



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **8002483**

Nederland

⑲ NL

- ⑤4 **Chloorhexidinezouten en preparaten daarvan.**
- ⑤1 Int.Cl³.: C07C129/16, C07C57/10, C07D471/04, C07F9/38, A61K31/155, A61K31/195, A61K31/435, A61K31/66.
- ⑦1 Aanvrager: Bristol-Myers Company te New York.
- ⑦4 Gem.: Ir. H.M. Urbanus c.s.
Vereenigde Octrooibureaux
Nieuwe Parklaan 107
2587 BP 's-Gravenhage.

-
- ②1 Aanvraag Nr. 8002483.
- ②2 Ingediend 28 april 1980.
- ③2 Voorrang vanaf 26 april 1979.
- ③3 Land van voorrang: Ver. St. v. Am. (US).
- ③1 Nummer van de voorrangsaanvraag: 33593 .
- ②3 --
- ⑥1 --
- ⑥2 --

-
- ④3 Ter inzage gelegd 28 oktober 1980.

De aan dit blad gehechte afdruk van de beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en) bevat afwijkingen ten opzichte van de oorspronkelijk ingediende stukken; deze laatste kunnen bij de Octrooiraad op verzoek worden ingezien.

Titel: Chloorhexidinezouten en preparaten daarvan.

De uitvinding betreft antibacteriële verbindingen met de formule 1 van het formuleblad, waarin X bestaat uit sorbinezuur, nalidixinezuur en fosfanilinezuur, alsmede preparaten die deze stoffen bevatten. Meer in het bijzonder betreft de uitvinding bepaalde nieuwe chloor-
5 hexidinezouten en antibacteriële dermatologische preparaten met deze zouten daarin.

De nieuwe zouten omvatten chloorhexidinedisorbaat, chloorhexidine-dinalidixaat en chloorhexidine-difosfanilaat. Bij voorkeur wordt het chloorhexidinedisorbaat gebruikt als het monohydraat, terwijl het chloor-
10 hexidinedifosfanilaat meestal de vorm heeft van het dihydraat.

Chloorhexidine, nalidixinezuur, fosfanilinezuur en sorbinezuur zijn bekend. Bovendien zijn uit de Amerikaanse octrooischriften 3.960.745 en 3.855.140 bepaalde chloorhexidinezouten bekend, zoals de hydrochloriden, gluconaten, isethionaten, formiaten, acetaten enz.

15 Polyhydroxycarbonzoorzouten van biguaniden, zoals chloorhexidine-di-D-gluconaten zijn bekend uit het Amerikaanse octrooischrift 2.990.425 en zeer goed oplosbaar in water.

Het orale antibacteriële gebruik van in water oplosbare zouten van chloorhexidine, zoals de gluconaten, acetaten, fluoriden, enz. is
20 weergegeven in het Amerikaanse octrooischrift 3.976.765.

Een oraal antibacterieel preparaat met een combinatie van dodecyl-di-(aminoethyl)glycine en chloorhexidine of zijn digluconaten, diacetaat, enz. is weergegeven in Amerikaans octrooischrift 3.932.607.

Zouten van chloorhexidine met bepaalde sequestrerende amino-
25 carbonzuren zijn weergegeven in Amerikaans octrooischrift 3.888.947. Voorkeurszouten hiervan zijn mono-chloorhexidinenitriolotriazijnzuur, trichloorhexidine di-[diethyleen-triaminopentaäcetaat], mono-chloorhexidine di-[N,N-dihydroxyethylaminoäcetaat], mono-chloorhexidine N-hydroxyethyleendi-aminotriacetaat en mono-chloorhexidine di-[N-hydroxy-
30 ethylethyleendi-aminotriacetaat]. Dergelijke sequestraten zouden een sterkere antibacteriële activiteit hebben dan de overeenkomstige bis-guanidozouten.

Bisguanidehydroxyalkaansulfonzuur-zouten zijn weergegeven in Brits octrooischrift 815.800. Dergelijke zouten omvatten het isethion-

zuurzout, het 2,3-dihydroxypropaan-1-sulfonzuurzout, het 3-chloor-2-hydroxypropaan-1-sulfonzuurzout en het 2-hydroxypropaan-1-sulfonzuurzout en zouden gunstig zijn vanwege hun goede oplosbaarheid in water.

Amerikaans octrooischrift 3.152.181 geeft monobiguaniden weer met
5 ten minste een alkoxypropylgroep met 11-19 koolstofatomen gehecht aan de N¹ of N⁵ stikstofatomen. Dergelijke verbindingen zouden sterk antibacterieel actief zijn en als vrije base of hun zouten met anorganische of organische zuren worden toegepast. Voorbeelden van dit soort zure zouten zijn hydrochloride, hydrobromide, sulfaat, fosfaat, acetaat,
10 tartraat, picraat en β -ethoxypropionaat. Voorbeelden van zure stikstofverbindingen zijn theofylline, purinen, saccharine, ftalimide, benzoxazine-dionen, oxazolidine-dionen, N-p-methylbenzeensulfonyl-N'-n-butylureum, barbituurzuurderivaten, mercaptobenzothiazool en succinimide. Deze monobiguaniden kunnen ook met andere medicamenten worden
15 gebruikt.

Als gezegd zijn nalidixinezuur, fosfanilinezuur en chloorhexidine bekend. Het nalidixinezuur uit Amerikaans octrooischrift 3.590.036 is weliswaar een antibacterieel middel maar tot dusver niet topicaal toegediend.

20 Fosfanilinezuur is actief tegen diverse organismen zoals beschreven in Berichte 75, 711 (1942).

Amerikaans octrooischrift 3.159.537 leert dat bepaalde fosfonzuurverbindingen zoals fosfanilzuur de orale resorptie van tetracycline-antibiotica bevorderen.

25 Complexen van fosfanilzuur en aminoacrdineverbindingen zijn weergegeven in de Amerikaanse octrooischriften 3.694.447 en 3.794.723 en bekende antibacteriële en antischimmel middelen.

Fosfanilinezuur zou ook synergistisch actief zijn met trimethoprim en wel tegen verscheidene bacteriën. Tevens is wel gezegd, dat het
30 synergistisch effectief zou zijn met neomycine en streptomycine tegen Enterobacteriaceum.

Tenslotte is het topicaal anti-infectieve chloorhexidine reeds lang bekend, bijvoorbeeld uit Amerikaans octrooischrift 2.684.924.

De nieuwe onderhavige verbindingen met de formule 1 van het
35 formuleblad, worden gemakkelijk bereid bijvoorbeeld uit het gewenste zuur, opgelost in een passend oplosmiddel (liefst hete ethanol bij

nalidixinezuur en sorbinezuur en heet water bij fosfanilinezuur) met de vrije base van chloorhexidine, opgelost in een passend oplosmiddel, liefst hete ethanol of methanol.

Het gevormde neerslag wordt gewonnen, gewassen en herkristalliseerd volgens op zichzelf bekende methoden, waarna het gewenste zout volgens de uitvinding wordt verkregen.

De volgende voorbeelden lichten de uitvinding nader toe.

Voorbeeld I

Een oplossing van 505 mg chloorhexidine vrije base in 50 cm³ warm ethanol werd zorgvuldig toegevoegd aan een warme oplossing van 464 mg nalidixinezuur in 50 cm³ ethanol. Er trad onmiddellijk een neerslag op, en dit werd afgefiltreerd nadat het mengsel was afgekoeld. Dit neerslag werd achtereenvolgens gewassen met ethanol, chloroform en ether. Vervolgens werd herkristalliseerd uit dimethylformamide, waarbij 0,6 g van een vaal-wit chloorhexidinedinalidixaat met een smeltpunt van 224-226°C werd verkregen. IR (KBr) banden bij 3330-2860 (breed multiplet), 1625, 1492, 1445, 1252, 1132, 1092, 820 en 745 cm⁻¹.

Analyse: berekend voor C₄₆H₅₄Cl₂N₁₄O₆ C, 56,96; H, 5,61; N, 20,21; Cl, 7,31; O, 9,90.

Gevonden: C, 56,86; H, 5,74; N, 20,21; Cl, 7,25.

Voorbeeld II

Een warme oplossing van 505 mg chloorhexidine vrije base in 50 cm³ methanol werd toegevoegd aan een oplossing van 346 mg fosfanilinezuur in 250 cm³ heet water. De verkregen oplossing werd ingedampt tot ca. 50 cm³ en afgekoeld, waarbij een wasachtig materiaal neersloeg. Dit werd afgefiltreerd, met water gewassen en herkristalliseerd uit water. Na drogen verkreeg men 205 mg chloorhexidinedifosfanilaatdihydraat met een smeltpunt van 172-174°C. Dit komt overeen met een opbrengsel van 23,1%.

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 255$ (Am = 51.600) IR (KBr): banden bij 3460 tot 2930 (breed multiplet), 1650 tot 1600 (breed multiplet), 1515, 1490, 1420, 1130 en 828 cm⁻¹.

Analyse: berekend voor C₃₄H₅₀Cl₂N₁₂O₈P₂ C, 45,99; H, 5,67; Cl, 7,98; N, 18,93; O, 14,42; P, 6,97.

Gevonden: C, 45,94; H, 5,75; Cl, 8,25; N, 19,00; P, 6,85.

Voorbeeld III

Een warme oplossing van 224 mg sorbinezuur in 10 cm³ ethanol werd toegevoegd aan een oplossing van 505 mg chloorhexidine vrije base in 50 cm³ ethanol. De verkregen oplossing werd drooggedampt. Het vaste
5 residu werd herkristalliseerd uit ethanol/isopropanol (1:1). Het verkregen kristallijne produkt werd gedroogd tot 527 mg chloorhexidine-disorbaatmonohydraat. Dit materiaal was een wit poeder dat bij 90-100°C kromp en bij 100-104°C smolt. De opbrengst bedroeg 70,5%.

$\lambda_{\text{max}}^{\text{EtOH}} = 253$ (Am = 79.000) IR (KBr): banden bij 3460 tot 2870 (breed
10 multiplet), 1650 tot 1600 (breed multiplet), 1540, 1490, 1390, 1000 en 825 cm⁻¹.

Analyse: berekend voor C₃₄H₄₈Cl₂N₁₀O₅ C, 54,61; H, 6,47;
Cl, 9,49; N, 18,73; O, 10,70.

Gevonden: C, 54,87; H, 6,65; Cl, 9,68; N, 18,49.

15 Chloorhexidinedinalidixaat en chloorhexidinedifosfanilaat werden onderzocht op hun in vitro activiteit tegen 32 stammen Pseudomonas aeruginosa, 26 stammen andere gramnegatieve organismen en 18 gram-positieve organismen. De minimale remmende concentratiecijfers van chloorhexidinedigluconaat, chloorhexidinediacetaat, nalidixinezuur en
20 fosfanilinezuur zijn eveneens weergegeven. Chloorhexidinebase kon niet als vergelijkingsstof worden toegepast omdat het instabiel is. De resultaten van dit onderzoek zijn weergegeven in tabel A.

T A B E L 'A'

Antibacteriële activiteit van chloorhexidine-di-nalidixaat
en chloorhexidine-di-fosfanilaat.

Organisme	Gram kleu- ring	Aantal stammen	M R C ($\mu\text{g/ml}$) ^a						nalidixine- zuur	fosfaniline- zuur
			chloorhexidine				diacetaat ^b			
			Nalidixaat	fosfanilinezuur zout	digluconaat ^b	diacetaat ^b				
<u>S. aureus</u>	+	6	6,4	4	4	2	44,8	>125	>125	
<u>S. pneumoniae</u>	+	4	19	16	16	13,5	>125	>125	>125	
<u>S. pyogenes</u>	+	3	8	5	5	4	>125	>125	>125	
<u>S. viridans</u>	+	1	63	32	63	32	125	>125	>125	
<u>Streptococcus</u> <u>(β-hemolytic)</u>	+	2	11,3	8	5,7	5,7	>125	>125	>125	
<u>S. faecalis</u>	+	2	16	8	8	5,7	>125	>125	>125	
<u>E. coli</u>	-	3	8	10	10	5	16	16	79,4	
<u>K. pneumoniae</u>	-	2	2,8	88,7	63	32	11,3	32	32	
<u>E. cloacae</u>	-	1	8	63	32	32	16	>125	>125	
<u>P. mirabilis</u>	-	3	6,4	32	32	16	25,4	>125	>125	
<u>P. morganii</u>	-	2	16	22,6	88,7	88,7	11,3	16	125	
<u>P. rettgeri</u>	-	1	16	32	>125	>125	8	44,7	44,7	
<u>P. vulgaris</u>	-	2	2,8	22,6	16	5,7	2	32	32	
<u>S. marcescens</u>	-	1	1	63	63	32	11,3	1,4	1,4	
<u>P. stuartii</u>	-	2	11,3	11,3	>125	>125	4	2,8	2,8	
<u>P. aeruginosa</u>	-	2	2,8	8	>125	>125	16	63	63	
<u>S. marcescens</u>	-	1	16	16	125	125	16	0,5	0,5	
<u>P. stuartii</u>	-	3	4	1,3	50,3	>125	6,4	2,8	2,8	
<u>P. aeruginosa</u>	-	2	11,3	5,7	44,9	32	16	1,5	1,5	
<u>P. aeruginosa</u>	-	1	16	16	125	>125	>125	>125	>125	
<u>P. aeruginosa</u>	-	26	48,6	3,2	>125	>125	>125	36,4	36,4	
<u>P. aeruginosa</u>	-	5	42	72,5	>125	>125	>125	>125	>125	
<u>P. aeruginosa</u>	-	1	32	63	125	125	>125	>125	>125	

^a meetkundig gem.MRC cijfers

^b in termen van het chloorhexidine gehalte

De cijfers van tabel A tonen aan, dat het dinalidixaat van chloorhexidine effectiever is dan nalidixinezuur en chloorhexidine tegen de meeste onderzochte stammen. De cijfers tonen voorts aan, dat chloorhexidinedinalidixaat speciaal actief is tegen P. aeruginosa-stammen en
5 K. pneumoniae, E. cloacae en P. morganii-stammen, terwijl chloorhexidine-difosfanilaat het meest effectief is tegen P. aeruginosa en een stam van P. mirabilis en P. vulgaris.

De resultaten van tabel A tonen tevens aan, dat het nalidixine-zuurzout van chloorhexidine effectiever is dan elk van zijn samenstellende bestanddelen.
10

Om het synergistisch effect van de nieuwe zouten nader te onderzoeken werden deze zouten in vitro, vergeleken met een aantal andere verbindingen, onderzocht tegen 30 stammen van Pseudomonas aeruginosa, 23 stammen andere gram-negatieve organismen en 15 gram-positieve organismen. De minimale remmende concentraties van de nieuwe zouten volgens
15 de uitvinding en een aantal vergelijkingsstoffen werden daarbij verkregen. In tegenstelling tot de procedure gebruikt bij tabel A werden alle verbindingen onderzocht op een directe gewichtsbasis en in een medium met een laag gehalte aan antibiotica antagonisten, waardoor de
20 gevoeligheid voor de antibiotica wordt verhoogd.

De resultaten zijn weergegeven in tabel B, die aantoont, dat chloorhexidinedinalidixaat het meest effectief is vergeleken met chloorhexidine of nalidixinezuur tegen Klebsiella pneumoniae en Enterococcus cloacae alsmede 28 van de 30 stammen P. aeruginosa. Het fosfanilaat van
25 chloorhexidine is duidelijk beter dan fosfanilinezuur en chloorhexidine tegen vier van de 30 stammen P. aeruginosa. De resultaten tonen tevens aan, dat chloorhexidinedifosfanilaat zeer effectief is tegen anti-pseudomonasorganismen. Het remt 29 van de 30 stammen P. aeruginosa met MRC-waarden van 8 mg/liter of minder, terwijl een dergelijk cijfer bij
30 chloorhexidinedigluconaat, diacetaat of disorbaat slechts bij 2 stammen wordt bereikt.

T A B E L B

Antibacteriële activiteit van chloorhexidinezouten in
Müller-Hinton vloeistof met 1% Ionagar.

Organisme	gram kleu- ring	aantal stammen	M R C (µg/ml) ^a						nalidixine- zuur	fosfaniline- zuur
			chloorhexidine							
			digluco- naat + nalidixine zuur (1/1)	Nalidixaat	fosfanilaat	digluco- naat	diacetaat	disorbaat		
<i>S. aureus</i>	+	4	1,2	0,21	0,25	0,25	0,21	0,21	32	>125
<i>S. pneumoniae</i>	+	3	99,5	12,7	10,1	10,1	6,4	12,7	>125	>125
<i>S. pyogenes</i>	+	3	16	4	3,2	3,2	3,2	1,6	>125	>125
<i>S. viridans</i>	+	1	63	16	16	16	8	16	>125	>125
<i>Streptococcus</i> (B- hemolytic)	+	2	16	4	4	1,4	1,4	1,4	>125	>125
<i>S. faecalis</i>	+	2	11,3	8	4	2	2	2	>125	>125
<i>E. coli</i>	-	3	1	0,63	0,63	0,63	0,32	0,63	2	32
<i>K. pneumoniae</i>	-	2	1,4	1	2,8	4	2,8	4	2,8	16
		1	2	1	4	4	4	4	4	>125
<i>E. cloacae</i>	-	1	1	1	4	4	1	4	4	16
		2	1,4	1	2,8	2,8	1	2,8	4	>125
<i>P. mirabilis</i>	-	3	6,4	4	4	12,7	8	16	4	3,2
<i>P. rettgeri</i>	-	1	0,5	0,5	1	8	4	16	0,25	1
		3	5	4	6,4	16	8	16	2,5	1,3
<i>P. vulgaris</i>	-	1	4	1	4	2	1	2	0,5	>125
<i>S. marcescens</i>	-	3	2,5	2,5	2	6,4	12,7	6,4	1,3	0,5
<i>P. stuartii</i>	-	2	4	2,8	2	4	2	4	2	2,8
		1	8	4	4	16	16	16	4	4

T A B E L B (vervolg)

Organisme	gram kleu- stam- ring	aantal stam- men	M R C (µg/ml) a							nalidixine- zuur	fosfaniline- zuur
			chloorhexidine								
			digluco- naat+nalidi- kinezuur(1/1)	nalidixaat	fosfanilaat	digluco- naat	diacetaat	disorbaat			
P. aeruginosa	-	1	8	2	2	4	4	4	63	1	
		1	8	4	8	4	4	4	63	63	
		1	8	4	16	32	32	32	63	>125	
		1	8	4	2	16	16	16	>125	63	
		19	8,9	4,5	1,9	19,2	18,5	19,2	65,3	0,77	
		5	12,1	8	2,6	18,4	18,4	18,4	>125	1,2	
		2	8	8	5,7	16	16	16	63	63	

^a meetk. gem. M R C cijfers

Incola: het merendeel van de culturen werd duizendvoudig verdund, alle streptococci, behalve S. faecalis werden echter onverdund toegepast.

Om duidelijker de verschillen uiteen te zetten werden de MRC-waarden weergegeven in de tabellen A en B omgezet in MRC-waarden in $\mu\text{mol/cm}^3$ onder toepassing van de volgende molecuulformules en molecuulgewichten:

5	Chloorhexidinedisorbaatmonohydraat	$\text{C}_{34}\text{H}_{48}\text{Cl}_2\text{N}_{10}\text{O}_5$ 747,72
	Chloorhexidinedinalidixaat	$\text{C}_{46}\text{H}_{54}\text{Cl}_2\text{N}_{14}\text{O}_6$ 969,94
10	Chloorhexidinedifosfanilaat-dihydraat	$\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{Cl}_2\text{N}_{12}\text{O}_8\text{P}_2$ 856,72
	Chloorhexidinedigluconaat	$\text{C}_{34}\text{H}_{54}\text{O}_{12}\text{N}_{10}$ 897,80
	Chloorhexidinediacetaat	$\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{Cl}_2\text{N}_{10}\text{O}_4$ 625,56
15	Nalidixinezuur	$\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$ 232,23
	Fosfanilinezuur	$\text{C}_6\text{H}_8\text{NO}_3$ 142,13

De tabellen C en D geven de resultaten van deze omrekening weer
20 en maken een zinvolle vergelijking mogelijk.

T A B E L C

Antibacteriële activiteit van chloorhexidine als nalidixaat en fosfanilaat

M R C ($\mu\text{mol/ml} \times 10^3$)

organisme	gram kleu- ring	aantal stammen	chloorhexidine				nalidixine- zuur	fosfaniline- zuur
			nalidixaat	fosfanilaat	digluco- naat	diacetaat		
<i>S. aureus</i>	+	6	6,6				193	>800
<i>S. pneumoniae</i>	+	4	19,6	4,6	4,5	3,2	>539	>800
<i>S. pyogenes</i>	+	3	8,2	5,8	17,8	21,5	>539	>800
<i>S. viridans</i>	+	1	64,9	37,3	5,6	6,4	539	>800
<i>Streptococcus</i> (β -hemolytic)	+	2			70,1	51,1		
<i>S. faecalis</i>	+	2	11,6	9,3	6,3	9,1	>539	>800
<i>E. coli</i>	-	3	8,2	9,3	8,9	9,1	>539	>800
<i>K. pneumoniae</i>	-	2	2,9	11,7	11,1	8,0	60,9	559
<i>E. cloacae</i>	-	1	8,2	103,5	70,1	51,1	48,7	275
<i>P. mirabilis</i>	-	3	6,6	73,5	35,6	51,1	68,9	>800
<i>P. morganii</i>	-	2	16,5	37,3	35,6	25,6	109	>559
<i>P. rettgeri</i>	-	1	16,5	26,3	98,8	141,6	48,7	56,3
<i>P. vulgaris</i>	-	2	2,9	26,3	>139	>200	60,9	400
<i>S. marcescens</i>	-	1	11,6	73,5	17,8	9,1	34,4	315
<i>P. stuartii</i>	-	2	2,9	13,0	70,1	51,1	0,6	225
<i>P. aeruginosa</i>	-	3	16,5	18,6	>139	>200	48,7	9,8
		1	4	2	>139	>142	17,2	19,7
		2	11,6	6,6	139	200	68,9	444
		26	16,5	50	56	>200	27,5	3,5
		5	50,1	18,6	51,1	>200	68,9	19,7
		1	43,2	84,3	139	>200	68,9	14,1
		1	32,9	73,5	>139	>200	>539	10,6
					139	200	>539	256
							>539	>800

T A B E L D

Antibacteriële activiteit van chloorhexidinezouten in

Mueller-Hinton vloeistof met 1% Ionagar

M R C ($\mu\text{mol/ml} \times 10^3$)

Organisme	gram kleu- ring	aantal stammen	chloorhexidine						fosfaniline zuur	nali- dixine- zuur
			chloorhexidine digluconaat+nalidix- inezuur (1/1)	nalidixaat	fosfani- laat	digluco- naat	diace- taat	disor- baat		
<i>S. aureus</i>	+	4	2,3 193	0,2 13	0,3 11,7	0,3 10,2	0,2 17,0	137 >539	>880 >880	
<i>S. pneumoniae</i>	+	3	31	4	3,7	3,5	2,1	>539	>880	
<i>S. pyogenes</i>	+	3	122	1,6	18,6	17,8	12,7	>539	>880	
<i>S. viridans</i>	+	1								
<i>Streptococcus</i> (β -hemolytic)	+	2	31	21,9	8,2	4,6	2,2	>539	>880	
<i>S. faecalis</i>	+	2	21,9	8,2	4,6	2,2	3,1	>539	>880	
<i>E. coli</i>	-	3	1,9	0,6	0,7	0,5	0,8	8,6	225	
<i>K. pneumoniae</i>	-	2	2,7	1	3,2	4,4	4,1	12	112	
		1	3,8	1	4,6	4,4	1,5	17,2	>880	
		1	1,9	1	4,6	4,4	1,5	17,2	112	
		2	2,7	1	3,2	3,1	12,7	17,2	>880	
<i>E. cloacae</i>	-	3	12,4	4	4,6	14,1	6,4	17,2	22,5	
<i>P. mirabilis</i>	-	1	0,9	0,5	1	8,9	12,7	1	7	
<i>P. rettgeri</i>	-	3	9,7	4	7,4	17,8	1,5	10,7	9	
<i>P. vulgaris</i>	-	1	7,7	1	4,6	2,2	20,3	2,1	>880	
<i>S. marcescens</i>	-	3	1,9	2,5	2,3	7,1	3,1	5,6	3,5	
<i>P. stuartii</i>	-	2	7,7	2,8	2,3	4,4	1,6	8,6	19,7	
		1	15,5	4	4,6	17,8	6,4	17,2	28	
<i>P. aeruginosa</i>	-	1	15,5	2	2,3	4,4	6,4	271	7	
		1	15,5	4	9,3	4,4	51,1	271	443	
		1	15,5	4	18,6	35,6	25,5	271	>880	
		1	15,5	4	2,3	17,8	4,3	>539	443	
		1	17,2	4,5	2,2	21,4	2,4	281	5,4	
		19	23,4	12,1	2,8	20,5	25	539	8,4	
		5	15,5	8	6,1	17,8	24	271	443	
		2					32,4			

De resultaten van tabel C geven duidelijk aan, dat de onderhavige zouten actieve stoffen zijn en synergistisch effectief, speciaal tegen P. aeruginosa, waarbij het nalidixaat het sterkst synergistisch actief is. Het onderhavige disorbaatzout heeft een duidelijk synergisme tegen
5 diverse soorten. Het synergistische effect van chloorhexidinedinalidixaat blijkt duidelijk bij vergelijking van de resultaten van tabel C bij K. pneumonia, E. cloacae, P. mirabilis, P. morganii, P. rettgeri, P. vulgaris, S. marcescens, P. stuartii en P. aeruginosa. Chloorhexidinedinalidixaat heeft bijvoorbeeld een MRC van 2,9 tegen twee stammen
10 K. pneumonia en van 8,2 tegen één stam van dit organisme. De overeenkomstige waarden voor nalidixinezuur zijn 48,7 en 68,9; terwijl die voor chloorhexidinedigluconaat en chloorhexidinediacetaat respectievelijk 70,1 en 35,6 alsmede 51,1 en 51,1 zijn.

Het onderhavige chloorhexidinedinalidixaat bleek zeer synergistisch
15 tegen P. aeruginosa. Tegen 26 stammen van dit organisme had chloorhexidinedinalidixaat een MRC van 50,1; tegen vijf stammen een MRC van 43,2; en tegen één stam van 32,9. Daarentegen vertoonde nalidixinezuur tegen deze stammen MRC-waarden van meer dan 540, terwijl chloorhexidinedigluconaat en het diacetaat MRC-waarden bezaten van meer dan 140 res-
20 pectievelijk meer dan 200.

Het synergistische effect van chloorhexidinedinalidixaat is dus duidelijk aangetoond met de resultaten van tabel D. Synergisme blijkt tegen K. pneumonia, E. cloacae, P. mirabilis, P. rettgeri, S. marcescens, P. stuartii en P. aeruginosa.

25 Uit tabel C blijkt, dat chloorhexidinedifosfanilaat duidelijk synergistisch actief is tegen S. viridans, P. mirabilis, P. vulgaris, een stam P. stuartii en diverse stammen P. aeruginosa.

De resultaten van tabel D tonen een synergisme van bij chloorhexidinedifosfanilaat tegen een stam P. rettgeri en diverse stammen
30 P. aeruginosa.

Uit tabel D blijkt een synergistisch effect van chloorhexidine-disorbaat tegen S. pyogenes, een stam P. rettgeri en diverse stammen P. aeruginosa.

Preparaten, waarin een onderhavig chloorhexidinezout aanwezig is,
35 kunnen ook in situ worden gevormd en maken dan deel uit van de uitvinding.

De volgende preparaten illustreren de uitvinding nader.

De preparaten 1-6 weergegeven in de volgende tabel E werden daarbij bereid volgens de volgende algemene procedure.

In een passende houder werd stearylalcohol opgelost in petrolatum
5 en wel onder verwarmen en zacht roeren. De temperatuur werd vervolgens tussen 62 en 68°C gebracht. Daarna werden propyleenglycol en ca. 99% van het water samengevoegd in een passend mengvat en geroerd tot een homogene oplossing. Ook deze oplossing werd op 62 tot 68°C gebracht en daarna krachtig gemengd waarna het carbomer langzaam werd toegevoegd.
10 Het krachtig mengen werd voortgezet tot het carbomer volledig was gedispergeerd (ca. 1 uur). Daarna werden natriumlaurylsulfaat, sorbinezuur en Amfoteric-9 toegevoegd, terwijl weer langzaam werd gemengd, en dit langzaam mengen werd voortgezet tot een homogeen mengsel was ontstaan.

In een passende houder werd de rest van het water (ca. 1%) op
15 40-45°C gebracht en het droge natriumfosfaat daaraan onder goed roeren toegevoegd. Dit roeren werd voortgezet tot een heldere oplossing was ontstaan. Deze natriumfosfaatoplossing werd vervolgens toegevoegd aan het mengsel in het hoofdvat, terwijl weer langzaam werd geroerd. Dit roeren werd voortgezet tot het zachte semi-gel was gevormd. Onder
20 het zachtjes roeren werd zachtjes verwarmd terwijl de temperatuur daarbij langzaam op 62-68°C werd gebracht.

Hierna werden petrolatum en stearylalcohol, zijnde de oliefase, langzaam aan het hoofdvat toegevoegd. Dit vond plaats terwijl de waterfase krachtig werd geroerd. Dit mengen werd nog 5 tot 10 min. voortgezet,
25 daarna werd afgekoeld, bij voorkeur door koud water door de mantel van het hoofdvat te laten circuleren. Tijdens dit afkoelen werd het mengsel zachtjes geroerd en afgekoeld tot een temperatuur van ca. 25-30°C, waarna het afgewerkte basismateriaal werd verkregen.

Een kleine hoeveelheid van dit basismateriaal, ca. 5% bij de
30 preparaten 1 en 4; ca. 10% in de preparaten 2 en 5 en ca. 15% bij de preparaten 3 en 6 werd vervolgens aan een passende houder toegevoegd. Het onderhavige chloorhexidinezout werd toegevoegd en met de rest gemengd bijvoorbeeld met een spatel of een passende menger, tot het homogeen in de afgewerkte lotionbasis was gedispergeerd. De dispersie
35 werd vervolgens door een rollenwals geleid en wel met het oogmerk een

homogeen fijn niet-gritvormige deeltjesgrootte te verkrijgen. Deze procedure werd herhaald indien nodig, waarbij een gemalen concentraat werd verkregen.

Dit gemalen concentraat werd toegevoegd aan de rest van de af-
5 gewerkte basis en daarmee zachtjes gemengd en wel gedurende 1 uur of tot een homogene dispersie was verkregen.

T A B E L. E

Preparaat	Percentage (gew.%)					
	No. 1	2	3	4	5	6
Chloorhexidinedisorbaat	1,00	3,00	5,00	--	--	--
Chloorhexidinedinalidixaat	--	--	--	1,00	3,00	5,00
Chloorhexidinedifosfanilaat	--	--	--	--	--	--
Propyleenglycol	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00	12,00
Petrolatum	5,84	5,84	5,84	22,50	22,50	22,50
Stearylalcohol	2,00	2,00	2,00	15,00	15,00	15,00
Amfoteric-9	0,66	0,66	0,66	0,66	0,66	0,66
Carbomer-940	0,20	0,20	0,20	0,50	0,50	0,50
Natriumlaurylsulfaat	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Sorbinezuur	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10	0,10
Droog natriumfosfaat	0,10	0,10	0,10	0,25	0,25	0,25
Gezuiverd water tot	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00

De preparaten 7, 8 en 9 van tabel F worden volgens de volgende algemene procedure bereid:

Het Peg-8 en het melkzuur werden aan een roestvrijstalen houder toegevoegd en langzaam tot homogeen gemengd.

- 5 De petrolatum, minerale olie, lanoline olie, cetylalcohol, het gehydrogeneerde polyisobuteen, Peg-40 stearaat, benzylalcohol en natriumlaurylsulfaat werden aan het hoofdmengvat toegevoegd, dat bij voorkeur van roestvrij staal is vervaardigd en een stoommantel bevat. Het mengsel werd zachtjes geroerd en verwarmd. Het mengen en verwarmen
10 werd voortgezet tot alle vaste materialen waren gesmolten. De temperatuur werd vervolgens op 65-70°C gebracht. Het mengen werd nog 10 min. voortgezet waarna verwarmen en roeren werden afgebroken. Het mengsel werd hierna afgekoeld, bij voorkeur door koud water door de mantel te leiden, en langzaam geroerd. Het mengsel koelde daarbij af tot ca.
15 40-45°C, gedurende welke tijd continu werd gemengd.

- De oplossing van melkzuur en Peg-8 werd vervolgens aan de bestanddelen van het hoofdmengvat toegevoegd, welke bestanddelen de oliefase vormden. Dit toevoegen vond langzaam plaats onder langzaam maar constant mengen. Het mengen en koelen werd voortgezet tot de temperatuur
20 25-30°C bedroeg, waarbij de afgewerkte basis werd verkregen.

- Een kleine hoeveelheid afgewerkte basis, ca. 5% bij preparaat 7, ca. 10% bij preparaat 8 en ca. 15% bij preparaat 9 werd aan een passende menger toegevoegd, en daarna daaraan het chloorhexidinedifosfanilaat toegevoegd. De combinatie van dit difosfanilaat en de afgewerkte basis
25 werden langzaam gemengd tot een vrijwel homogene dispersie was verkregen. Deze dispersie werd door een rollenwals geleid tot de deeltjesgrootte niet meer grittig aanvoelde; aldus werd een goed gemalen concentraat verkregen. Dit gemalen concentraat werd toegevoegd aan de rest van de afgewerkte basis en langzaam daarmee gemengd, bijvoorbeeld ca. 1 uur
30 tot een homogene dispersie was verkregen.

T A B E L F.

Bestanddelen.	Percent (gew.%)			
	No.	7	8	9
Chloorhexidine Difosfanilaat		1,000	3.000	5.000
Minerale Olie		10.000	10.000	10.000
Peg-8		8.000	8.000	8.000
Lanoline Olie		4.000	4.000	4.000
Cetylalcohol		3.000	3.000	3.000
Gehydrogeneerd Polyisobuteen		3.000	3.000	3.000
Peg-40 Stearaat		2.000	2.000	2.000
Benzylalcohol		0.500	0.500	0.500
Natriumlaurylsulfaat		0.100	0.100	0.1000
Melkzuur (88 %)		0.002	0.002	0.002
Petrolatum tot		100.000	100.000	100.000 *

De preparaten 10, 11 en 12 van tabel G werden algemeen aldus bereid:

Het glyceryloleaat/propyleenglycol, Peg-7-gehydrogeneerde wonder-
olie, sorbitanoleaat, oleoyl gehydrogeneerd dierlijk eiwit, Arlacel 481,
5 lichte minerale olie, gehydrogeneerd polyisobuteen, lanoline olie/
minerale olie, Capryl/caprinetriglyceriden, propylparaben en bijenwas
werden toegevoegd aan een roestvrij-stalen houder met mantel. Dit meng-
sel werd vervolgens zachtjes verwarmd en gemengd, waarbij de temperatuur
op 75-85°C werd gebracht en een oliefase werd gevormd.

10 Water, melkzuur, propyleenglycol en gedroogd natriumfosfaat
werden toegevoegd aan een hoofdmengvat, dat van roestvrij-staal was
vervaardigd en van een mantel was voorzien. Dit samenvoegen vindt plaats
terwijl werd verwarmd en matig werd geroerd. Dit roeren werd voortgezet
tot een heldere oplossing was gevormd, vervolgens werden sorbitol,
15 methylparaben en titaniumdioxide toegevoegd. Mengen en verwarmen werden
voortgezet tot een homogeen mengsel was verkregen. De temperatuur werd
op 75-85°C gebracht, waarbij een waterfase werd verkregen.

Wanneer de oliefase bij een passende temperatuur langzaam aan de
waterfase wordt toegevoegd, terwijl constant middelmatig wordt geroerd,
20 wordt een goede emulsie verkregen. Hieraan wordt het magnesiumstearaat
toegevoegd en nog 20 min. bij 75-85°C geroerd. Daarna wordt niet meer
verwarmd, langzaam geroerd en daarna ook dit beëindigd tot de temperatuur
25-30°C heeft bereikt, en de afgewerkte basis, ca. 5% bij preparaat 10,
ca. 10% bij preparaat 11 en ca. 15% bij preparaat 12 werd toegevoegd
25 aan een passende houder, het chloorhexidinezout daaraan toegevoegd en
gemengd onder toepassing van een spatel of een ander mengapparaat tot
een vrij goed uniforme dispersie was verkregen. Deze dispersie werd ver-
volgens gewalst en gemalen tot het materiaal niet meer grittig aanvoelde.
Aldus werd een gemalen concentraat verkregen.

30 Dit gemalen concentraat werd toegevoegd aan de rest van de basis
en daarmee goed maar langzaam gemengd en wel gedurende 1 uur tot een
homogene dispersie was verkregen. Het Arlacel 481 van preparaat 10 is
een mengsel van sorbitanoleaat, gehydrogeneerde wonderolie, bijenwas en
stearinezuur.

8002483

Bestanddelen.	T A B E L G.		
	No.	Percent (gew.%)	
	10	11	12
Chloorhexidine Disorbaat	1.00	--	--
Chloorhexidine Dinalidixaat	--	3.00	--
Chloorhexidine Difosfanilaat	--	--	5.00
Propyleen Glycol	12.00	12.00	12.00
Licht Minerale Olie	10.84	10.84	10.84
Gehydrogeneerd Polyisobuteen	10.00	10.00	10.00
Capryl/Caprine Triglyceriden	10.00	10.00	10.00
Bijenwas	10.00	10.00	10.00
Peg-7-gehydrogeneerde Wonderolie	8.00	8.00	8.00
Lanoline/Alcohol/Minerale Olie	6.00	6.00	6.00
Arlacel 481	4.00	4.00	4.00
Sorbitol	3.00	3.00	3.00
Glyceryloleaat/Propyleenglycol	2.00	2.00	2.00
Sorbitanolleaat	2.00	2.00	2.00
Oleoyl gehydrogeneerd dierlijk Proteïne	2.00	2.00	2.00
Magnesium Stearaat	2.00	2.00	2.00
Titaan Dioxide	1.00	1.00	1.00
Methylparaben	0.25	0.25	0.25
Propylparaben	0.20	0.20	0.20
Droog Natriumfosfaat	0.11	0.11	0.11
Melkzuur (88 %)	0.10	0.10	0.10
Zuiver Water tot	100.00	100.00	100.00

Mengsels van chloorhexidine of farmaceutisch geschikte zouten van chloorhexidine met nalidixinezuur of een farmaceutisch geschikt zout van nalidixinezuur vertonen eveneens een goed synergisme bij toepassingen ter vermindering van de groei van micro-organismen, zoals

5 Klebsiella pneumoniae, Enerobacter cloacae en Pseudomonas aeruginosa. De berekende synergistische indices tonen aan, dat deze mengsels 35-65 gew.% chloorhexidine of een zout daarvan en 65-35 gew.% nalidixinezuur of een zout daarvan bevatten. Bij voorkeur bevatten dit soort mengsels gelijke hoeveelheden van beide verbindingen. Dit soort mengsels

10 hebben een synergistisch effect tegen microorganismen als Staph. aureus, Str. pyogenes, Str. faecalis en Pseudomonas aeruginosa. Deze mengsels bevatten liefst 35-65 gew.% chloorhexidine of een zout daarvan en 65-35 gew.% fosfanilinezuur of een zout daarvan. Bij voorkeur moeten deze mengsels liefst gelijke gewichtshoeveelheden van beide verbindingen

15 bevatten.

C O N C L U S I E S

1. Verbinding met de formule 1 van het formuleblad, waarin X sorbinezuur, nalidixinezuur of fosfanilinezuur voorstel.
2. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat X sorbinezuur is.
- 5 3. Verbinding volgens conclusie 2, met het kenmerk, dat X het monohydraat van sorbinezuur is.
4. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat X nalidixinezuur is.
5. Verbinding volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat X
10 fosfanilinezuur is.
6. Verbinding volgens conclusie 5, met het kenmerk, dat X een dihydraat van fosfanilinezuur is.
7. Antibacterieel preparaat met daarin een effectieve hoeveelheid van een verbinding met de formule 1, waarin X de in conclusie 1 weer-
15 gegeven betekenis bezit, alsmede een dermatologisch geschikte drager daarvoor.
8. Preparaat volgens conclusie 7, met het kenmerk, dat de verbinding in de drager aanwezig is in een hoeveelheid van 0,1-10 gew.%.
9. Preparaat volgens conclusie 7, met het kenmerk, dat de actieve
20 verbinding daarin aanwezig is in een hoeveelheid van 0,25-5 gew.%.
10. Preparaat volgens conclusie 7, met het kenmerk, dat de actieve verbinding daarin aanwezig is in een hoeveelheid van 0,75-2,5 gew.%.
11. Preparaat volgens conclusie 7, met het kenmerk, dat de actieve verbinding daarin in situ wordt gevormd en wel door een reactie van
25 chloorhexidine met sorbinezuur, nalidixinezuur of fosfanilinezuur.
12. Mengsels van chloorhexidine of zouten daarvan met nalidixinezuur of fosfanilinezuur dan wel zouten daarvan, welke mengsels synergistisch actief zijn tegen een groot aantal schadelijke micro-organismen.
13. Werkwijze voor het bereiden van een verbinding volgens conclusie
30 1, met het kenmerk, dat men sorbinezuur, nalidixinezuur of fosfanilinezuur oplost in een passend oplosmiddel, bij voorkeur warme ethanol of warm water en deze oplossing laat reageren met de vrije base van chloorhexidine, opgelost in een passend oplosmiddel bij voorkeur warme ethanol of ethanol, het gevormde neerslag bindt, wast en desgewenst herkristalliseert.
35

14. Werkwijze voor het bereiden van een antibacterieel preparaat, met het kenmerk, dat men een effectieve hoeveelheid van een verbinding met de formule 1 van het formuleblad in een dermatologisch geschikte drager verwerkt.

W I J Z I N G E N B L A D.

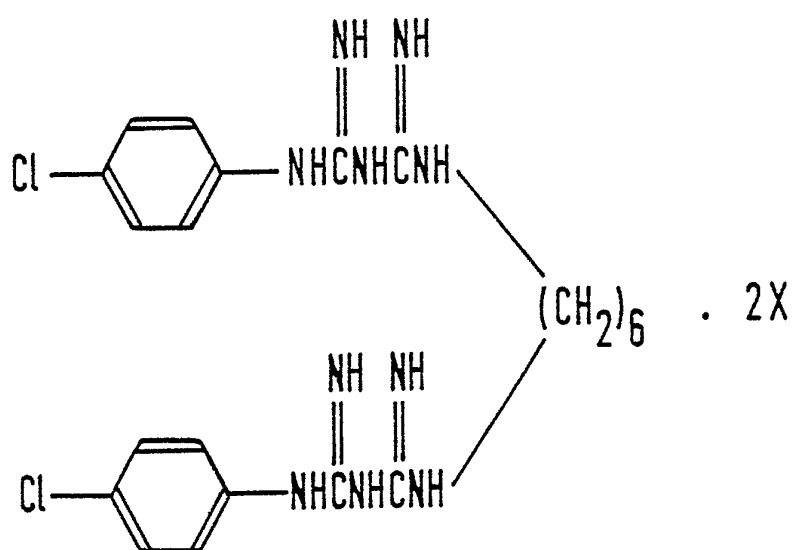
De volgende conclusies worden toegevoegd:

15. Antibacterieel preparaat, omvattende 35-65 gew.% chloorhexidine of een farmaceutisch aanvaardbaar chloorhexidinezout en 65-35 gew.% nalidixinezuur of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, waarbij het chloorhexidine of farmaceutisch aanvaardbare zout daarvan en het nalidixine of farmaceutisch aanvaardbare zout daarvan bij voorkeur in het mengsel aanwezig zijn in een gewichtsverhouding van ongeveer 1 : 1.
16. Antibacterieel preparaat, omvattende 35-65 gew.% chloorhexidine of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, en 65-35 gew.% fosfanilinezuur of een farmaceutisch aanvaardbaar zout daarvan, waarbij het chloorhexidine of farmaceutisch aanvaardbare zout daarvan en fosfanilinezuur of farmaceutisch aanvaardbare zout daarvan, bij voorkeur in het mengsel aanwezig zijn in een gewichtsverhouding van ongeveer 1 : 1.
17. Preparaat volgens conclusie 15 of 16, met het kenmerk, dat chloorhexidinedigluconaat is gebruikt.
18. Werkwijze voor het remmen van de groei van een micro-organisme dat daarvoor gevoelig is, met het kenmerk, dat het micro-organisme in contact wordt gebracht met een voldoende hoeveelheid om zijn groei te remmen, van de verbinding volgens een of meer van de conclusies 1-6.
19. Werkwijze voor het remmen van de groei van een micro-organisme dat daarvoor gevoelig is, met het kenmerk, dat het micro-organisme in contact wordt gebracht met een voldoende hoeveelheid om zijn groei te remmen van het preparaat volgens een of meer van de conclusies 7-12 en 15-17.

Op bladzijde 20, regel 9 wordt: "dit soort mengsels" gewijzigd in:

"mengsels van chloorhexidine of farmaceutisch aanvaardbare zouten van chloorhexidine (bijvoorbeeld chloorhexidinedigluconaat) met fosfanilinezuur of farmaceutisch aanvaardbare zouten van fosfanilinezuur".

1



8002483