

(12)

Patentschrift

(21) Anmeldenummer: A 1670/2009
(22) Anmeldetag: 22.10.2009
(45) Veröffentlicht am: 15.09.2011

(51) Int. Cl. : **A61K 31/185** (2006.01)
A61K 31/573 (2006.01)

(56) Entgegenhaltungen:
WO 2006/074495A1 US 5221669A
EP 1894559A1
US 2006/045850A1

(73) Patentinhaber:
PREGENZER BRUNO
A-6414 MIEMING (AT)
KONZETT ALFRED
A-6082 PATSCH (AT)

(72) Erfinder:
PREGENZER BRUNO
MIEMING (AT)
KONZETT ALFRED
PATSCHE (AT)
GEIGER SEBASTIAN
FLIESS (AT)

(54) **ANTIMIKROBIELLES, VIRUZIDES UND FUNGIZIDES GEMISCH**

(57) Antimikrobielles, viruzides und fungizides Gemisch aufweisend mindestens einen Wirkstoff und mindestens zwei Hilfsstoffe, wobei ein Wirkstoff N-Chlortaurin ist, und dass ein erster Hilfsstoff eine schwer lösliche, gegebenenfalls schwer wasserlösliche Substanz ist, und dass ein zweiter Hilfsstoff ein Cyclodextrin, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe von α -, β - oder γ -Cyclodextrinen ist.

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft ein antimikrobielles, viruzides und fungizides Gemisch aufweisend mindestens einen Wirkstoff und mindestens zwei Hilfsstoffe. Ferner betrifft die Erfindung die Verwendung von N-Chlortaurin als Wirkstoff in einem solchen Gemisch und die Verwendung von Cyclodextrinen als Hilfsstoff in einem solchen Gemisch.

[0002] Antimikrobielle, viruzide und/oder fungizide Gemische verschiedenster Art sind aus dem Stand der Technik bekannt. Sie erfüllen verschiedenste Aufgaben, im Haushalts- und Kosmetikbereich, aber vor allem im medizinischen Bereich als Flächendesinfektionsmittel, Wunddesinfektionsmittel oder als Arznei. Darunter fallen beispielsweise Nasensprays, worunter man Wirkstofflösungen und -emulsionen versteht, die in die Nase eines Patienten gesprayed werden und dort ihre Wirkung entfalten. Selbiges gilt für Ohrensprays und Ohrentropfen. Des Weiteren kennt man Rachensprays, die oft als Ergänzung zu Nasensprays und/oder Lutschpastillen zur örtlichen Behandlung der Rachenschleimhaut eingesetzt werden. Auch Inhalatoren für die Behandlung von Erkrankungen der unteren Atemwege und Scheidensprays beziehungsweise Flüssigkeiten zur oberflächlichen Anwendung an der Scheidenschleimhaut sind bekannt.

[0003] Des Weiteren ist aus dem Stand der Technik die antimikrobielle, viruzide und fungizide Wirkung von N-Chlorverbindungen bekannt. Beispielsweise wird Benzalkoniumchlorid (BAC) häufig lokal anwendbaren Kortisonpräparaten, beispielsweise Nasensprays zugesetzt, um Keime abzutöten, die sich sonst im durch das Kortison immungeschwächten Gewebe ausbreiten könnten. Die antimikrobielle Wirkung von N-Chlortaurin (NCT) wurde in Neher et al., "Acute Otitis Externa: Efficacy and Tolerability of N-Chlorotaurine, a Novel endogenous Antiseptic Agent", Laryngoscope; 2004; 114: 850-854 untersucht. In der DE 40 41 703 A1 wird die Anwendung von Alkalisalzen des NCT als bakterizides Mittel und als Desinfektionsmittel überlegt.

[0004] Ein synergischer Effekt bei der mikrobiellen Wirkung durch die kombinierte Anwendung von Dexamethason und N-Chlortaurin wurde in Neher et al., „Antimicrobial Activity of Dexamethasone and its Combination with N-Chlorotaurine", Archotolaryngol Surg.; 2008; 134 (6): 615-620 in vitro gefunden. Die untersuchten Mikroorganismen waren im humanen Ohr, Nase und Rachen beheimatete Mikroorganismen. Dabei wurde festgestellt, dass konzentrationsabhängig in sehr kurzer Zeit nahezu die gesamte Population abgetötet wird. Dieser synergische Effekt lässt sich auf die Kombination von Glukokortikoiden und NCT verallgemeinern. Beispielsweise wurde in E. Kröss, Diplomarbeit, Universität Innsbruck 2007 der Effekt auch für Fluticason in vitro untersucht. Gleichzeitig werden dort auch verschiedene therapeutische Anwendungen angesprochen.

[0005] Die WO 2006/074495 A1 offenbart ein Stoffgemisch von NCT und Corticoiden zur topischen Behandlung von Entzündungen, insbesondere Entzündungen der Gehörgänge. Die Kombination der Wirkstoffe weist dabei auch in vivo einen synergischen Effekt auf.

[0006] Die Publikationen

[0007] Gottardi et al, J Pharm Pharmacol 2001; 53: 689-97;

[0008] Nagl et al, Hyg Med 1996, 21: 597 - 605;

[0009] Nagl et al. J Pharm Pharmacol 1998; 50: 1317-20;

[0010] Nagl et al. Zent bl Bakteriöl 1998; 288: 217-23; und

[0011] Nagl et al, J Antimicrob Chemother 2001; 47: 871-4;

[0012] stellen weiteren relevanten Stand der Technik dar und betreffen vor allem das später diskutierte Phänomen der Transchlorierung beim Einsatz von NCT als antimikrobiellen Wirkstoff in Gegenwart von anderen organischen Verbindungen.

[0013] Ausgehend vom angeführten Stand der Technik haben es sich die Erfinder zum Ziel gemacht, aus dem Stand der Technik bekannte antimikrobielle Gemische zu verbessern.

[0014] Dies wird erfindungsgemäß mit einem antimikrobiellen, viruziden und fungiziden Gemisch aufweisend mindestens einen Wirkstoff und mindestens zwei Hilfsstoffe nach Anspruch 1 erreicht. Vorteilhafte Ausgestaltungen der Erfindung ergeben sich aus den Unteransprüchen.

[0015] Demnach enthält ein erfindungsgemäßes Gemisch zumindest N-Chlortaurin als Wirkstoff, zumindest eine schwer lösliche, gegebenenfalls schwer wasserlösliche Substanzen als ersten Hilfsstoff, und zumindest ein Cyclodextrin, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe von α -, β - oder γ -Cyclodextrinen als zweiten Hilfsstoff. Ein erfindungsgemäßes Gemisch kann auch mehrere Hilfsstoffe nach Definition des ersten Hilfsstoffes und/oder des zweiten Hilfsstoffes aufweisen.

[0016] N-Chlortaurin (NCT) ist eine wasserlösliche N-Chloraminosulfonsäure mit der Formel $\text{ClHN-CH}_2\text{-CH}_2\text{-SO}_3\text{H}$. Im Verlauf dieser Anmeldung wird der Begriff N-Chlortaurin bzw. die Kurzform NCT synonym für die protonierte Form von NCT, das Säureanion und physiologisch verträgliche Salze von NCT verwendet. Solche Salze sollen physiologisch unbedenklich und wasserlöslich sein. Besonders geeignet sind in diesem Zusammenhang das Na- und das Ca-Salz. Andere, geeignete Beispiele für Salze, insbesondere Alkalisalze von NCT werden in der DE 40 41 703 A1 beschrieben.

[0017] NCT wirkt bekanntermaßen abtötend auf verschiedenste Mikroorganismen. Resistenzerscheinungen können ausgeschlossen werden, da es sich bei NCT um eine oxidierende Substanz mit unspezifischem Wirkungsmechanismus handelt, nämlich einer Chlorierung der Oberfläche von Krankheitserregern und ein anschließendes Eindringen in die Erreger, wodurch das Absterben derselben bewirkt wird. Aufgrund des unspezifischen oxidierenden Wirkungsmechanismus wirkt NCT gegen Vegetativformen von Bakterien verschiedenster Art, gegen Viren, Pilze und Protozoen. Eine Studie zeigte auch eine Wirkung gegen Wurmlarven. Bisher sind keine Lücken im Wirkungsspektrum bekannt.

[0018] Als schwer lösliche Hilfsstoffe werden solche Hilfsstoffe verstanden, die in Medien, in welchen NCT gut löslich ist, eine wesentlich geringere Löslichkeit aufweisen. Solche Medien umfassen u.a. Wasser oder Lösungen der Wirkstoffe und Hilfsstoffe und/oder Elektrolyte, Emulgatoren, etc. in Wasser, sowie Lösungen, die zum Teil aus Wasser bestehen, beispielsweise ethanolische oder andere alkoholischwässrigen Lösungen mit einem variablen Alkoholanteil von beispielsweise zwischen 5% und 50 %.

[0019] Cyclodextrine sind bekanntermaßen Ringe aus α -1,4-glykosidisch verknüpften Glukosemolekülen, wobei das α -Cyclodextrin 6, das β -Cyclodextrin 7 und das γ -Cyclodextrin 8 Glukoseeinheiten in dessen Ring aufweist. Sie sind in Wasser und Ethanol/Wassergemischen durch ihre hydrophile Außenhülle gut löslich und können in Lösung ein hydrophobes Molekül in ihrem hydrophoben Ringinneren aufnehmen. Dadurch können solche hydrophoben Moleküle löslich bzw. besser löslich gemacht werden. Auch mehrere Cyclodextrine können sich an einem Gastmolekül anlagern. Je nach Ringgröße sind verschiedene Cyclodextrine für verschiedene Gastmoleküle besonders geeignet.

[0020] In einer bevorzugten Ausführungsform ist vorgesehen, dass Cyclodextrin die Löslichkeit und/oder die Bioverfügbarkeit des ersten Hilfsstoffes erhöht. Löslichkeit bezieht sich auf die Löslichkeit des ersten Hilfsstoffes in einem der oben angesprochenen Medien, was besonders bei dem Vertrieb des Gemisches als Lösung von Vorteil ist. Die Konzentration des ersten Hilfsstoffes ist dadurch nicht mehr durch dessen Löslichkeit beschränkt und es kann ein optimales Konzentrationsverhältnis zwischen Wirkstoff und erstem Hilfsstoff gewählt werden. Des Weiteren kann ein passendes Lösungsmittel gewählt werden, ohne auf die Löslichkeit des ersten Hilfsstoffes in diesem Lösungsmittel Rücksicht nehmen zu müssen.

[0021] Des Weiteren soll unter Löslichkeit aber auch insbesondere die Löslichkeit in meist wasserbasierten Körperflüssigkeiten und Schleimen wie diversen Schleimhäuten verstanden werden. Damit steigt im Falle einer medizinischen Anwendung auch die Bioverfügbarkeit des ersten Hilfsstoffes, da dieser besser in die Körpersekrete aufgenommen wird und/oder sich im Gewebe verteilen kann. Ein therapeutisch optimales Konzentrationsverhältnis zwischen Wirk-

stoff und erstem Hilfsstoff kann gewählt werden, diese beiden Stoffe können sich gleichermaßen im Körper verteilen und potentielle synergische Effekte können sich in vivo optimal entfalten.

[0022] In einer bevorzugten Ausführungsform ist der erste Hilfsstoff ein Glukocortikoid. In einer medizinischen Anwendung werden vorzugsweise ein topisch wirksames Glukocortikoid ausgewählt aus der Gruppe Budesonid, Beclometason, Fluticason, Mometason, Ciclesonid, Flunisolid, Dexamethason oder Triamcinolon, und weiter vorzugsweise Dexamethason und/oder Fluticason verwendet. Unter diesen Glukocortikoiden sind auch deren physiologisch verträgliche Salze zu verstehen. Neben einer der angeführten Verbindungen kann ein weiterer, erster Hilfsstoff vorhanden sein, oder der erste Hilfsstoff umfasst ausschließlich das Glukocortikoid.

[0023] Aus dem Stand der Technik ist der Booster-Effekt durch die Kombination aus NCT und Glukocortikoiden hinsichtlich der antimikrobiellen Aktivität bekannt. Dieser Booster-Effekt könnte sich in einem flüssigen Gemisch beziehungsweise nach einer Applikation eines flüssigen, konzentrierten oder festen Gemisches an Körperflüssigkeiten und/oder Sekreten besonders gut entfalten, sofern Glukocortikoide und NCT in einem solchen Medium gleich gut löslich sind, aufgenommen werden und sich verteilen können. Dies wird durch die Anwendung der Cyclodextrine erreicht. In anderen Worten unterstützen beziehungsweise ermöglichen die Cyclodextrine zusätzlich den aus dem Stand der Technik bekannten Booster-Effekt in medizinischen Anwendungen.

[0024] Für die Löslichkeitsvermittlung der den Glukocortikoiden strukturell ähnlichen Anabolika wie beispielsweise Testosteron werden im Stand der Technik β -Cyclodextrine verwendet. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform wird β -Cyclodextrin als zweiter Hilfsstoff verwendet. Die Erfinder konnten zeigen, dass dabei der größte Zusatzeffekt erzielt werden kann.

[0025] In einer anderen Ausführungsform ist der erste Hilfsstoff ein wasserunlösliches Vitamin. Zu diesen zählen insbesondere die Vitamine A, D, E und K. Deren positiven Effekte bei der topischen Anwendung an der Haut, beispielsweise Vitamin E in After-Sun Cremes, und in den Augen, insbesondere Vitamin A, sind bekannt. Um diese Effekte in der kombinierten Anwendung mit NCT optimal zur Geltung bringen zu können ist die Löslichkeitsvermittlung sowie die Förderung der Bioverfügbarkeit durch den zweiten Hilfsstoff wichtig. In einer weiteren Ausführungsform ist der erste Hilfsstoff ein Öle oder ein Duftstoff. Verschiedene Öle, wie beispielsweise Sesamöl, sind als Hautpflegemittel bekannt. Duftstoffe und Pflegeöle verleihen dem Produkt zusätzliche pflegende und sensorische Einträge. So können beispielsweise der Anwendekomfort und die Vermarktungsmöglichkeiten des Gemischs in großem Maße beeinflusst werden, da der potentiell durch den Zerfall des NCT entstehende Chlorgeruch überdeckt werden kann.

[0026] In einer weiteren, bevorzugten Ausführungsform handelt es sich bei den verwendeten Cyclodextrinen um modifizierte Cyclodextrine. Durch eine solche Derivatisierung kann eine bessere Wasserlöslichkeit und/oder eine bessere biologische Verträglichkeit erreicht werden. Auch die Komplexierungseigenschaften werden durch Derivatisierung beeinflusst.

[0027] Unter Derivatisierung kann die Veresterung oder Veretherung der Hydroxylgruppen verstanden werden. In einer Ausführungsform handelt es sich bei den modifizierten Cyclodextrinen demnach um O-Alkyl-, O-Acyl oder O-Arylderivate oder Kombinationen daraus.

[0028] Insbesondere werden O-Methyl-, O-Ethyl-, O-Propyl- oder O-Acetylderivate bevorzugt. So weisen Methyl-Cyclodextrin (Me-CD) oder Hydroxypropyl-CD bekanntermaßen eine gute Löslichkeit in Wasser und organischen Reagentien auf, sowie vor allem eine gute Lösungsvermittlung hydrophober Reagentien in wässrigen Medien. Dagegen ist Acetyl-CD bekanntermaßen besonders gut biologisch abbaubar.

[0029] In einer Ausführungsform handelt es sich bei dem erfindungsgemäßen Gemisch um eine wässrige Lösung. Demgemäß liegen alle Bestandteile des Gemisches und optional weitere Bestandteile in wässriger Lösung vor. Unter „wässriger Lösung“ sollen auch die oben beschriebenen Medien verstanden werden.

[0030] In einer diesbezüglich bevorzugten Ausführungsform wechselwirkt zumindest ein erster

Hilfsstoff mit zumindest einem Cyclodextrin und der entstehende Komplex weist eine gute Löslichkeit in dem betreffenden Medium auf. Dadurch wird auch bei einer Anwendung als Flächen-desinfektionsmittel, medizinisch oder bei anderen Anwendungen, eine bessere Verteilung bewirkt.

[0031] In einer anderen Ausführungsform liegt das Gemisch in einer pastösen Form, beispielsweise als Konzentrat vor. Dies kann Vorteile bei der Lagerung und/oder beim Transport haben.

[0032] Weiters kann das Gemisch in einer festen Form vorliegen, gegebenenfalls mit weiteren Beimengungen. Dabei kommen beispielsweise Pulver oder Brausetabletten in Frage. Des Weiteren werden Aerosole wie sie typischerweise in Inhalatoren verwendet werden.

[0033] Ein besonderer Vorteil bei festen Gemischen ergibt sich über die Haltbarkeit. So ist NCT insbesondere durch die N-Chlorfunktionalität in Lösung nicht unbegrenzt beständig und zerfällt im Laufe der Zeit zu Taurin und Chlor. Die Stabilität ist im festen Zustand wesentlich größer. Auch im festen Zustand treten die oben genannten Vorteile des Zusatzes von Cyclodextrinen hervor. So tritt die Löslichkeitsvermittlung ein, sobald die Brausetablette und/oder das Pulver mit einem wässrigen Medium in Kontakt treten.

[0034] In einer diesbezüglich bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist vorgesehen, dass die Bioverfügbarkeit des ersten Hilfsstoffes und/oder die Möglichkeit der insitu-Wechselwirkung mit dem N-Chlortaurin durch das Cyclodextrin erhöht wird. Bei Aerosolen in der medizinischen Anwendung, welche ungelöst direkt auf die Schleimhaut aufgetragen werden, stellen sich die vorteilhaften Effekte bezüglich Löslichkeit, Bioverfügbarkeit und gegebenenfalls Unterstützung eines Booster-Effekts zwischen Wirkstoff und erstem Hilfsstoff ein, sobald die Teilchen auf die Schleimhaut treffen.

[0035] In einer weiteren Ausführungsform handelt es sich bei dem antimikrobiellen, viruziden und fungiziden Gemisch aus einer oder mehrerer der vorangehenden Ausführungsformen um ein Arzneimittel oder ein Medizinprodukt zur oberflächlichen Anwendung an Schleimhäuten oder der Haut, insbesondere ein Arzneimittel oder ein Medizinprodukt in Sprayform.

[0036] NCT wird in geringen Mengen vom menschlichen Körper gebildet und trotz des breiten Wirkungsspektrums vom menschlichen Gewebe sehr gut vertragen. Die Wirkung von NCT ist auch lokal beschränkt und systemische Effekte können ausgeschlossen werden. Daher ist NCT besonders in medizinischen Anwendungen als Arzneimittel geeignet. Hier ist auch eine kombinierte Anwendung mit Glukokortikoiden besonders sinnvoll.

[0037] Wird typischerweise die Wirkung von Desinfektionsmitteln durch das Vorhandensein von organischen Verbindungen geschwächt, so tritt im Falle des NCT in der Gegenwart von anderen organischen Verbindungen, beispielsweise aminhaltigen Verbindungen wie Aminosäuren eine Verstärkung ein. Dieses Phänomen wurde beispielsweise in Gottardi et al., J Pharm Pharmacol 2001; 53: 689-97 und Nagl et al., Hyg Med 1996, 21: 597 - 605 beschrieben, aber auch in Nagl et al, J Pharm Pharmacol 1998; 50: 1317-20; Nagl et al, Zent bl Bakteriol 1998; 288: 217-23 oder Nagl et al. J Antimicrob Chemother 2001; 47: 871-4. Dies basiert auf einer Transchlorierung, d.h. die Übertragung von Chlor auf die Aminofunktion anderer Aminosäuren oder auf Ammonium auf. Die gebildeten Verbindungen können auf Grund ihrer potentiell lipophilen Eigenschaften rasch in die Erreger eindringen als das hydrophile NCT.

[0038] Zusammenfassend besitzt NCT bei der Anwendung als Antiseptikum in Schleimhäuten oder an der Haut ein besonders gutes Verhältnis zwischen Verträglichkeit, Fehlen von Nebenwirkungen und Wirksamkeit aufweist. Unter den Begriff Medizinprodukt können in diesem Zusammenhang auch Produkte wie beispielsweise eine Mundspülung oder ein Flächendesinfektionsmittel für die Haut fallen.

[0039] In einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung handelt es sich bei dem antimikrobiellen Gemisch um einen Rachenspray oder eine Rachenspülung, einen Nasenspray oder Nasentropfen, einen Ohrenspray oder Ohrentropfen, einen Inhalator, einen Scheidenspray, eine vaginal anwendbare Lösung bzw. Suspension, einen Penisspray, eine am Penis anwendbare Lösung bzw. Suspension, eine in die Urethra einbringbare Lösung bzw. Suspensi-

on oder um eine Salbe, gegebenenfalls für eine oder mehrere der genannten Spezialanwendungen handelt.

[0040] NCT ist in der Nase besonders effizient, insbesondere zur Behandlung von Erkältungskrankheiten. Der Wirkstoff wird von der Nasenschleimhaut gut aufgenommen und bei den behandelten Patienten wird eine gute Verträglichkeit gegenüber NCT bei der nasalen Anwendung beobachtet. Es ist hervorzuheben, dass in der Nasenschleimhaut des Menschen natürlicherweise Ammonium in einer Konzentration von etwa 1 mM vorhanden ist. Das durch die Transchlorierung gebildete Monochloramin NH_2Cl dringt auf Grund seiner lipophilen Eigenschaften rascher in die Erreger ein als das hydrophile NCT. Eine vergleichbare Studie der rascheren Abtötung von Kleinstlebewesen durch die Bildung von Monochloramin kann in Nagl et al, J Pharm Pharmacol 1998; 50: 1317-20; Nagl et al, Zent bl Bakteriöl 1998; 288: 217-23 oder Nagl et al. J Antimicrob Chemother 2001; 47: 871-4 gefunden werden.

[0041] Dies ist vermutlich ein Grund für die besonders vorteilhafte Wirkung von N-Chlortaurin als aktive Substanz in Arzneien für die Nasenschleimhaut, wie beispielsweise Nasensprays oder Nasentropfen. Durch die lokale Wirkung des NCT ist der antimikrobielle Effekt auf den Bereich der Nasenschleimhaut, und möglicherweise zusätzlich der Stirn- und Nebenhöhlen und den Rachen beschränkt. Das Hauptanwendungsgebiet ist in einer Ausführungsform demnach die Behandlung von Erkältungskrankheiten.

[0042] Rachensprays und -Spülungen können Ergänzung zu Nasensprays und/oder Lutschpastillen zur örtlichen Behandlung der Rachenschleimhaut, beispielsweise bei Tonsillitis und anderen bakteriellen oder viralen Entzündungen des Rachenraumes oder der oberen Atemwege eingesetzt werden. Auch deren Wirkung ist typischerweise örtlich beschränkt. Für die Aufnahme und die Verträglichkeit von NCT in der Rachenschleimhaut gilt selbiges wie für die Nasenschleimhaut.

[0043] Eine Anwendung als Mundspülung kann insbesondere bei Patienten nach einer Zahnbehandlung von Nutzen sein. Durch Entzündung kann in einem solchen Fall die Wundheilung stark beeinträchtigt sein, und einer solchen Entzündung kann insbesondere im Fall von multiresistenten Keimen nur schwer abgeholfen werden. Dadurch muss in vielen Fällen auf Antiseptika zurückgegriffen werden, wobei sich NCT auf Grund seiner starken und unspezifischen Wirkung und guten Verträglichkeit besonders eignet. Der beschriebene Fall trifft in der Praxis besonders für Patienten zu, deren körpereigene Immunabwehr durch Erkrankungen wie AIDS oder eine immunsuppressive Behandlung mit Chemotherapeutika, Azathioprin oder Glukokortikoiden geschwächt ist.

[0044] Inhalatoren stellen, im Falle eines flüssigen Wirkstoffgemisches über einen Pumpzerstäuber, ein Aerosol von feinsten Teilchen oder Tröpfchen bereit, welches typischerweise direkt im Zuge der Bereitstellung vom Patienten eingeatmet wird. Eine solche, erfindungsgemäße Arzneiform bietet in einer Ausführungsform Therapiemöglichkeiten erregerbedingter, beispielsweise bakterien- oder virenbedingter Erkrankungen, auch im HNO-Bereich.

[0045] Ein Scheidenspray oder eine vaginal anwendbare Lösung oder Suspension bietet Therapiemöglichkeiten erregerbedingter, beispielsweise bakterien- oder virenbedingter Erkrankungen der Scheide. Darunter fallen beispielsweise bakterielle Vaginose oder verschiedene Geschlechtskrankheiten. Gleichsam kann ein erfindungsgemäßes Gemisch bei der Anwendung am Penis unspezifisch und effizient pilzbedingten, viralen und/oder bakteriellen Geschlechtskrankheiten u.ä. entgegenwirken. In der Urethra kann Urethritis im weitesten Sinne behandelt werden.

[0046] In einer weiteren Ausführungsform umfasst ein erfindungsgemäßes Gemisch auch eine Salbe, insbesondere eine wasserbasierte Salbe. Eine solche Salbe kann einen Spray oder eine Lösung für die eben genannten Spezialanwendungen ergänzen oder ersetzen und kann in bestimmten Situationen eine angenehmere Anwendung und/oder wirkungsvollere Entfaltung des Wirkstoffs und/oder eines oder mehrerer Hilfsstoffe ermöglichen.

[0047] In einer Ausführungsform weist ein Arzneimittel oder Medizinprodukt basierend auf

einem erfindungsgemäßen Gemisch das NCT in einer Konzentration von mehr als etwa 0,5 mg/ml, vorzugsweise mehr als etwa 1 mg/ml und besonders bevorzugt mehr als etwa 5 mg/ml auf. Des Weiteren ist eine bevorzugte Konzentration an NCT weniger als etwa 100 mg/ml, weiter bevorzugt weniger als etwa 25 mg/ml und besonders bevorzugt weniger als etwa 15 mg/ml. Die genannten Konzentrationen für das NCT haben sich in den Versuchen der Erfinder als besonders effizient herausgestellt.

[0048] Sollte ein solches Arzneimittel oder Medizinprodukt so ausgeführt sein, dass es ein Glukocortikoid enthält, so enthält er das Glukocortikoid oder eine Mischung der Glukocortikoide vorzugsweise in einer Konzentration von mehr als etwa 0,03 mg/ml, vorzugsweise von mehr als etwa 0,1 mg/ml und besonders bevorzugt von mehr als etwa 0,2 mg/ml. In einer weiteren Ausführungsform ist die Konzentration an Glukocortikoiden weniger als etwa 2 mg/ml, bevorzugt weniger als etwa 1 mg/ml und besonders bevorzugt weniger als etwa 0,5 mg/ml.

[0049] In einer Ausführungsform weist ein Arzneimittel oder Medizinprodukt basierend auf einem erfindungsgemäßen Gemisch das Cyclodextrin in einem Molverhältnis von 3 zu 1 bis etwa 1 zu 1 im Verhältnis zum ersten Hilfsstoff auf.

[0050] In einer anderen Ausführungsform handelt es sich bei einem erfindungsgemäßen Gemisch um wobei es sich um ein Hygiene- oder Kosmetikprodukt. Gegebenenfalls handelt es sich dabei um ein Desinfektionsmittel, eine Mundspülung, eine Zahnpaste oder einen Kleidungsspray. Unter Kleidungsspray kann beispielsweise einen Spray für Socken oder Schuhe zur Bekämpfung und Vorbeugung von Fußpilz verstanden werden.

[0051] Des Weiteren sind im Rahmen der Erfindung Genuss- und/oder Lebensmittel enthaltend NCT als einen antimikrobiellen, fungiziden und viruziden Wirkstoff angedacht. Dabei kann die biologische Verträglichkeit des NCT ausgenutzt werden, um beispielsweise Kaugummis oder Lutschbonbons mit diesem Wirkstoff zu versetzen und verschiedenen antimikrobiell bedingten Erscheinungen wie Karies oder Mundgeruch vorzubeugen. Um das NCT mit in diesem Fall aus organoleptischen Gründen benötigten, gegebenenfalls schwer wasserlöslichen Hilfsstoffen anwenden zu können und eine gute Lagerbeständigkeit sowie eine gleichmäßige Abgabe der verschiedenen Wirkstoffe zu ermöglichen, ist hierfür ein Gemisch nach Anspruch 1 besonders vorteilhaft in der Anwendung.

[0052] Die erfindungsgemäße Aufgabe wird ferner durch die Verwendung von N-Chlortaurin als antimikrobioziden, viruziden und fungiziden Wirkstoff und/oder durch die von Cyclodextrinen als Hilfsstoff in einem antimikrobiellen, viruziden und fungiziden Gemisch nach einem der oben beschriebenen Ausführungsformen gelöst. Die Cyclodextrine sind dabei wie oben beschrieben ausgeführt und können bevorzugt löslichkeitsvermittelnde und/oder bioverfügbarkeitsfördernde Aufgaben für den ersten Hilfsstoffe besitzen. Vorteile solcher Verwendungen ergeben sich entsprechend den oben diskutierten Ausführungsformen.

[0053] Weitere Einzelheiten und Merkmale der vorliegenden Erfindung ergeben sich aus den nachfolgenden Beispielen.

[0054] In den Abbildungen zeigen:

[0055] Figur 1: Quantitativer in vitro Suspensionstest mit E coli: 0,1% NCT + 0,1% Prednisol/Prednisolon/Hydrocortison in 10% Ethanol bei pH 7,1 und 37°C

BEISPIEL 1

[0056] Es wurde geprüft, ob nicht nur das bisher untersuchte Corticoid Dexamethason (Neher et al., „Antimicrobial Activity of Dexamethasone and its Combination with N-Chlorotaurine“, Archotolaryngol Surg.; 2008; 134 (6): 615-620) die Wirkung des Antiseptikums N-Chlortaurin (NCT) verstärkt, sondern auch weitere Corticoide.

[0057] Escherichia coli ATCC 11229 wurde In CSL-Bouillon über Nacht gezüchtet und vor den Tests zweimal in 0,9 % NaCl gewaschen. Die Corticoide Prednison, Prednisolon und Hydrocortison jeweils von Molekula, England, wurden in jeweils 0,5 ml Ethanol absolut gelöst (Predniso-

lon, Hydrochortison) bzw. suspendiert (Prednison). Anschließend wurde jeweils 4,5 ml 0,11% NCT in 0,1 M Phosphatpuffer, pH 7,1, zugegeben, und die Lösung wurde im Wasserbad auf 37°C erwärmt.

[0058] NCT 0,1% in Puffer mit 10% Ethanol wurde zum Vergleich parallel untersucht. Kontrollen in Pufferlösung ohne Zusätze sowie in Puffer mit 10 % Ethanol wurden parallel geführt.

[0059] E. coli wurde in den Lösungen auf eine Konzentration von ca. 1×10^5 koloniebildende Einheit pro ml suspendiert. Nach der Einwirkzeit (5, 10, 20 min.) wurden Aliquots entnommen und NCT mit Natriumthiosulfat inaktiviert. 50 µl wurden dann mittels Spiralplattierer auf Mueller-Hinton Nährböden plattiert. Nach Bebrütung bei 37°C wurden die Kolonien gezählt.

[0060] Alle drei Corticoide beschleunigten das Abtöten von E. coli ATCC 11229 durch 0,1% NCT signifikant ($P < 0,05$ nach drei Versuchen). Ethanol in einer Konzentration von 10% reduzierte die Anzahl der KBE nicht. Die Abtötungskurven sind in Figur 1 dargestellt. Es bestand nach 10 min. Einwirkzeit ein Unterschied von 1-2 Zehnerpotenzen zwischen NCT und NCT + Corticoid, welcher signifikant ist.

[0061] Der verstärkende Effekt durch Corticoide auf NCT ist offenbar ein allgemeiner und nicht auf ein spezielles Corticoid beschränkt.

Patentansprüche

1. Antimikrobielles, viruzides und fungizides Gemisch aufweisend mindestens einen Wirkstoff und mindestens zwei Hilfsstoffe, **dadurch gekennzeichnet**, dass der Wirkstoff N-Chlortaurin ist, dass ein erster Hilfsstoff ein wasserunlösliches Vitamin, ein Öl oder ein Duftstoff ist, und dass ein zweiter Hilfsstoff ein Cyclodextrin, vorzugsweise ausgewählt aus der Gruppe von α -, β - oder γ -Cyclodextrinen ist.
2. Antimikrobielles, viruzides und fungizides Gemisch nach Anspruch 1, wobei es sich bei den Cyclodextrinen um modifizierte Cyclodextrine handelt, gegebenenfalls um individuell O-Alkyl-, O-Acyl oder O-Arylderivate oder Kombinationen daraus und insbesondere um O-Methyl-, O-Ethyl-, O-Propyl- oder O-Acetylderivate.
3. Antimikrobielles, viruzides und fungizides Gemisch nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei das Gemisch als wässrige Lösung vorliegt.
4. Antimikrobielles, viruzides und fungizides Gemisch nach einem der Ansprüche 1 oder 2, wobei es sich um ein pastöses Gemisch, beispielsweise ein Konzentrat oder ein festes Gemisch, beispielsweise eine Brausetablette oder ein Aerosol handelt.
5. Antimikrobielles, viruzides und fungizides Gemisch nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei es sich um ein oberflächlich an Schleimhäuten oder der Haut anwendbares Arzneimittel oder Medizinprodukt, insbesondere ein Arzneimittel oder Medizinprodukt in Sprayform handelt.
6. Antimikrobielles, viruzides und fungizides Gemisch nach Anspruch 5, wobei es sich um einen Rachenspray oder eine Rachenspülung, einen Nasenspray oder Nasentropfen, einen Ohrenspray oder Ohrentropfen, einen Inhalator, einen Scheidenspray, eine vaginal anwendbare Lösung bzw. Suspension, einen Penisspray, eine am Penis anwendbare Lösung bzw. Suspension, eine in die Urethra einbringbare Lösung bzw. Suspension oder um eine wasserbasierte Salbe handelt.
7. Antimikrobielles, viruzides und fungizides Gemisch nach einem der vorangegangenen Ansprüche 1 bis 4, wobei es sich um ein Hygiene- oder Kosmetikprodukt handelt, gegebenenfalls ein Desinfektionsmittel, eine Mundspülung, eine Zahnpaste oder einen Kleidungsspray.

Hierzu keine Zeichnungen