</sup>: **A61K 31/015** (2006.01)

**A61K 31/16** (2006.01)

**A61K 31/165** (2006.01)

**A61K 31/42** (2006.01)

**A61K 31/47** (2006.01)

**A61K 31/35** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61P 31/04** (2006.01)

(30) Unionspriorität:

**PP437698 30.06.1998 AU**

(73) Patentinhaber:

**Baumgart, Karl William, St. Leonards, New South  
Wales, AU; Borody, Thomas Julius, Five Dock,  
Neusüdwaless, AU**

(74) Vertreter:

**derzeit kein Vertreter bestellt**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

**AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,  
LI, LU, MC, NL, PT, SE**

(72) Erfinder:

**Baumgart, Karl William, St. Leonards, NSW 2065,  
AU; BORODY, Thomas Julius, Five Dock, NSW  
2046, AU**

(54) Bezeichnung: **ZUSAMMENSETZUNGEN ZUR BEHANDLUNG VON CHLAMYDIALE ASSOZIIERTEN KRANKHEI-  
TEN**

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

**Beschreibung****TECHNISCHES GEBIET DER ERFINDUNG**

**[0001]** Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen für die Behandlung einer Gefäßerkrankung und anderer Krankheiten, die durch Infektion mit *Chlamydia pneumoniae* entstehen, verschlimmert werden oder damit verbunden sind.

**TECHNISCHER HINTERGRUND DER ERFINDUNG**

**[0002]** Gefäßerkrankung bleibt weltweit eine Hauptursache von Morbidität und Mortalität. Die Entwicklung von atheromatöser Plaque innerhalb von Gefäßwänden, gefolgt von Komplikationen wie z. B. Plaqueruptur mit Aktivierung der Gerinnungskaskade und des Gefäßverschlusses, die zur Infarktbildung von entferntem Gewebe führen, ist für den Großteil von Myokardinfarkt, ischämischem Schlaganfall und anderen ischämischen Gewebeverletzungen verantwortlich. Die konventionelle Therapie für Gefäßerkrankung sucht die Bildung von Blutgerinnseln zu verhindern oder umzukehren oder Risikofaktoren für Gefäßerkrankung zu verringern, wie z. B. Dyslipidämie oder Hypertonie. *Chlamydia pneumoniae* ist ein kürzlich beschriebener Mikroorganismus, der in atherosklerotischer Plaque identifiziert und im Zusammenhang mit Gefäßerkrankungen belastet worden ist. Er ist ein obligat intrazellulärer pathogener Keim, der innerhalb von Makrophagen und Endothelzellen wächst. Infektion mit *C. pneumoniae* ist durch intrazelluläre Persistenz im Anschluß an die Infektion charakterisiert. Etwa 50% der Bevölkerung sind im Erwachsenenalter seropositiv für *C. pneumoniae*, und die meisten Personen erwerben die Infektion über den Atemweg. Jedoch nicht alle mit *C. pneumoniae* infizierten Personen entwickeln eine Gefäßerkrankung. Erfassungsraten des Mikroorganismus lagen im Bereich von 20 bis 60% von Stellen in atherosklerotischem Gewebe, und die Organismen sind aus normalem Gefäßgewebe nicht erfaßt worden. Es sind Tiermodelle entwickelt worden, in denen Infektion mit *C. pneumoniae* die Entwicklung von atherosklerotischer Plaque nach sich zieht. Bisher sind jedoch die Kochschen Postulate für *C. pneumoniae* bei humaner atherosklerotischer Gefäßerkrankung nicht erfüllt worden, und dies ist zum Teil eine Folge der gravierenden Natur von Challenge-Tests sowie der Tatsache, daß der Organismus ein obligat intrazelluläres Pathogen ist. Es sind zwei begrenzte therapeutische Studien veröffentlicht worden, bei denen anscheinend ein Nutzen nach einer Monotherapie mit einem Makrolid-Antibiotikum erzielt wird. In einer dieser Studien (Gupta S., et al., *Circulation* 1997, 96, 404–407) wurde Azithromycin verwendet, und der Nutzen wurde nach der Initialtherapie nicht aufrechterhalten. In der anderen Studie (Gurfinkel E., et al., *Lancet*, 1997, 350, 404–407) wurde Roxithromycin

als ausschließliche Therapie verwendet, und in begrenzten Zahlen wurde ein Nutzen beschrieben, obwohl noch keine Berichte über Langzeitbeobachtung vorliegen. In einer weiteren Studie (Sinisato J., et al., *J. Antimicrob. Chemother.*, 1998, 41, 85–92) wurden Tetracyclin-Antibiotika als Monotherapie eingesetzt, und es wurde kein klinischer Nutzen festgestellt.

**[0003]** Im Fall von "schwer ausrottbaren" intrazellulären Pathogenen hat die weitverbreitete Anwendung einzelner Antibiotikaregime schwerwiegende mögliche Folgen für die Bevölkerung in ihrer Gesamtheit sowie für Einzelpersonen, die resistente Infektionen entwickeln können. Wichtige Beispiele dieser Probleme in anderen Bereichen der klinischen Praxis sind unter anderem Tuberkulose-, Lepra- und *Helicobacter pylori*-Infektionen. Ein weiteres Merkmal von größtenteils intrazellulären Infektionen, wie z. B. denjenigen, bei denen Kombinationsregime in Gebrauch gekommen sind, steht im Zusammenhang mit dem Begriff der "Suppression" gegenüber der "Eradikation" bzw. Vernichtung nach einer Behandlung. Obwohl ein Behandlungsablauf mit Makroliden bei der Behandlung von *C. pneumoniae* klinisch zu einer scheinbar meßbaren frühen Besserung führen kann, bleibt für die Patienten die Gefahr einer Rekrudescenz bzw. eines Rückfalls der intrazellulären Infektion bestehen, die lediglich unterdrückt statt ausgeheilt worden ist. Mit erneutem Wachstum der Bakterien tritt die Krankheit wieder auf, und die Wahrscheinlichkeit des Ansprechens auf die wiederholte Therapie vermindert sich, mit dem Schreckgespenst der Resistenz gegen antimikrobielle Mittel. Ferner kann die weitverbreitete Anwendung einzelner Antibiotikaregime zu größerer Resistenz unter *C. pneumoniae* und anderen wichtigen Humanpathogenen als den gerade behandelten führen. Bis jetzt ist nicht erkannt worden, daß die antibiotische Monotherapie, die zu einer vorübergehenden Besserung bei klinischen Parametern führen konnte, tatsächlich ein Anzeichen der Suppression des Bakterienwachstums war, mit wahrscheinlichem Eintritt der Bakterien in eine mehr intrazelluläre, aber chronische Infektionsphase.

**[0004]** Es besteht daher ein Bedarf an Methoden zur Behandlung von Zuständen, die mit der Infektion durch *C. pneumoniae* und ähnliche susceptible Mikroorganismen verbunden sind, welche die Initialinfektion behandeln, um die chronische Phase mit ihren Konsequenzen der fortdauernden Erkrankung und erhöhten bakteriellen Resistenz zu verhindern.

**[0005]** Die Erfinder haben festgestellt, daß ein Arzneimittelkombinations-Therapieregime gut toleriert wird und bei der Auflösung von Infektionen, die durch *Chlamydia*-Spezies und ähnliche susceptible Mikroorganismen und besonders *C. pneumoniae* verursacht werden, im Vergleich zur Monotherapie eine hervorragende klinische Wirksamkeit aufweisen. Tatsächlich heilt die erfindungsgemäße Behandlungsmethode

de mit größerer Wahrscheinlichkeit die Infektion aus, statt sie nur zu unterdrücken, und verhindert mit größerer Wahrscheinlichkeit die Entwicklung resistenter Isolate.

**[0006]** Die Anwendung mehrerer Antibiotika für *C. pneumoniae* war vor dem Datum der vorliegenden Erfindung nicht untersucht worden. Fachleute auf dem Gebiet, die klinische Versuche vor und nach dem Datum der vorliegenden Erfindung eingeleitet haben, haben nur Regime mit Einzelwirkstoffen angewandt. Vor dem Datum der vorliegenden Erfindung war die Anwendung von Regimen mit mehreren Antibiotika für die Behandlung von Chlamydia pneumoniae, anderen Chlamydia-Spezies und ähnlichen suszeptiblen Mikroorganismen nicht als notwendig oder wünschenswert angesehen worden. Außerdem gab es in der Vergangenheit zwar Therapien für derartige Infektionen, die früher als zulänglich angesehen wurden, aber die Erfinder haben beobachtet, daß im Lauf der Zeit eine Änderung der Empfindlichkeit von Bakterien in Gemeinschaften zu "schwer heilbaren" Infektionen eingetreten ist, welche die Erfindung und Entwicklung aggressiverer und dennoch sicherer Therapien erfordern. Es ist eine Aufgabe der vorliegenden Erfindung, eine derartige verbesserte Therapie bereitzustellen.

#### ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

**[0007]** Dementsprechend bietet die vorliegende Erfindung in einer ersten Ausführungsform die Verwendung eines ersten antibiotischen oder antimikrobiellen Mittels, das unter Azithromycin, Clarithromycin und Roxithromycin ausgewählt ist, eines zweiten antibiotischen oder antimikrobiellen Mittels, bei dem es sich um ein Rifamycin handelt; und eines dritten antibiotischen oder antimikrobiellen Mittels, bei dem es sich um Doxycyclin handelt, für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Verhütung einer chronischen Infektion durch Chlamydia pneumoniae bei einem Patienten der eine solche Behandlung benötigt.

#### AUSFÜHRLICHE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

**[0008]** In der gesamten vorliegenden Patentbeschreibung ist das Wort "aufweisend" in der Bedeutung "hauptsächlich, aber nicht unbedingt ausschließlich enthaltend" zu verstehen. Varianten wie z. B. "weisen auf" oder "weist auf" sind in der entsprechenden Bedeutung zu verstehen.

**[0009]** Die vorliegende Erfindung stellt pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung von Patienten bereit, die nach Infektion mit *C. pneumoniae* entweder an einer Gefäßerkrankung leiden oder für welche die Gefahr einer Gefäßerkrankung besteht. Die Behandlung führt zu einer Ausheilung der Infekti-

on und zur Rückbildung des klinischen Zustands. Die Erfindung bietet ferner Kombinationen von antimikrobiellen Mitteln, die gegen *C. pneumoniae* wirksam sind. Die Erfindung bietet daher pharmazeutische Zusammensetzungen zur Behandlung nicht nur von Gefäßkomplikationen von Chlamydia-Infektionen, sondern auch von Erkrankungen, die aus derartigen Infektionen resultieren oder durch sie verschlimmert werden. Zu diesen Erkrankungen gehören Asthma, chronische obstruktive Lungenerkrankung, Demenz, Harnwegsinfektionen und gynäkologische Schleimhautinfektionen durch Chlamydia.

**[0010]** Folglich bietet die Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen für die Ausheilung von persistierenden Chlamydia-Infektionen bei Personen mit Erkrankungen, die eine Manifestation der Infektion sind oder zu denen die Infektion beiträgt. Diese Erkrankungen sind unter anderem atherosklerotische Gefäßerkrankungen, die Koronararterien, die Aorta, die Halsschlagader und andere Arterien befallen, einschließlich Erkrankungen der Nierenblutgefäße und des Glomerulums, Aortengefäßerkrankung, periphere Gefäßerkrankung, Halsschlagader- oder Hirngefäßerkrankungen, Vorhofflimmern und andere Herzrhythmusstörungen, Myokardinfarkt, instabile oder stabile Angina, Herzklappenerkrankung, Kardiomyopathie, Myokarditis und Vaskulitis; Infektion der oberen oder unteren Atemwege; Lungenentzündung; Asthma; chronische Luftdurchflußeinschränkung; Sarkoidose, Lungenkarzinom; granulomatöse Hepatitis; Demenz und gynäkologische und urologische Schleimhautinfektionen.

**[0011]** Ferner sind die erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen zusätzlich zu ihrer Anwendung bei Chlamydia-Infektionen von Nutzen für klinische Syndrome, die aus einer Infektion durch Mycoplasma, Bartonella, Leptospirose und Q-Fieber resultieren.

**[0012]** In allgemeiner Form betrifft die vorliegende Erfindung die Behandlung von Patienten mit einer früheren oder aktuellen Infektion mit *C. pneumoniae* durch Verabreichung einer Kombination von Antibiotika oder antimikrobiellen Mitteln, wie in Anspruch 1 definiert. Eine Hauptanwendung der vorliegenden Erfindung ist die zur Behandlung von Patienten mit Gefäßerkrankung oder Gefährdung durch Gefäßerkrankung nach Infektion mit *C. pneumoniae*.

**[0013]** In anderer Form bietet die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung eines mit Infektion durch Chlamydia pneumoniae verbundenen Zustands bei einem Patienten, der eine solche Behandlung benötigt, wobei die Zusammensetzung Azithromycin, Rifampicin und Doxycyclin aufweist.

**[0014]** In einer weiteren Form bietet die Erfindung

eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung eines mit Infektion durch *C. pneumoniae* verbundenen Zustands bei einem Patienten, der eine solche Behandlung benötigt, wobei die Zusammensetzung Clarithromycin, Rifampicin und Doxycyclin aufweist.

**[0015]** In der pharmazeutischen Zusammensetzung ist vorzugsweise das zweite Antibiotikum oder antimikrobielle Mittel mit einer pharmazeutisch akzeptierbaren Beschichtung versehen.

**[0016]** In einer Form der pharmazeutischen Zusammensetzung sind die Beschichtung oder die Beschichtungen so angepaßt, daß sie eine Freisetzung der ersten und zweiten Antibiotika oder antimikrobiellen Mittel in ersten und zweiten Milieus im Magen-Darm-Kanal eines Patienten verursachen, dem die Zusammensetzung verabreicht wird, wobei eine wirksame Menge des ersten Antibiotikums oder antimikrobiellen Mittels aus dem ersten Milieu in die Blutbahn des Patienten absorbiert werden kann und eine wirksame Menge des zweiten Antibiotikums oder antimikrobiellen Mittels aus dem zweiten Milieu in die Blutbahn des Patienten absorbiert werden kann.

**[0017]** In einer anderen Form der pharmazeutischen Zusammensetzung weist die Zusammensetzung ferner ein drittes Antibiotikum oder antimikrobielles Mittel auf, das mit einer dritten pharmazeutisch akzeptierbaren Beschichtung versehen ist. Typischerweise ist die dritte Beschichtung so angepaßt, daß sie eine Freisetzung des dritten Antibiotikums oder antimikrobiellen Mittels in einem dritten Milieu des Magen-Darm-Kanals eines Patienten verursacht, dem die Zusammensetzung verabreicht wird, wobei eine wirksame Menge des dritten Antibiotikums oder antimikrobiellen Mittels aus dem dritten Milieu in die Blutbahn des Patienten absorbiert werden kann.

**[0018]** Vorzugsweise ist in dieser Form der pharmazeutischen Zusammensetzung das erste Antibiotikum oder antimikrobielle Mittel Azithromycin, Clarithromycin oder Roxithromycin, das zweite Antibiotikum oder antimikrobielle Mittel ist ein Rifamycin, vorzugsweise Rifampicin, und das dritte Antibiotikum oder antimikrobielle Mittel ist ein Doxycyclin.

**[0019]** Bei einem besonders bevorzugten Behandlungsverfahren werden Azithromycin, in einer Menge von 500 mg pro Tag, Rifampicin in einer Menge von 300 mg pro Tag und Doxycyclin in einer Menge von 100 mg pro Tag verabreicht; wobei die Verabreichung vier Wochen lang täglich erfolgt.

**[0020]** Bei einem weiteren besonders bevorzugten Behandlungsverfahren werden Clarithromycin mit 500 mg pro Tag, Rifampicin mit 300 mg pro Tag und Doxycyclin mit 100 mg pro Tag verabreicht; wobei die Verabreichung 4 Wochen lang täglich oral erfolgt.

**[0021]** Eine bevorzugte erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung enthält Azithromycin in einer Menge von 250 mg, Rifampicin in einer Menge von 150 mg und Doxycyclin in einer Menge von 50 mg.

**[0022]** Eine weitere bevorzugte erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung enthält Clarithromycin in einer Menge von 250 mg, Rifampicin in einer Menge von 150 mg und Doxycyclin in einer Menge von 100 mg.

**[0023]** Beispiele der Rifamycin-Klasse von antimikrobiellen Mitteln, die sich zur Verwendung bei den erfindungsgemäßen Verfahren und pharmazeutischen Zusammensetzungen eignen, sind unter anderem Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin.

**[0024]** Die bei der vorliegenden Erfindung verwendeten Dosen der Antibiotika oder antimikrobiellen Mittel sind in Übereinstimmung mit ihren allgemein bekannten und etablierten sicheren Dosierungsbereichen, wenn sie in Monotherapie zur Behandlung anderer Leiden eingesetzt werden.

**[0025]** Derartige Dosierungen für Antibiotika oder antimikrobielle Mittel sind praktischen Ärzten bekannt und liegen im Bereich von 0,0005 bis 50 g pro Tag, in Abhängigkeit von dem Mittel. Sichere Dosierungen von Antibiotika und antimikrobiellen Mitteln zur Verwendung bei den erfindungsgemäßen Verfahren werden z. B. in Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 31. Auflage (The Royal Pharmaceutical Society, London, 1996) beschrieben. Die Verabreichung kann oral, intravenös, intraarteriell, intramuskulär, durch Inhalation, topisch und subkutan erfolgen. Typischerweise erfolgt die Verabreichung auf oralem Wege. Die Verabreichung jedes der Antibiotika oder antimikrobiellen Mittel kann in einer einzigen Tagesdosis oder in zwei oder mehreren Dosen täglich erfolgen. Typischerweise werden die Antibiotika oder antimikrobiellen Mittel dem Patienten im wesentlichen gleichzeitig verabreicht, brauchen aber nicht gleichzeitig verabreicht zu werden.

**[0026]** Pharmazeutische Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten typischerweise die Wirkstoffe in Anteilen von 10% bis 100% der jeweiligen Tagesdosen, typischer von 20 bis 50% der Tagesdosen.

**[0027]** Typischerweise wird die Kombination aus einem ersten und einem zweiten Antibiotikum und wahlweise einem oder mehreren zusätzlichen Antibiotika oder antimikrobiellen Mitteln 1 bis 28 Tage lang verabreicht. Die Behandlung kann jedoch, wie dies unter bestimmten klinischen Umständen besonders bei zuvor behandelten Patienten indiziert sein kann, bis zu 6 Monaten fortgesetzt werden. Eine weiter verlängerte Therapie kann bei Patienten indiziert sein,

die wegen Intoleranz gegenüber einem der antimikrobiellen Mittel in der Zusammensetzung keine Initialtherapie mit ausreichenden Dosen erhalten können, bei Patienten, die einen Rückfall ihres klinischen Zustands erleiden, oder bei Patienten, bei denen eine fortdauernde Entzündung oder fortdauernde Entzündungsmarker nachgewiesen werden.

**[0028]** Die Behandlung von Zuständen, die mit *C. pneumoniae* verbunden sind, wird typischerweise so lange fortgesetzt, bis die folgenden Zustände bei dem Patienten festgestellt werden: Nachweis von *C. pneumoniae* im peripheren Blut durch PCR (Polymerasekettenreaktion) reduziert auf nicht nachweisbare Werte; Normalisierung von Entzündungsmarkern einschließlich ESR (Blutsenkungsgeschwindigkeit = BSG), CRP (C-reaktives Protein) und Serumamyloid-A-Protein; Reduktion des *C. pneumoniae* IgA-Titers und Reduktion des *C. pneumoniae* IgG-Titers; Verschwinden von erkennbarer *C. pneumoniae* aus Darm- oder Bronchialbiopsien nach Antigen-Nachweismethoden oder molekularen Methoden; Verschwinden von *C. pneumoniae* aus Sputum- oder Stuhluntersuchungen nach Antigen-Nachweismethoden oder molekularen Methoden. Ähnliche diagnostische Indikatoren werden zur Überwachung der Wirksamkeit eines erfindungsgemäßen Behandlungsverfahrens für ähnliche susceptible Mikroorganismen wie *C. pneumoniae* genutzt.

**[0029]** Vorzugsweise folgt auf die Initialbehandlung eine Erhaltungstherapie mit intermittierender Dosierung von kombinierten Antibiotika auf periodischer Basis, die im Bereich von einem weiteren Tag oder mehreren Tagen pro Monat über weitere Monate oder Jahre liegen kann. Bei einigen Patienten können latente oder persistierende Organismen die Verlängerung von Behandlungsregimen über viele Jahre erfordern.

**[0030]** In einer bevorzugten Form bietet die Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen, die in einem Format dargeboten werden, das sich für bestimmte klinische Umstände eignet. Zum Beispiel werden für Patienten mit Gefäßerkrankung, atypischen Pneumoniesyndromen oder entzündlicher Beckenerkrankung diese speziellen Verabreichungsmethoden empfohlen. Wie weiter unten ausführlicher beschrieben, können erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzungen in Einzeldosierungsformen bereitgestellt werden, welche die Wirkstoffe in die Blutbahn eines Patienten freisetzen, dem sie auf kontrollierte Weise verabreicht werden, um einen plötzlichen Anstieg der Plasmakonzentration der Mittel zu verhindern, der auftreten würde, wenn sie beispielsweise als separate Tabletten verabreicht würden. Da Patienten mit Leiden wie den oben an Beispielen dargestellten häufig unwohl sind und oft eine weitere Therapie erhalten, besteht die Vorstellung, daß diese Verbesserungen der Medikamentenabga-

be ungünstige Erfahrungen durch Patienten einschließlich einer Unverträglichkeit des Magen-Darm-Kanals vermindern und Wechselwirkungen mit einer anderen Begleittherapie minimieren. Die weiter unten beschriebene kombinierte Verpackung dürfte gleichfalls die Compliance und daher die klinischen Ergebnisse verbessern.

**[0031]** Eine pharmazeutische Zusammensetzung kann in sequentieller bzw. Mehrphasenverpackung für jedes antimikrobielle Mittel oder in complianceverbessernder Tagesverpackung bereitgestellt werden, in der antimikrobielle Mittel innerhalb einer gemeinsamen Kapsel oder Tablette formuliert werden. In einer weiteren Form wird eine Sequenzpackung von Medikamenten für intravenöse oder intramuskuläre Anwendung, gefolgt von oraler Anwendung, bereitgestellt.

**[0032]** In einer Behandlungsform weist die Behandlung ferner die Verabreichung einer oder mehrerer Medikamente auf, die bei der Behandlung von Koronar- und anderen Gefäßerkrankungen eingesetzt werden.

**[0033]** In einer weiteren Behandlungsform weist die Behandlung ferner die Verabreichung eines oder mehrerer Medikamente auf, die bei der Eradikation intrazellulärer Pathogene wichtige Wirtsabwehrmechanismen verstärken.

**[0034]** Vorzugsweise schließt die Behandlung von Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankung ferner die Verabreichung eines oder mehrerer zusätzlicher Mittel ein, die unter selektiven und nichtselektiven Cyclooxygenasehemmern, wie z. B. Aspirin; anderen Anti-thrombozyten-Medikamenten, wie z. B. Ticlopidin oder Clopidogrel; Betablockern; Antiarrhythmika; Calciumkanalblockern oder gerinnungshemmenden Medikamenten, wie z. B. Coumadin; Nitratmedikamenten und HMG-CoA-Reduktasehemmern ausgewählt sind. Beispiele von Betablockern sind unter anderem Inderal, Metoprolol und Atenolol; Beispiele von Antiarrhythmika sind unter anderem Amiodaron, Lignocain, Sotalol und Flecanid; Beispiele von Calciumkanalblockern sind unter anderem Amlodipin, Diltiazem und Verapamil; Beispiele von Nitratmedikamenten sind unter anderem Isosorbid-Mononitrat und Nitroglycerin.

**[0035]** Die Behandlung von Patienten, die unter Umständen eine persistierende Chlamydia-Infektion aufweisen, kann ferner die Verabreichung eines oder mehrerer Immunantwortmodifikatoren einschließen, die unter Cytokinen, einschließlich Interleukin 1, Interleukin 2, Interleukin 3, Interleukin 4, Interleukin 5, Interleukin 6, Interleukin 7, Interleukin 8, Interleukin 9, Interleukin 10, Interleukin 11, Interleukin 12, Interleukin 13, Interleukin 14, Interleukin 15, Interleukin 16, Interleukin 17, Interleukin 18, Interleukin 19, Interleu-

kin 20; koloniestimulierenden Faktoren, einschließlich G-CSF, GM-CSF: Tumornekrosefaktoren alpha und beta; Interferon alpha, beta und gamma; Peptiden, die an Makrophagen- und Lymphozyten-Oberflächenrezeptoren binden; Glycoproteinen, die Cytokine nachbilden; und anderen Mediatormolekülen ausgewählt sind.

**[0036]** Die Behandlung kann ferner die Verabreichung eines oder mehrerer anderer Medikamente mit immunsuppressiver Wirkung einschließen, wenn eine aktive Entzündung oder unangemessen einseitige und schädliche Wirtsimmunantworten vorhanden sind. Beispiele geeigneter Medikamente mit immunsuppressiver Wirkung sind unter anderem Prednison und verwandte Steroide, Azathioprin, Mofetilmycophenolat und verwandte Purinantagonisten, Cyclophosphamid und verwandte Alkylierungsmittel, Methotrexat und verwandte Folatantagonisten, Thalidomid, Chloroquin und verwandte Antimalariaverbindungen, Levamisol, Cyclosporin A und ähnliche Immunsuppressiva einschließlich Rapamycin und FK506.

**[0037]** Ähnlich können die pharmazeutischen Zusammensetzungen ferner ein oder mehrere weitere Medikamente enthalten, die bei der Behandlung von Koronar- und anderen Gefäßerkrankungen verwendet werden, und/oder ein oder mehrere weitere Medikamente, die bei der Eradikation intrazellulärer Pathogene wichtige Wirtsabwehrmechanismen verstärken, wobei derartige Medikamente weiter oben ausführlicher beschrieben wurden.

**[0038]** Dosierungen weiterer Mittel, wie z. B. derjenigen, die weiter oben durch Beispiele erläutert wurden, entsprechen bei Anwendung in den erfindungsgemäßen Verfahren ihren allgemein bekannten und etablierten sicheren Dosierungsbereichen. Derartige Dosierungen sind praktischen Ärzten bekannt und werden z. B. in Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 31. Auflage (The Royal Pharmaceutical Society, London, 1996) beschrieben.

**[0039]** Die gemeinsam verabreichten Antibiotika oder antimikrobiellen Mittel können jeweils als getrennte Medikamente dem Patienten verabreicht und von diesem aufgenommen werden, z. B. in Form getrennter Tabletten, Kapseln oder Kissen, oder als getrennte, intravenös verabreichte Mittel. Derartige Tabletten oder Kapseln können z. B. in einer komplianceverbessernden Packung von getrennten Behältern verpackt und dem Patienten verabreicht werden. Alternativ können getrennte Tabletten, Kapseln usw. in Durchdrückpackungen verpackt werden, die so ausgelegt sind, daß sie den Patienten zur Einhaltung des Dosierungsprotokolls anleiten. Falls z. B. ein erfindungsgemäßes Verfahren die Verabreichung von drei verschiedenen Medikamenten erfordert, kann eine Durchdrückpackung aufgebaut werden, um die drei verschiedenen Medikamente in der Durchdrück-

packung so unterzubringen, daß dem Patienten eine Morgendosis jedes der drei Medikamente, eine Mittagsdosis von zwei Medikamenten und wieder eine Abenddosis der drei Medikamente verordnet wird. In einer solchen Anordnung könnte jeder Durchdrückpackungsstreifen von Medikamenten eine Tagestherapie bilden, wodurch die Wahrscheinlichkeit der Befolgung der Vorschrift durch den Patienten verbessert wird. Weitere Varianten der beschriebenen Anordnung entsprechend dem gewünschten Dosierungsprotokoll bieten sich ohne weiteres an.

**[0040]** Alternativ kann, um die Verabreichung der Medikamente an den Patienten und die Einhaltung des Dosierungsprotokolls durch den Patienten weiter zu vereinfachen, die Medikamentenkombination in Form von Mikroteilchen oder Mikrogranulat bereitgestellt werden, typischerweise in Mikrokapiteln, und eine vorgegebene Masse jedes Medikaments, vorzugsweise in ihrer mikrogekapselten Form, kann in eine einzige Kapsel oder Tablette eingeschlossen werden. Alternativ können die Medikamente zu getrennten Tabletten oder Kapseln formuliert werden, die dann in eine einzige größere Tablette oder Kapsel als endgültige Dosierungsform eingeschlossen werden. Auf diese Weise kann die oben beschriebene Kombination von 2, 3 oder mehreren antimikrobiellen Mitteln, wahlweise zusammen mit einem oder mehreren weiteren Medikamenten, wie oben beschrieben, zu einer einzigen Dosierungsform vereinigt werden, um den Medikationsvorgang zu vereinfachen und spezielle Dosiskombinationen abzugeben, die gegenwärtig nicht in der Größe verfügbar sind, in der Tabletten und Kapseln derzeit auf dem Markt angeboten werden.

**[0041]** Pharmazeutische Zusammensetzungen können ein oder mehrere pharmazeutisch akzeptierbare Vehikel, Adjuvanzen, Verdünnungsmittel oder Träger enthalten, die dem Fachmann allgemein bekannt sind.

**[0042]** Pharmazeutische Zusammensetzungen können durch dem Fachmann bekannte Mittel zur Herstellung von pharmazeutischen Zusammensetzungen hergestellt werden, einschließlich Mischen, Mahlen, Homogenisieren, Suspendieren, Auflösen, Emulgieren und gegebenenfalls Vermischen der Wirkstoffe, wahlweise zusammen mit einem oder mehreren Vehikeln, Verdünnungsmitteln, Trägern und Adjuvanzen.

**[0043]** Für orale Verabreichung kann eine pharmazeutische Zusammensetzung in Form von Tabletten, Bonbons, Pillen, Pastillen, Kapseln, Elixieren, Pulvern, einschließlich lyophilisierten Pulvern, Lösungen, Granulat, Suspensionen, Emulsionen, Sirupen und Tinkturen vorliegen. Formen mit langsamer Freisetzung oder verzögerter Freisetzung können gleichfalls hergestellt werden, z. B. in Form von beschich-

teten Teilchen, mehrschichtigen Tabletten oder Mikrogrenulat.

**[0044]** Feste Formen für orale Verabreichung können pharmazeutisch akzeptierbare Bindemittel, Süßungsmittel, Aufschlußmittel, Verdünnungsmittel, Aromastoffe, Beschichtungsmittel, Konservierungsmittel, Gleitmittel und/oder Zeitverzögerungsmittel enthalten. Geeignete Bindemittel sind unter anderem Gummiarabicum, Gelatine, Maisstärke, Tragantgummi, Natriumalginat, Carboxymethylcellulose oder Polyethylenglycol. Geeignete Süßungsmittel sind unter anderem Saccharose, Lactose, Glucose, Aspartam oder Saccharin. Geeignete Aufschlußmittel sind unter anderem Maisstärke, Methylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Xanthangummi, Bentonit, Alginsäure oder Agar. Geeignete Verdünnungsmittel sind unter anderem Lactose, Sorbitol, Mannitol, Dextrose, Kaolin, Cellulose, Calciumcarbonat, Calciumsilicat oder Dicalciumphosphat. Geeignete Aromastoffe sind unter anderem Pfefferminzöl, Wintergrünöl, Kirsch-, Orange- oder Himbeeraroma. Geeignete Beschichtungsmittel sind unter anderem Polymere oder Copolymere von Acrylsäure und/oder Methacrylsäure und/oder ihre Ester, Wachse, Fettalkohole, Zein, Schellack oder Gluten. Geeignete Konservierungsmittel sind unter anderem Natriumbenzoat, Vitamin E,  $\alpha$ -Tocopherol, Ascorbinsäure, Methylparaben, Propylparaben oder Natriumbisulfit. Geeignete Gleitmittel sind unter anderem Magnesiumstearat, Stearinsäure, Natriumoleat, Natriumchlorid oder Talkum. Geeignete Zeitverzögerungsmittel sind unter anderem Glycerylmonostearat oder Glyceryldistearat.

**[0045]** Flüssige Formen für orale Verabreichung können außer den Wirkstoffen einen flüssigen Träger enthalten. Geeignete flüssige Träger sind unter anderem Wasser, Öle, wie z. B. Olivenöl, Erdnußöl, Sesamöl, Sonnenblumenöl, Färberdistelöl, Arachisöl, Kokosnußöl, flüssiges Parafin, Ethylenglycol, Propylenglycol, Polyethylenglycol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, Glycerin, Fettalkohole, Triglyceride oder Gemische davon.

**[0046]** Suspensionen für orale Verabreichung können ferner Dispersionsmittel und/oder Suspensionsmittel enthalten. Geeignete Suspensionsmittel sind unter anderem Natriumcarboxymethylcellulose, Methylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Polyvinylpyrrolidon, Natriumalginat oder Cetylalkohol. Geeignete Dispersionsmittel sind unter anderem Lecithin, Polyoxyethylenester von Fettsäuren, wie z. B. Stearinsäure, Polyoxyethylensorbitolmono- oder -dioleat, -stearat oder -laurat, Polyoxyethylensorbitanmono- oder -dioleat, -stearat oder -laurat und dergleichen.

**[0047]** Emulsionen für orale Verabreichung können ferner einen oder mehrere Emulgatoren enthalten. Geeignete Emulgatoren sind unter anderem Disper-

sionsmittel, wie sie oben als Beispiele angeführt wurden, oder Pflanzengummis, wie z. B. Gummiarabicum oder Tragantgummi.

**[0048]** In den pharmazeutischen Zusammensetzungen können Beschichtungen auf die Medikamente aufgebracht werden, vorzugsweise, um die antimikrobiellen Mittel differentiell an unterschiedliche Bereiche des Magen-Darm-Kanals abzugeben. Die Beschichtungen können z. B. auf Tabletten der Medikamente aufgebracht werden, die dann zu einer einzigen Dosierungsform vereinigt werden, wie z. B. einer Tablette oder Kapsel. Als weitere Möglichkeit können die Beschichtungen in einem Mikrokapselungsvorgang aufgebracht werden, und die mikrokapselten Medikamente können zu Tabletten oder Kapseln formuliert werden, um alle mikrokapselten Medikamente in einer einzigen Dosierungsform bereitzustellen. Zum Beispiel können die antimikrobiellen Mittel beschichtet werden, etwa durch Mikrokapselung, so daß sie mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten im Magenlumen, im distalen Zwölffingerdarm und darüber hinaus freigesetzt werden – und so die Absorption verstärken und die Kreuzreaktion zwischen den Medikamenten vermindern. Typischerweise wird in dieser Form ein Antibiotikum oder antimikrobielles Mittel mit einer Beschichtung versehen, die seine Freisetzung in einem Teil des Magen-Darm-Kanals maximiert, in dem es am wirksamsten absorbiert wird, und die seine Freisetzung in anderen Teilen des Magen-Darm-Kanals minimiert.

**[0049]** Zum Beispiel kann in einer Zusammensetzung, die Azithromycin, Rifampicin und Doxycyclin enthält, das Azithromycin so mikrokapselt werden, daß es sich im sauren Magenmilieu auflöst, während die anderen beiden Wirkstoffe so mikrokapselt werden, daß sie in diesem Milieu im wesentlichen ungelöst bleiben, wobei das Doxycyclin so beschichtet wird, daß es unter den Bedingungen innerhalb des zweiten Teils des Zwölffingerdarms freigesetzt wird, und wobei das Rifampicin so beschichtet wird, daß es mehr distal freigesetzt wird. Auf diese Weise werden die Mittel in Milieus freigesetzt, wo sie leicht absorbiert werden und die Möglichkeit einer Kreuzreaktion zwischen ihnen minimiert wird.

**[0050]** Als weitere Möglichkeit kann eine pharmazeutische Zusammensetzung als mehrschichtige Dosierungsform bereitgestellt werden, in der die Antibiotika oder antimikrobiellen Mittel in getrennten Schichten oder als Kern und eine oder mehrere getrennte Schichten bereitgestellt werden, wobei die Wirkstoffe durch mindestens eine Beschichtung voneinander getrennt sind, so daß ein in einer äußeren Schicht bereitgestellter Wirkstoff in einem geeigneten Bereich des Magen-Darm-Kanals zuerst in die Blutbahn eines Patienten freigesetzt wird und ein oder mehrere weitere Antibiotika oder antimikrobielle Mittel in einer oder mehreren inneren Schichten nachei-

ander freigesetzt werden, wenn der erste Wirkstoff im wesentlichen freigesetzt worden ist und eine Beschichtung, die ihn von dem anderen Wirkstoff oder den anderen Wirkstoffen trennt, aufgelöst oder abgetragen worden ist.

**[0051]** Die Bereiche des Magen-Darm-Kanals, in denen Antibiotika oder antimikrobielle Mittel, die bei den erfindungsgemäßen Verfahren oder Zusammensetzungen verwendet werden, am wirksamsten absorbiert werden, sind dem Fachmann allgemein bekannt. Entsprechend sind geeignete Beschichtungen für pharmazeutische Wirkstoffe zur Verzögerung der Freisetzung der Substanzen, bis sie vorgegebene Milieus innerhalb des Magen-Darm-Kanals erreichen, im allgemeinen dem Fachmann bekannt, ebenso wie Verfahren zur Mikrokapselung bei derartigen Materialien. Beispiele von Literaturstellen, die derartige Beschichtungen und Verfahren beschreiben, sind Kirk-Othmer's Encyclopedia of Chemical Technology, 4. Aufl., Bd. 7, S. 274–300 (Wiley-Interscience, 1993) und darin zitierte Literaturstellen; Remington's Pharmaceutical Sciences, 18. Aufl., Kap. 90 und 91 (Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania, 1990) und darin zitierte Literaturstellen; die australischen Patentschriften Nr. 601974 und 603568 und darin zitierte Literaturstellen; und die US-Patentschriften Nr. 5914132, 5910322 und 588550 und darin zitierte Literaturstellen. Weitere relevante Literaturstellen sind unter anderem die folgenden: Ranade, V.V., J. Clin. Pharmacol., 1991, 31, 2–16; Smart, J.D., J. Pharm. Pharmacol., 1984, 36, 295; Hovgaard, L. und Brondsted, H., Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst., 1996, 13, 185–223; und Leopold, C.S., Pharm. Sci. Technol. Today, 1999, 2, 197–204.

**[0052]** Beispiele von Beschichtungen zur gezielten Freisetzung einer pharmazeutischen Substanz im Magen sind unter anderem modifizierte Cellulosen, wie z. B. Hydroxymethylcellulose und Hydroxypropylcellulose, Polysaccharidgummis, Tragantgummi, Natriumcarboxymethylcellulose, Chitosan, Acrylate und Methacrylate. Falls die Freisetzung eines Antibiotikums oder antimikrobiellen Mittels einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung im Magen gewünscht wird, brauchen das Antibiotikum oder antimikrobielle Mittel nicht mit einer Beschichtung versehen zu werden. Eine Beschichtung zur gezielten Freisetzung eines Antibiotikums oder antimikrobiellen Mittels einer erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzung im Magen kann z. B. aus Polymeren bestehen, die von der Röhm GmbH, Deutschland, beziehbar sind und unter den Warenzeichen Eudragit E, Eudragit RL und Eudragit RS vertrieben werden.

**[0053]** Beispiele von Beschichtungen zur gezielten Freisetzung einer pharmazeutischen Substanz im unteren Darm sind unter anderem darmlösliche Be-

schichtungen, wie z. B. Methacrylsäure-Copolymere, Celluloseacetatphthalat, Celluloseacetatsuccinat und Styrol-Maleinsäure-Copolymere (Agylirah, G.A., et al., in Polymers for Controlled Drug Delivery (Polymere zur kontrollierten Medikamentenabgabe), S. 39–66; Tarcha, P.J., Hrsg., CRC Press, Boca Raton (1991)).

**[0054]** Beispiele von Beschichtungen zur gezielten Freisetzung einer pharmazeutischen Substanz im Dickdarm sind unter anderem pH-beständige Polymerbeschichtungen, wie z. B. Eudragit L und Eudragit S, und biologisch abbaubare Polymere, wie z. B. Schellack, Ethylcellulose, Celluloseacetatphthalat, und modifizierte Cellulosephthalate, wie z. B. Hydroxypropylmethylcellulosephthalat, Celluloseacetattrimellitat, Poly(vinylacetat/vinylalkohol)phthalat und Celluloseacetoacetat-Mischester (US-Patentschrift Nr. 5811121).

**[0055]** Beschichtungen können auf die Wirkstoffe aus einer Lösung in organischen Lösungsmitteln oder wäßrigen organischen Lösungsmitteln aufgebracht werden. Die Beschichtungen können Additive enthalten, wie z. B. Weichmacher, beispielsweise Phthalsäureester, wie etwa Dibutylphthalat, Triacetin, Fettalkohole, wie z. B. Cetylalkohol, Zitronensäureester, Dibutylsuccinat und dergleichen; teilchenförmige Dispersionsmittel, wie z. B. Talkum und Titandioxid; und Färbemittel, wie z. B. Metalloxide oder Farbstoffe. Lösungsmittel, die eingesetzt werden können, sind unter anderem Methanol, Ethanol, Isopropanol, Aceton, Dichlormethan, Diethylether, Ethylacetat und Gemische daraus. Die Auswahl des Lösungsmittels wird in erster Linie durch die Löslichkeit des Polymers und die Leichtigkeit der Verdampfung des Lösungsmittels bestimmt. Auswahl und Anteil des Lösungsmittels, wahlweise des Weichmachers, wahlweise inerte teilchenförmiger Feststoffe, und des Beschichtungsverfahrens basiert auf dem konkreten Beschichtungsmaterial, das gemäß Kriterien verwendet wird, die dem Fachmann der einschlägigen Technik bekannt sind. Beschichtungsverfahren sind dem Durchschnittsfachmann der einschlägigen Technik bekannt und können Anlagen wie z. B. Wirbelschichtanlagen, Lochpfannen und Sprühanlagen nutzen.

## BEISPIELE

### BEISPIEL 1: BEHANDLUNG VON PATIENTEN MIT HERZKRANZGEFÄßERKRANKUNG

**[0056]** Zehn Patienten im Alter von 48–75 hatten einen Myokardinfarkt erlitten und erhielten eine akute Therapie mit thrombolytischen Mitteln. Anschließend wurde eine Koronarangiographie und danach ein Stenting oder eine Koronararterien-Bypassoperation durchgeführt. Die Grundlinien-Cholesterinwerte lagen relativ niedrig bei weniger als 5,5 mmol/l. Trotz



guter konventioneller Behandlung entwickelte jeder Patient innerhalb von 12 Monaten nach der Revaskularisierung eine rekurrente Angina (pectoris), die durch Sestamibi-Belastungstests dokumentiert wurde. Serologische Tests durch Mikroimmunfluoreszenz-Assays und ELISA-Assays bestätigten eine "persistierende" Infektion mit *C. pneumoniae* mit erhöhten IgA- und IgG-Antikörpertitern. Die Patienten wurden einen Monat lang mit einer Kombination von Rifampicin 300 mg bd, Doxycyclin 100 mg zweimal täglich sowie Roxithromycin 150 mg zweimal täglich behandelt. Die Symptome der ischämischen Herzerkrankung verminderten sich im Anschluß an die Therapie, und Verlaufsuntersuchungen durch Sestamibi-Belastungstests bestätigten die Verbesserung. 18 Monate später hatte keiner der Patienten einen Krankheitsrückfall oder einen Fortschritt seiner Krankheit erlitten. Assays mononuklearer peripherer Blutzellen zeigten eine Verminderung nachweisbarer *C. pneumoniae*-DNA (durch Polymerasekettenreaktion; PCR) nach der Therapie, und die spezifischen IgA-Antikörperwerte verminderten sich.

#### VERGLEICHBSBEISPIEL 2: BEHANDLUNG VON PATIENTEN MIT ATYPISCHER PNEUMONIE UND VORHOFFLIMMERN

**[0057]** Drei Patienten im Alter von 40–72 waren ins Krankenhaus mit Fieber, Husten und Atemnot eingewiesen worden. Sie hatten klinische und radiologische Symptome einer zweiseitigen Pneumonie und wiesen bei arteriellen Blutgasuntersuchungen Anzeichen einer erheblichen Hypoxie auf. Bei jedem Patienten wurde die Pneumonie durch Serologie im akuten und im Rekonvaleszenzstadium untersucht, und es wurde festgestellt, daß sie auf *C. pneumoniae* zurückzuführen war. Alle Patienten hatten einen rezenten Anfall von Vorhofflimmern. Die Patienten wurden drei Wochen lang mit Doxycyclin 100 mg bd und Azithromycin 500 mg zweimal täglich behandelt. Bei allen Patienten klang das Vorhofflimmern innerhalb einer Woche ab, und die Pneumonie klang innerhalb von drei Wochen ab. Ein Jahr später hatte kein Patient einen Rückfall des Vorhofflimmerns.

#### VERGLEICHBSBEISPIEL 3: BEHANDLUNG VON PATIENTEN MIT GEFÄßERKRANKUNG, *C. PNEUMONIAE*-INFEKTION UND KREBS

**[0058]** An einem 68 Jahre alten männlichen Patienten waren bilaterale Karotisendarteriektomien durchgeführt worden. Zwei Jahre später entwickelte er eine Obstruktion des Hauptgallengangs. Ein Jahr später wurde bei ihm ein Pankreaskopfkarcinom mit Lebermetastasen diagnostiziert. Er erhielt eine palliative Dünndarmanastomose. Er erkrankte an Angina (pectoris). Durch Mikroimmunfluoreszenztests wurden bei ihm persistierende IgA- und IgG-Antikörper gegen *C. pneumoniae* gefunden. Er lehnte eine zytotoxische Chemotherapie seines Pankreaskarzinoms

ab. Er begann eine Therapie mit 3 Millionen Einheiten Interleukin-2 (subkutan, 4 Tage jeden Monat), die *Mycobacterium w* abtötete ( $10^7$  Organismen sc), und mit kombinierten Antibiotika, einschließlich Doxycyclin 100 mg täglich (drei Wochen) und Roxithromycin 150 mg bd (drei Wochen). Die metastatischen Läsionen des Pankreaskarzinoms bildeten sich nach drei Monaten Therapie um mehr als 80% zurück. Sein CA19-9-Wert kehrte auf einen nicht nachweisbaren Wert zurück. Es wurde festgestellt, daß zirkulierende CD4 T-Zellen, die vor der Cytokin-Therapie kein TNF und Gamma-Interferon exprimiert hatten, drei Monate nach der Cytokin-Therapie eine cytoplasmische Expression von TNF und Gamma-Interferon aufwiesen. Seine Angina endete ohne EKG-Veränderungen und trat nicht wieder auf. Drei Jahre später fühlt er sich nach wie vor gut, ohne Angina, ohne Anzeichen von Gefäßerkrankung, und weist bei Positronenemissionstomographie-Scans (PET) keine Anzeichen von Metastasen auf. Die IgA-*C. pneumoniae*-Serologie ist negativ.

#### BEISPIEL 4: PHARMAZEUTISCHE ZUSAMMENSETZUNG

**[0059]** Im folgenden wird eine erfindungsgemäße pharmazeutische Zusammensetzung erläutert.

##### BESCHICHTUNG VON DOXYCYCLIN

**[0060]** Eine Lösung von Eudragit L 100-55 (100 Gewichtsteile) und Dibutylphthalat (20 Gewichtsteile) wird in Isopropanol:Aceton:Wasser hergestellt (Gewichtsverhältnis 37:9:1; 1000 Gewichtsteile), und in der Lösung wird mikronisiertes Talkum (40 Gewichtsteile) suspendiert. Die Lösung wird in einer Lochpfannenbeschichtungseinrichtung, in der eine Auslaßluft/Bett-Temperatur von etwa 30°C gehalten wird, auf ein fein pulverisiertes handelsübliches Doxycyclin-Präparat aufgebracht, das Lactose als inerte Substanz (200 Gewichtsteile) enthält.

##### BESCHICHTUNG VON RIFAMPICIN

**[0061]** Eine Lösung von Hydroxypropylmethylcellulosephthalat (100 Gewichtsteile) und Cetylalkohol (5 Gewichtsteile) in Aceton:Ethanol (Gewichtsverhältnis 2,5:1, 1300 Gewichtsteile) wird in einer Wirbelschichtvorrichtung mit oberhalb der Wirbelschicht angeordneten Spritzpistolen auf ein fein pulverisiertes Rifampicin-Präparat aufgebracht, das Lactose als inerte Substanz (200 Gewichtsteile) enthält.

#### HERSTELLUNG DER PHARMAZEUTISCHEN ZUSAMMENSETZUNG IN DOSIERUNGSFORM

**[0062]** Azithromycin, beschichtetes Rifampicin und beschichtetes Doxycyclin in Gewichtsverhältnissen von 5:3:1 der Wirkstoffe werden vermischt, und Portionen des Gemischs werden in Gelatine kapseln ein-

gekapselt, die jeweils 125 mg Azithromycin, 75 mg Rifampicin und 25 mg Doxycyclin enthalten.

### Patentansprüche

1. Verwendung eines ersten antibiotischen oder antimikrobiellen Mittels für die Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Verhütung einer chronischen Infektion durch Chlamydia pneumoniae bei einem Patienten mit Bedarf für eine solche Behandlung, welches Mittel ausgewählt ist aus Azithromycin, Clarithromycin und Roxithromycin; eines zweiten antibiotischen oder antimikrobiellen Mittels, bei dem es sich um ein Rifamycin handelt; und eines dritten antibiotischen oder antimikrobiellen Mittels, bei dem es sich um Doxycyclin handelt;

2. Verwendung nach Anspruch 1, wobei die Rifamycine ausgewählt sind aus Rifampicin, Rifabutin und Rifapentin.

3. Verwendung nach Anspruch 1 von Azithromycin, Doxycyclin und Rifampicin für die Herstellung eines Medikaments.

4. Verwendung nach Anspruch 1 von Clarithromycin, Doxycyclin und Rifampicin für die Herstellung eines Medikaments.

5. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei eines oder mehrere weitere Mittel verwendet werden, die ausgewählt sind aus: Cyclooxygenase-Hemmern, Antithrombozytenmittel, Betablockern, Antiarrhythmika, Ca-Blockern, Antikoagulantien, Nitrat-Medikamenten und HMG-CoA-Reduktasehemmern, Prednison und verwandten Steroiden, Azathioprin, Mofetilmykofenolat und verwandten Purin-Antagonisten, Cyclophosphamid und verwandten Alkylierungsmitteln, Methotrexat und verwandten Folat-Antagonisten, Thalidomid, Chloroquin und verwandten Antimalaria-Verbindungen, Levamisol, Cyclosporin A, Rapamycin und FK506.

6. Verwendung nach Anspruch 5, wobei der Cyclooxygenase-Hemmer Aspirin ist.

7. Verwendung nach Anspruch 5, wobei Betablocker ausgewählt sind aus Inderal, Metoprolol und Atenolol.

8. Verwendung nach Anspruch 5, wobei die Antithrombozytenmittel ausgewählt sind aus Ticlodipin und Clopidogrel.

9. Verwendung nach Anspruch 5, wobei die Antikoagulationsmittel ausgewählt sind aus Coumadin und Heparin.

10. Verwendung nach Anspruch 5, wobei die Antiarrhythmika ausgewählt sind aus Amiodaron, Lido-

cain, Sotalol und Flecainid.

11. Verwendung nach Anspruch 5, wobei die Ca-Blocker ausgewählt sind aus Amlodipin, Diltiazem und Verapamil.

12. Verwendung nach Anspruch 5, wobei die Nitrat-Medikamente ausgewählt sind aus Isosorbidmononitrat und Nitroglycerin.

13. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei ein oder mehrere Immunreaktionsmodifikatoren ausgewählt sind aus: Interleukinen, kolonie-stimulierenden Faktoren, einschließlich G-CSF und GM-CSF, Tumornekrosefaktor-alpha, Tumornekrosefaktor-beta, Interferon-alpha, Interferon-beta und Interferon-gamma, die verwendet werden.

14. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, wobei die chronische Chlamydia pneumoniae-Infektion in Verbindung steht mit einer Erkrankung, die aus der Infektion resultiert, ausgewählt aus einer atherosklerotischen Gefäßerkrankung, die die Koronararterien angreift, die Aorta, die Halsschlagadern und andere Arterien; aus einer renovaskulären und glomerulären Erkrankung, einer Aorta-Gefäßerkrankung, aus einer peripheren Gefäßerkrankung, aus einer Karotid- und zerebrovaskulären Erkrankung, einem Vorhofflimmern und anderen Herzrhythmusstörungen, Herzinfarkten, instabiler und stabiler Angina, Herzklappenerkrankung, Kardiomyopathie, Myokarditis und Vaskulitis, Infektion des oberen und unteren respiratorischen Traktes, Pneumonie, Asthma, chronischer inspiratorischer Einschränkung, Sarkoidose, Lungenkrebs, granulomatöser Hepatitis, Demenz und gynäkologischer und urologischer Infektionen der Schleimhaut.

15. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 13, wobei die chronische Chlamydia pneumoniae-Infektion in Verbindung steht mit einer Gefäßerkrankung, die aus dieser Infektion resultiert.

16. Pharmazeutische Zusammensetzung, aufweisend Doxycyclin, Azithromycin und Rifampicin.

17. Pharmazeutische Zusammensetzung, aufweisend Doxycyclin, Roxithromycin und Rifampicin.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen