



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑪ CH 651 473 A5

⑤① Int. Cl.⁴: A 61 K 31/10
A 61 K 31/505

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑳ Gesuchsnummer: 4600/82	㉗ Inhaber: Prof. Dr. Joachim Karl Seydel, Borstel (DE)
㉒ Anmeldungsdatum: 29.07.1982	
㉔ Patent erteilt: 30.09.1985	㉙ Erfinder: Seydel, Joachim Karl, Prof. Dr., Borstel (DE)
㉞ Patentschrift veröffentlicht: 30.09.1985	㉚ Vertreter: F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel

㉝ **Pharmazeutisches Präparat.**

㉟ Pharmazeutisches Präparat, enthaltend als Wirkstoff ein Gemisch von Diaminodiphenylsulfon und 2,4-Diamino-5-(4-bromo-3,5-dimethoxybenzyl)-pyrimidin. Dieses Präparat kann zur Behandlung der Lepra eingesetzt werden.

PATENTANSPRÜCHE

1. Pharmazeutisches Präparat, enthaltend als Wirkstoff ein Gemisch von Diaminodiphenylsulfon und 2,4-Diamino-5-(4-bromo-3,5-dimethoxybenzyl)-pyrimidin.

2. Präparat gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Molverhältnis Diaminodiphenylsulfon:2,4-Diamino-5-(4-bromo-3,5-dimethoxybenzyl)-pyrimidin 1:1 bis 100:1 ist.

3. Präparat gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Molverhältnis Diaminodiphenylsulfon:2,4-Diamino-5-(4-bromo-3,5-dimethoxybenzyl)-pyrimidin 10:1 bis 20:1 ist.

Die Erfindung betrifft ein neues pharmazeutisches Präparat, welches dadurch gekennzeichnet ist, dass es als Wirkstoff ein Gemisch von Diaminodiphenylsulfon (DDS) und 2,4-Diamino-5-(4-bromo-3,5-dimethoxybenzyl)pyrimidin (Brodimoprim) enthält.

Es ist bekannt, DDS zur Behandlung der Lepra zu verwenden. Überraschend wurde gefunden, dass ein Gemisch von DDS und Brodimoprim gegenüber Lepraerregern eine im Vergleich zur Wirkung der Einzelkomponenten synergistisch erhöhte Wirkung entfaltet.

In einer bevorzugten Ausführungsform enthält das erfindungsgemässe Präparat die Wirkstoffe im Molverhältnis DDS: Brodimoprim = 1:1 bis 100:1, insbesondere 10:1 bis 20:1.

Die ausgeprägte synergistische Wirkung der erfindungsgemässen Wirkstoffkombination von DDS und Brodimoprim gegen Lepraerreger wird aus den nachstehend beschriebenen Versuchen deutlich:

Eine mit 0,25 Gewicht/Vol.-% Rinderserumalbumin (Fraktion V) modifizierte Dubos-Davis-Nährlösung wurde mit Mycobacterium lufu von einer 4–6 Wochen alten Göttacker-Schräglkultur beimpft. Um eine einheitliche Suspension zu erhalten, wurden die Bakterien in 5 ml Medium homogenisiert, die Suspension wurde dann mit 15 ml Medium verdünnt und 4 Minuten bei 150 g zentrifugiert. Ein Teil des Überstandes wurde für das elektronische Auszählen und der Rest für das Ansetzen der Kulturen verwendet. Die Suspension wurde auf etwa 10^5 Zellen/ml verdünnt und 50 ml-Portionen wurden in 300 ml Erlenmeyer-Kulturflaschen gegeben, die einen Magnetrührer enthielten. Der Hemmstoff wurde zugesetzt und die Kulturen bei 31 °C gehalten. Vor der Entnahme von Proben zum Auszählen wurden die Kulturen 1 Minute kräftig magnetisch gerührt. Die Auszählung wurde mit einem Coulter-Counter vorgenommen. Zur Bestimmung der Gesamtkeimzahl wurden Kulturproben mit partikelfreier Kochsalz (0,85%)-Formaldehyd (0,2%)-Lösung verdünnt, so dass eine Zahl von 500–20 000 Organismen erhalten wurde. Zur Bestimmung der Lebendkeimzahl wurden 0,5 ml-Proben von Zeit zu Zeit entnommen, in 50 ml frische Nährlösung gegeben und bei 31 °C inkubiert. Die Kulturen wurden nach 8 Tagen – wie oben beschrieben – mit dem Coulter Counter ausgezählt.

Die Veränderung der Wachstumsraten der Kulturen in Gegenwart der einzelnen Hemmstoffe wurde ermittelt. Dazu wurde die Geschwindigkeitskonstante k_{app} [Sek.⁻¹] für die beobachtete Vermehrungsgeschwindigkeit erster Ordnung, in Abwesenheit und Gegenwart der Hemmstoffe, aus der Steigung der Wachstumskurven nach der Gleichung

$$\log N = k_{app} t / 2.303 + \log N_0$$

bestimmt, wobei N die Anzahl der Mikroorganismen in einem definierten Kulturvolumen, t die Zeit in Sekunden und N_0 die Anzahl der Keime zum Zeitpunkt $t = 0$ ist.

Die Resultate sind in Tabelle I zusammengefasst.

Tabelle I

Konstanten für die scheinbare Dauervermehrungsgeschwindigkeit (steady state generation rate) für M. lufu bei 31 °C bei Anwesenheit verschiedener Inhibitoren.

Inhibitor	Versuch 1 k [Sek. ⁻¹ .10 ⁻⁶]	Versuch 2 k [Sek. ⁻¹ .10 ⁻⁶]
Kontrollwert	7,69	8,98
DDS (0,2 µM/ml)	5,76	6,22
Brodimoprim (10 µM/ml)	7,70	8,90
DDS (0,2 µM/ml) +	0	-0,50
15 Brodimoprim (10 µM/ml)	(Gesamtkeimzahl)	(Lebendkeimzahl)

Die Tabellenwerte zeigen, dass in Gegenwart der erfindungsgemässen Wirkstoffkombination kein Wachstum der Mikroorganismen und sogar eine Reduktion der Lebendkeimzahl in der Kultur beobachtet wurde, wogegen das Kulturwachstum – wenn auch in verlangsamer Weise – fortschritt, wenn die Wirkstoffe einzeln anwesend waren.

Die erfindungsgemässen pharmazeutischen Präparate enthalten die erwähnte Wirkstoffkombination bevorzugt zusammen mit einem verträglichen pharmazeutischen Träger. Dieser Träger kann ein für die enterale, perkutane oder parenterale Verabreichung geeignetes organisches oder anorganisches Trägermaterial sein, wie z. B. Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Lactose, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche Öle, Polyalkylenglykole, Vaseline und dergleichen. Darüber hinaus können die pharmazeutischen Präparate weitere pharmazeutisch wertvolle Stoffe enthalten, wie fiebersenkende Mittel, schmerzstillende Mittel, entzündungshemmende Mittel und dergleichen. Die pharmazeutischen Präparate können oral, z. B. in Form von Tabletten, Kapseln, Pillen, Pulver, Granulaten, Lösungen, Sirupen, Suspensionen, Elixiren und dergleichen verabreicht werden. Die Verabreichung kann aber auch parenteral, z. B. in Form von sterilen Lösungen, Suspensionen oder Emulsionen, oder lokal, in Form von Lösungen, Suspensionen, Salben, Pudern, Aerosolen und dergleichen, erfolgen. Die pharmazeutischen Präparate können sterilisiert sein und/oder Bestandteile enthalten, wie Konservierungsmittel, Stabilisatoren, Netzmittel, Emulgatoren, Salze, um den osmotischen Druck zu variieren, und Puffersubstanzen.

Die erfindungsgemässen Präparate können zur Behandlung der Lepra, auch der DDS-resistenten Lepra, Verwendung finden. Die Präparate eignen sich besonders bei der nicht ärztlich überwachten Therapie der Lepra und zur Vermeidung der Resistenzentwicklung bei DDS-Monotherapie.

Zur therapeutischen Anwendung können die erfindungsgemässen Präparate in täglichen Dosen von 50–100 mg DDS und einer entsprechenden Menge Brodimoprim beim Erwachsenen verabreicht werden.

Die Dosis kann als Einzeldosis oder in mehreren über den Tag verteilten Teildosen verabreicht werden. Vorzugsweise wird eine Tablette täglich verabreicht.

Ein Beispiel einer typischen Dosierungsform ist die folgende:

Tablette:	
DDS	50 mg
Brodimoprim	150
PRIMOJEL (Stärke-Derivat)	3
Povidone K 30 (Polyvinylpyrrolidon)	4
Magnesiumstearat	3
Totalgewicht	210 mg