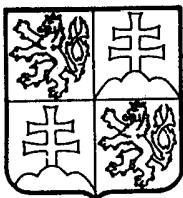


ČESKÁ A SLOVENSKÁ
FEDERATIVNÍ
REPUBLIKA
(19)



FEDERÁLNÍ ÚŘAD
PRO VYNÁLEZY

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(21) 01878-91.X

(13) A3.

5(51) A 61 K 31/545,
31/52

(22) 19.06.91

(32) 20.06.90

(31) 90/4019571

(33) DE

(40) 19.02.92

(71) HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT, Frankfurt am Main, DE

(72) Klesel Norbert dr., Griesheim, DE
Limbert Michael dr., Hofheim am Taunus, DE
Schrinner Elmar dr., Wiesbaden, DE

(54) Farmaceutické kombinované preparáty obsahující
deriváty cefalosporinu a xanthinu a jejich použi-
tí

(57) Farmaceutické kombinované preparáty obsahující
alespoň jeden derivát cefalosporinu a alespoň
jeden derivát xanthinu se hodí pro profylaxi a
léčení bakteriálních infekčních onemocnění a pro
profylaxi a léčení septického šoku.

1878-91

Čj.	029400
DOSUD	19. VI. 91
ÚŘAD PRO VYNÁLEZY A OBJEVY	
PŘIL.	

Farmaceutické kombinované preparáty obsahující deriváty cefalosporinu a xanthinu a jejich použití

Oblast techniky

Předložený vynález se týká farmaceutických kombinovaných preparátů, obsahujících deriváty cefalosporinu a xanthinu a jejich použití k profylaxi a léčení bakteriálních infekčních onemocnění a k léčení a profylaxi septického šoku.

Dosavadní stav techniky

Antibiotický účinek cefalosporinů je již dlouho znám. Rovněž jsou známy různé účinky derivátů xanthinu, mimo jiné i TNF-inhibující účinek derivátů xanthinu /EP 0 344 586/, který se projevil při podávání derivátů xanthinu v případě septického šoku. S překvapením bylo nyní zjištěno, že se účinnost derivátů cefalosporinu může významně zvýšit současným podáváním derivátů xanthinu.

Podstata vynálezu

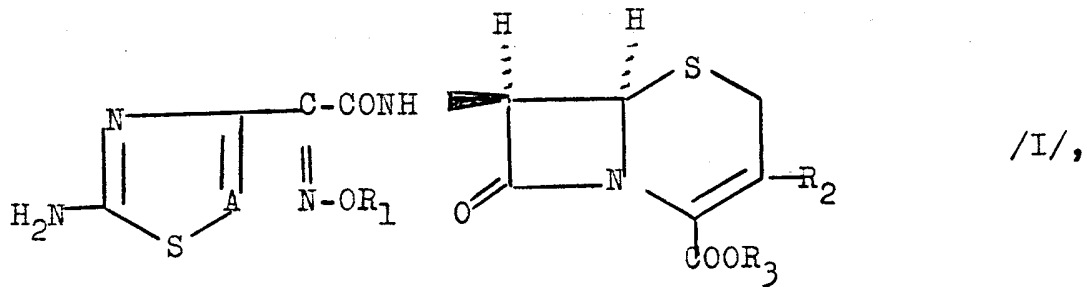
Předmětem vynálezu proto jsou farmaceutické kombinované deriváty, které obsahují alespoň jeden derivát cefalosporinu a alespoň jeden derivát xanthinu.

Kombinované preparáty podle vynálezu se hodí pro profylaxi a léčení bakteriálních infekčních onemocnění a zejména pro profylaxi a léčení septického šoku.

Výroba a vlastnosti derivátů cefalosporinů jsou popsány například v německých vykládacích spisech 27 02 501, 27 13 272, 27 15 385, 28 10 922, 29 21 316, 29 22 036, v EP 00 64 740, v GB patentním spisu 2 105 334 nebo GB patentním spisu 2 105 335. Fyziologicky snesitelné sole těchto

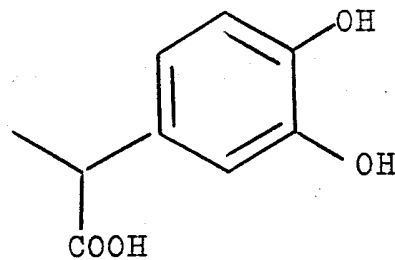
sloučenin jsou rovněž uvedeny v citovaných spisech.

Výhodné deriváty cefalosporinu jsou ty, které mají vzorec I



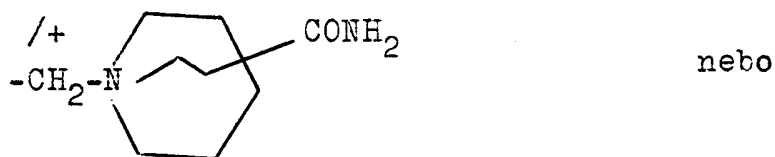
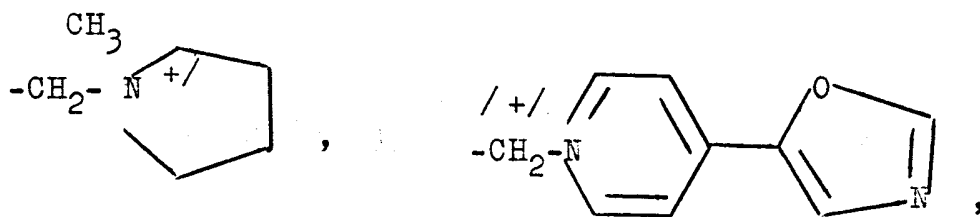
ve kterém A znamená CH nebo N a

R_1 může znamenat vodík,
 C_1-C_4 -alkyl, karboxy- C_1-C_4 -alkyl nebo skupinu vzorce



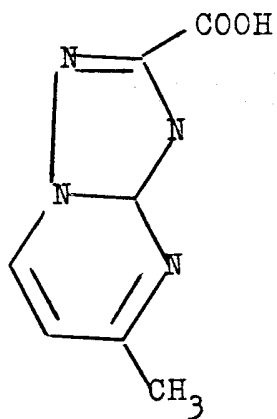
a ve kterém skupina $=N-OR_1$ je v poloze syn,

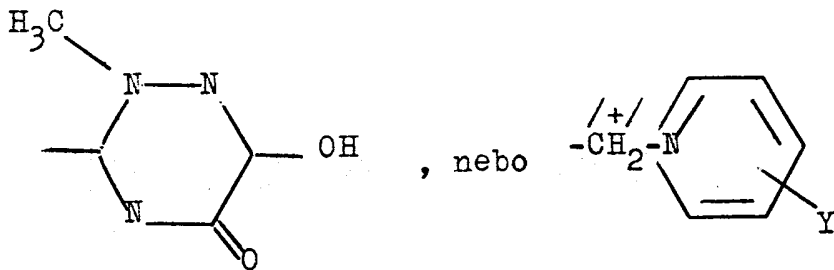
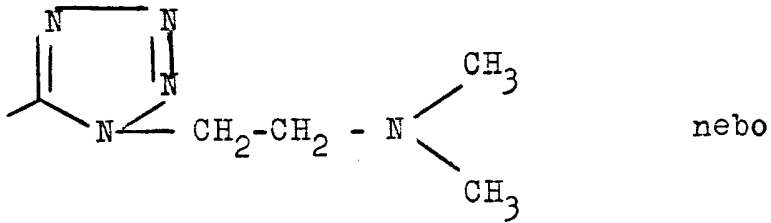
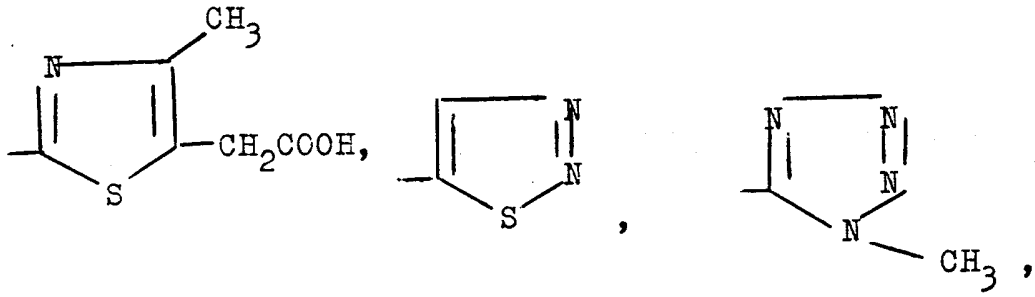
R_2 může znamenat vodík, methyl, methoxyskupinu, vinyl, acetoxyethyl, karbamoyloxymethyl,



/CH₂-X,

s X =





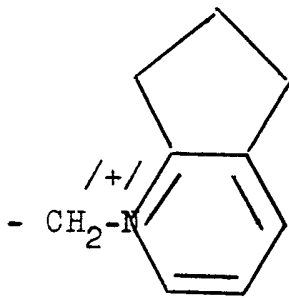
s Y = vodík,

C₁-C₄-alkylthioskupina,

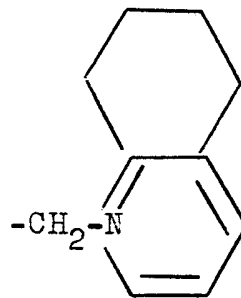
C₁-C₄-alkoxyskupina nebo

C₃-C₅- cykloalkyl

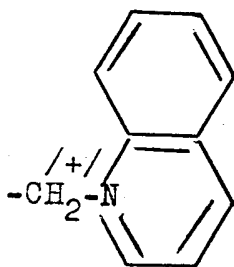
nebo



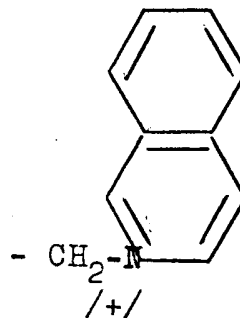
nebo



příčemž nakondenzované kruhy jsou i v poloze 3,4 a mohou být přerušeny kyslíkem,



nebo



thienpyridiniomethyl , furopyridiniomethyl nebo 5-methyl-tetrazol-2-yl-methyl a

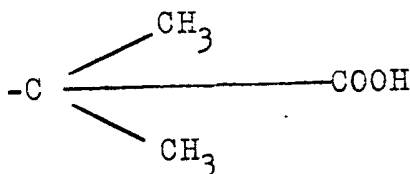
R_3 vodík, fyziologicky snesitelný kation, fyziologicky snesitelný esterový zbytek nebo - v případě kdy se u R_2 vyskytuje struktura $\begin{matrix} /+/
-CH_2 - N < \end{matrix}$

může být negativní náboj,

Ve vzorci I znamená A s výhodou CH.

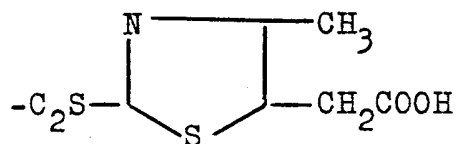
Jestliže je R_1 C_1-C_4 -alkyl, pak přichází v úvahu například methyl, ethyl nebo propyl, s výhodou methyl.

Jestliže je R_1 karboxy- C_1-C_4 -alkyl, pak jsou zajímavé především například karboxymethyl, karboxyethyl nebo karboxypropyl, s výhodou zbytek $-CH_2-COOH$, zejména ale zbytek

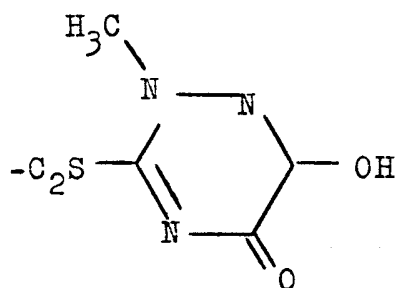


Z výše uvedených substituovaných pyridiniummethylových zbytků jsou výhodné 2,3-cyklopentanopyridiniummethyl a 2,5-cyklohexenopyridiniummethyl, jakož i 4-methylthiopyridiniummethyl, 4-cyklopropylpyridiniummethyl, a 3-methoxy-pyridiniummethyl, jakož i 3,4-cyklopentanopyridiniummethyl a 3,4-cyklohexenopyridiniummethyl.

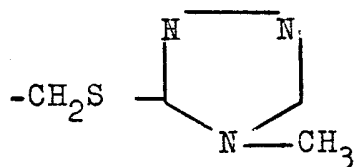
Podle vynálezu jsou nejzajímavější ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_1 je methyl a R_2 $-CH_2-CCOCH_3$ /cetofaxim/,



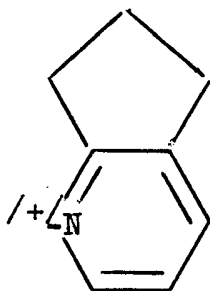
/cefodizim/



/ceftriaxon/



/cefmenoxim / nebo



/cefpirom/ , nebo

R_1 je $-CH_2COOH$ a R_2 $-CH=CH_2$ / cefixim /, přičemž uvnitř této skupiny zaujímají opět přední místo cefodizim, cefpirom, cefotaxim, ceftriaxon .

Jestliže je R_2 -CH₂-pyridiniíová sloučenina, pak je v obecném vzorci I karboxylová skupina přítomna jako aniont vnitřní sole /-COO/-//.

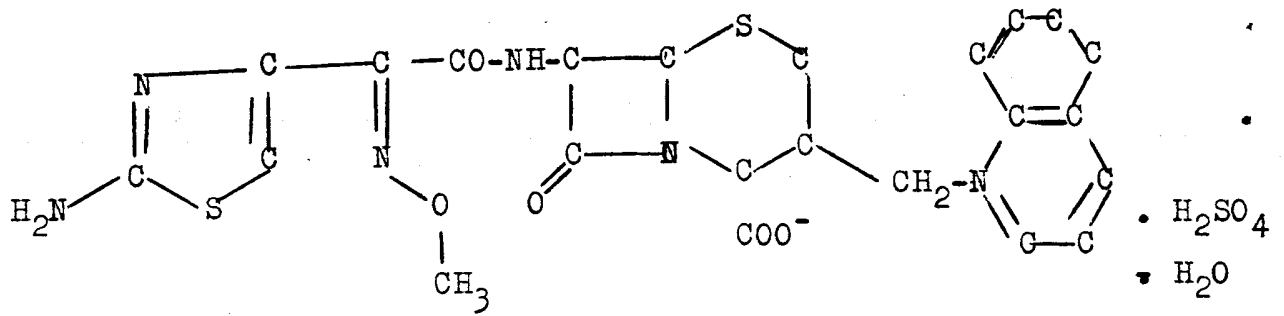
R_3 může být vodík nebo fyziologicky snesitelný kation, jako například kation alkalického kovu, s výhodou draslíku nebo sodíku, zejména pak sodíku nebo jiné z literatury známé, fyziologicky snesitelné kationty, jako například kationty alkalických zemin nebo organické amoniové ionty / srovn. například US patent 4 278 793/.

R_3 může znamenat zejména pro enterální aplikaci zajímavý, fyziologicky snesitelný esterový zbytek, jako například acyloxymethylový nebo acyloxyethylový zbytek se 2 až 12, s výhodou 2 až 6 atomů C v alkylové části, s výhodou acetoxymethyl, 1/acetoxi/ethyl nebo pivaloxyloxymethyl, 5-methyl-1,3-dioxalen-2-on-4-yl-methyl, nebo i jiné, fyziologicky snesitelné esterové zbytky jaké jsou například popsány v EP A 0170028 .

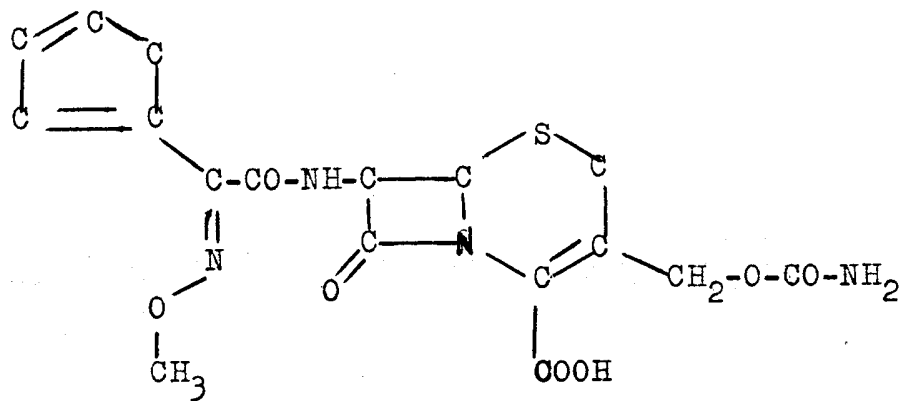
Jako zejména zajímavé deriváty cefalosporinu je třeba dále zmínit z aminothiazolcefalosporinů, které obsahují ~~místo~~ -CH₂- místo -C/=N-OR₁/, cefotiam a z N-acylfenyl-glycincefalosporinů cefoperazon / srovn. například EP 0 248 361 /.

Další příklady derivátů cefalosporinů výhodné podle vynálezu jsou vybrány ze skupiny následujících sloučenin :

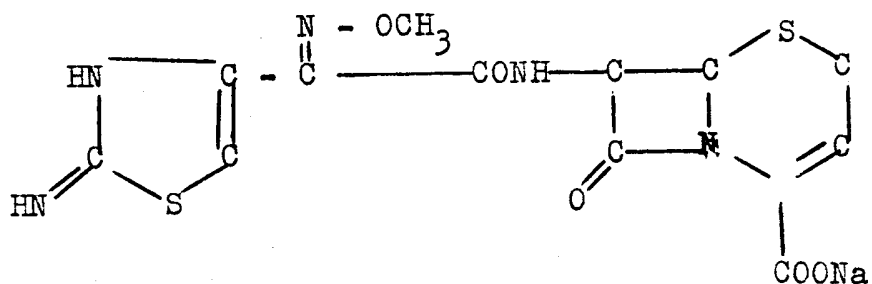
Cefpirom , sloučenina vzorce



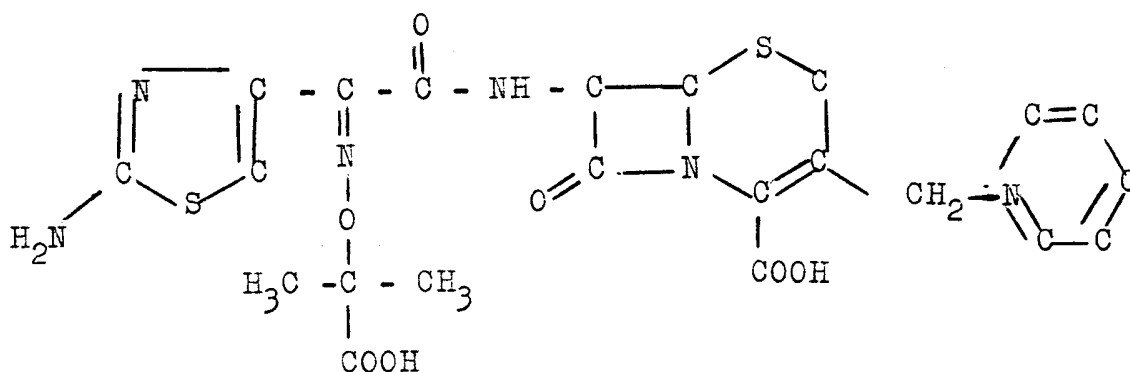
cefuroxim, sloučenina vzorce



ceftizoxim, sloučenina vzorce

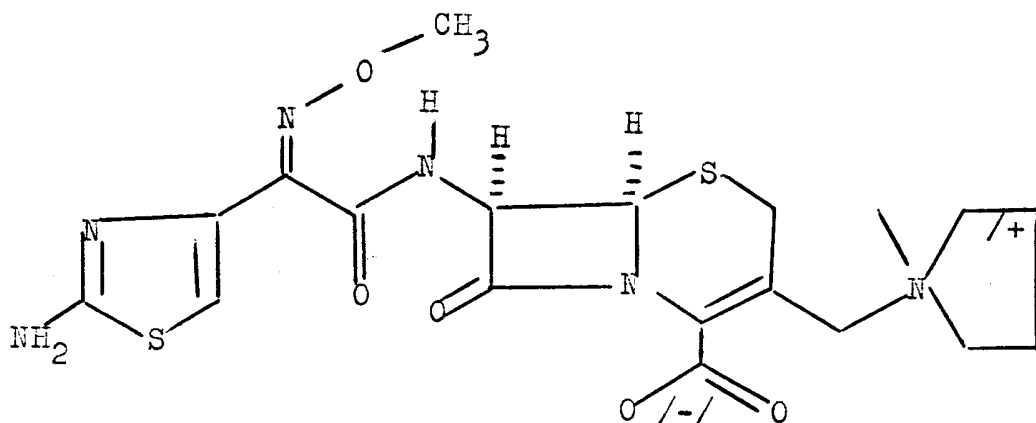


a ceftazidim, sloučenina vzorce

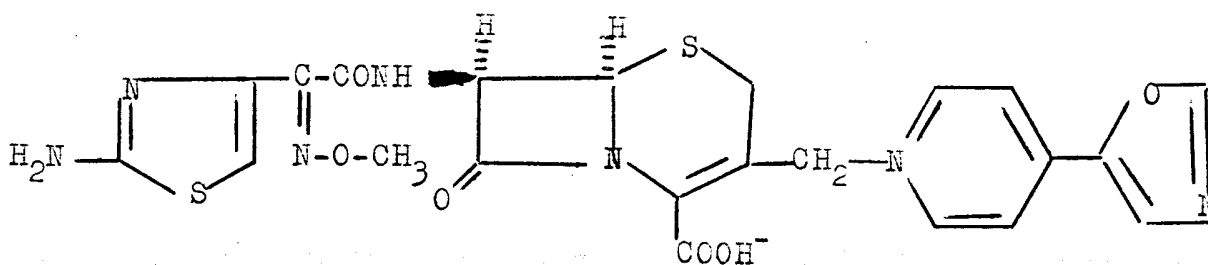


Další ovzvláště výhodné deriváty cefalosporinu jsou vybrány ze skupiny následujících sloučenin :

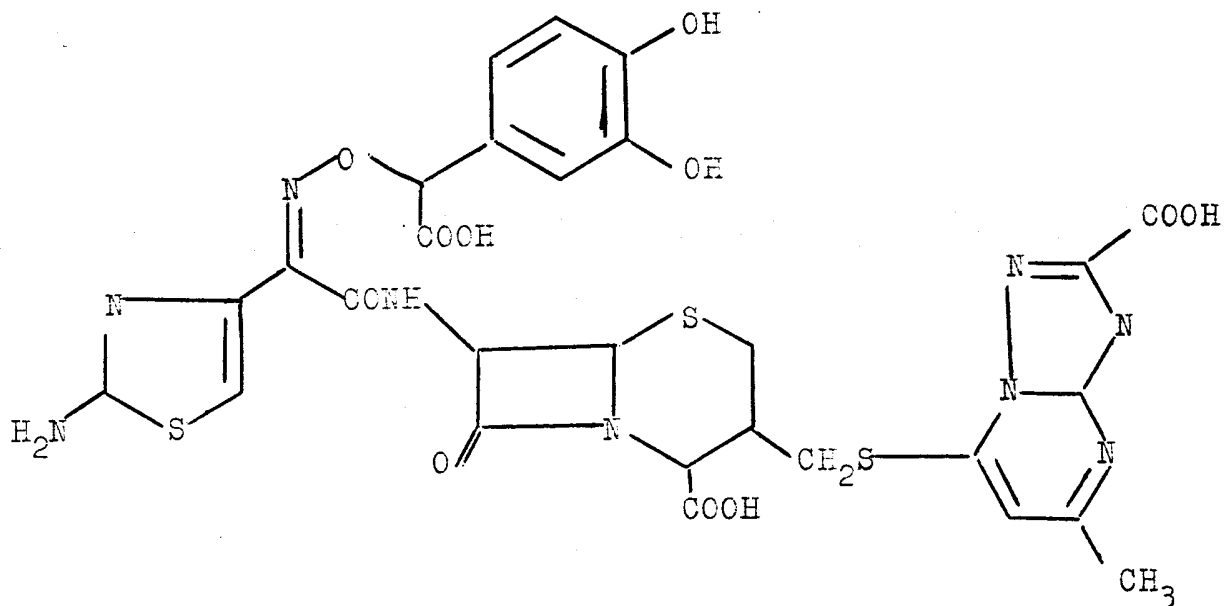
Cefepim, sloučenina vzorce



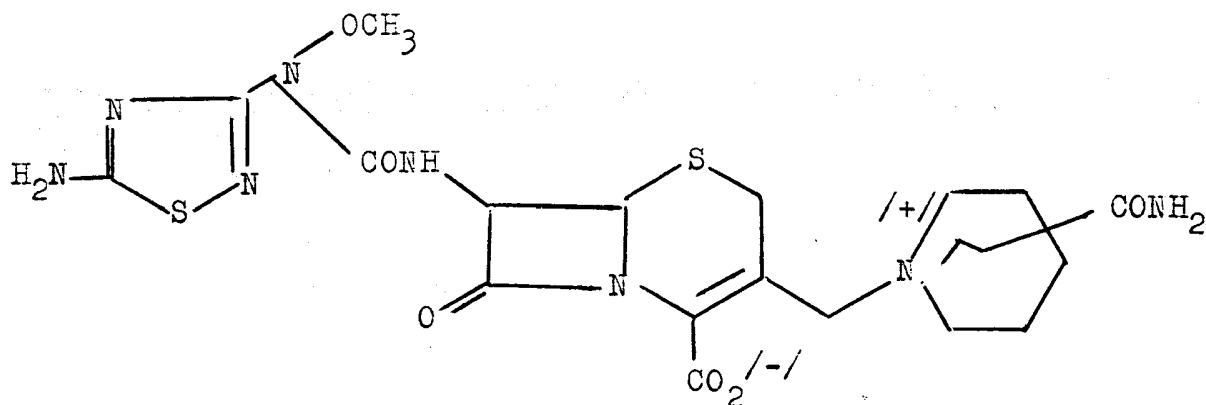
7-[/2-aminothiazol-4-yl/-methoxyiminoacetamido]-3-[4-
/oxazol-5-yl/-1-pyrimidinomethyl]-8-oxo-5-thia-1-aza-
bicyklo [4.2.0]okt-2-en-2-karboxylát , sloučenina vzor-
ce



/6R,7R/-7-[/2-aminothiazol-4-yl /-//Z/-/S/- *cl* - karboxy-3,4-
dihydroxybenzyloxyimino/-acetamido]-3-[/2-karboxy-5-met-
hyl-S-triazolo[1,5-a]-pyrimidin-7-yl/-thiomethyl]-8-oxo-5-
thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt-2-en-2-karboxylová kyselina,
sloučenina vzorce



/6R,7R/-7-[5-amino-1,2,4-thiadiazol-3-yl]-/Z/-methoxyiminoacetamido]-3-[4-karbamoyl-1-chinuclidinimethyl]-8-oxo-5-thia-1-azabicyklo[4.2.0]okt 2-en-2-karboxylát, sloučenina vzorce

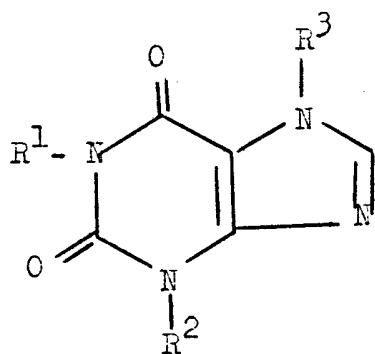


jakož i jejich fyziologicky snesitelné sole nebo estery.

Nejvýhodnější derivát cefalosporinu je cefotaxim /Claforan^R, Hoechst AG, Frankfurt/.

Výhodné deriváty xanthinu, používané podle vynálezu pochází ze skupiny následujících sloučenin :

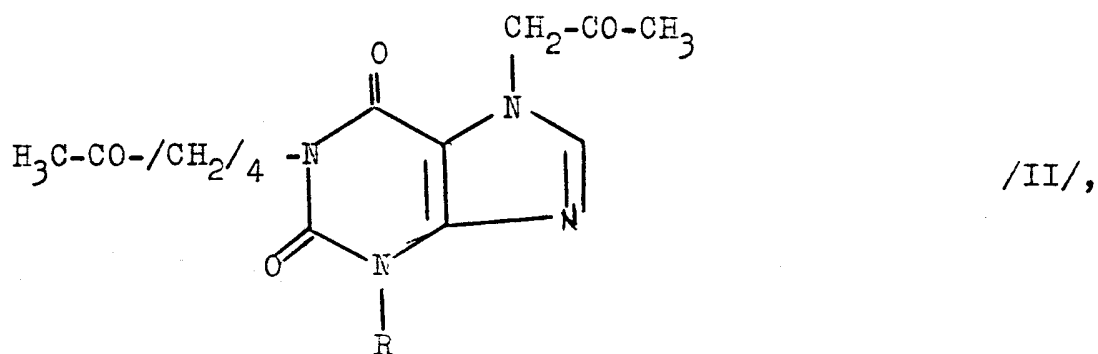
1. Sloučeniny obecného vzorce I



/I/,

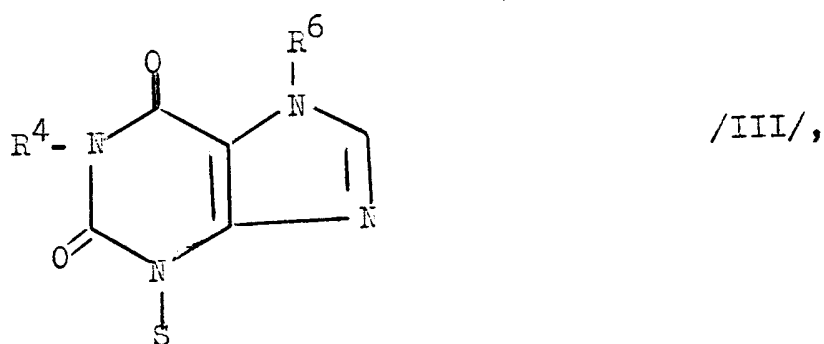
ve kterém jeden ze zbytků R^1 a R^3 je alkylová skupina s lineárním řetězcem, ω -1-oxalkylová skupina nebo ω -1-hydroxyalkylová skupina se 3 až 8 atomy uhlíku a oba druhé zbytky R^2 a R^3 nebo R^1 a R^2 jsou alkylové skupiny s 1 až 8 atomy uhlíku a s lineárním nebo rozvětveným řetězcem v poloze R^1 a R^3 a s 1 až 4 atomy uhlíku v poloze R^2 , přičemž součet atomů těchto dvou alkylových substituentů činí maximálně 10.

2. sloučeniny obecného vzorce II



ve kterém R znamená alkylový zbytek s 1 až 4 atomy C,

3. sloučeniny obecného vzorce III



ve kterém minimálně jeden ze zbytků R^4 a R^6 představuje terciární hydroxyalkylovou skupinu obecného vzorce III a



příčemž R^7 znamená alkylovou skupinu až se 3 atomy C a n číslo 2 až 5, a v případě/pouze jedné z zbytků R^4 nebo R^6 znamená takovouto terciární hydroxyalkylovou skupinu obecného vzorce IIIa- znamená druhý zbytek

je atom vodíku nebo alifatický uhlovodíkový zbytek R^8 až se 6 atomy uhlíku, jejichž uhlovodíkový řetězec může být přerušen až dvěma atomy kyslíku nebo může být substituován oxoskupinou nebo ař dvěma hydroxylovými skupinami / přičemž oxoskupina nebo hydroxylová skupina nacházející se ve zbytku R^8 může být oddělena od dusíku minimálně 2 atomy C/, a R^5 představuje alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku,

4/ Prodrugové formy sloučenin obecných vzorců I až III a/nebo

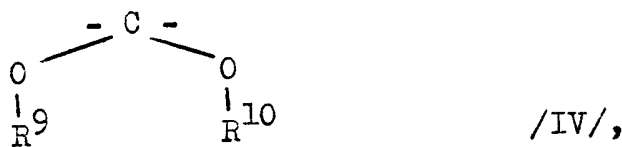
5/ metabolity sloučenin obecných vzorců I až III.

Z těchto sloučenin jsou opět zejména výhodné ty sloučeniny obecného vzorce I, které v polohách R^1 nebo R^3 nesou hexylovou skupinu, 5-oxohexylovou skupinu nebo 5-hydroxyhexylovou skupinu. K těmto patří zejména 1-hexyl-3,7-dimethylxanthin, 1-/5-hydroxyhexyl-/3,7-dimethylxanthin, 3,7-/dimethyl-1-/3,7-dimethylxanthin, 3,7-/dimethyl-1-/5-oxohexyl-/xanthin, 7-/5-hydroxyhexyl-/1,3-dimethylxanthin, 1,3-dimethyl-7-/5-oxohexyl-/xanthin, 1,3-di-n-butyl-7-/2-oxopropyl-/xanthin, 1,3-di-n-butyl-7-/3-oxobutyl-/xanthin, 1-/5-hydroxyhexyl-/3-methyl-7-propylxanthin a 3-methyl-1-/5-oxohexyl-/7-propylxanthin (= propentofyllin/, především 3,7-dimethyl-1-/5-oxohexyl-/xanthin (= pentoxifyllin /.

Další obzvláště výhodné sloučeniny obecného vzorce III jsou ty sloučeniny, ve kterých R^5 je methylová nebo ethylová skupina. Ve stejné míře jsou výhodné ty sloučeniny obecného vzorce III, ve kterých pouze jeden z obou zbytků R^4 nebo R^5 mají výše uvedený význam terciární hydroxyalkylové skupiny. Dále jsou výhodné ty sloučeniny, u kterých R^7 znamená methylovou skupinu a n celé číslo 3 až 5, takže terciární hydroxyalkylový zbytek IIIa znamená buď $\square / - 1 / -$ hydroxy- / - 1 / -methyl / -pentyl, - hexyl nebo - heptyl, zejména ty u kterých R^5 znamená methyl nebo ethyl.

Dále lze zdůraznit ty sloučeniny obecného vzorce III, ve kterých R^4 představuje terciární hydroxyalkylovou skupinu a R^6 je vodík, alkyl, hydroxyalkyl nebo alkoxyalkyl s 1 až 4 atomy C, jako například 7-propyl- nebo 7-ethoxymethyl-1-/5-hydroxy-5-methylhexyl/-3-methylxanthin a 3-/5-hydroxy-5-methylhexyl/-3-methylxanthin. Nejvýhodnější je 1-/5-hydroxy-5-methylhexyl/-3-methylxanthin.

Další forma provedení vynálezu spočívá v tom, že oxoalkylxanthiny obecného vzorce I a II popřípadě hydroxyalkylxanthiny obecných vzorců I a III se nenasazují per os, nýbrž i v prodrugové formě, ze které se teprve v organismu mohou uvolnit účinné sloučeniny xanthinu se substituenty definovanými ve vzorcích I, II a III. Zde přichází v úvahu například acetylované oxoalkylxanthiny, ve kterých jsou karbonylové skupiny nahrazeny strukturním prvkem obecného vzorce IV



a O-acylované hydroxyalkylxanthiny strukturním prvkem obecného vzorce V



místo hydroxyfunkce, přičemž R^9 a R^{10} znamená nyní alkylskupinu až se 4 atomy C nebo spolu dohromady ethylenovou, trimethylenovou nebo tetramethylenovou skupinu a R^{11} alkylový zbytek až se 4 atomy C nebo popřípadě substituovaný fenyl nebo pyridyl.

Výroba derivátů xanthinu je popsána například v DE-B-1 233 405 , DE-B-1 235 320 nebo DE 35 25 801 A1.

Deriváty cefalosporinu se mohou podávat jak v kombinaci s deriváty xanthinu v oddělených dávkovacích jednotkách / současně nebo časově po sobě / tak smísené s deriváty xanthinu.

Výroba farmaceutických kombinovaných preparátů, které patří rovněž k předmětu vynálezu, se provádí tím, že se minimálně jeden derivát cefalosporinu a minimálně jeden derivát xanthinu popřípadě s dalšími přídavnými a/nebo pomocnými látkami upraví do vhodné podávací formy. Přídavné a pomocné látky pochází ze skupiny nosičů, konzervačních látek a jiných obvyklých pomocných látek. Například pro perorální formu podávání se mohou používat pomocné látky jako škroby, například bramborový škrob, kukuřičný škrob nebo pšeničný škrob , celulóza nebo její deriváty, zejména mikrokrystalická celulóza, dioxid křemičitý, různé cukry jako mléčný cukr, magneziumkarbonát a/nebo fosforečnan vápenatý. Dále je výhodné, když se k podávacím formám přidávají látky, které zlepšují snášenlivost léků jako například slizotvorné látky a pryskyřice. Za účelem lepší snášenlivosti se mohou léčiva podávat i ve formě kapslí nerozpustných v žaludeční šťávě. Kromě toho může být výhodné, když se k podávací formě přidává, popřípadě, když se přidává k její jedné složce kombinovaného preparátu ,retardační prostředek ,popřípadě ,když se tento přidává ve formě permeabilní membrány / membrán/, jako například membrán na bázi celulózy nebo polystyrenové pryskyřice , nebo iontoměničů.

Uvedené farmaceutické kombinované preparáty se mohou aplikovat různým způsobem. Například mohou se podávat intravenózně, intramuskulárně, intraperitoneálně, subkutánně nebo perorálně.

U farmaceutických kombinovaných preparátů podle vynálezu může poměr derivátů cefalosporinu k derivátům xanthinu pokrývat širokou oblast. Za výhodný lze pokládat hmotnostní poměr asi 1:100 až asi 100 :1 , zejména pak výhodný poměr je asi 1:10 až asi 10 : 1.

V následujícím příkladu se zkoumá zvýšení antibakteriální účinnosti cefotaximu pomocí kombinace s 1-/5-hydroxy-5-methylhexyl/-methylxanthinu /HMHM/.

Příklad provedení vynálezu

Jako pokusná zvířata byla použita NMRI-myši s pokusnou hmotností 10 až 22 g. Zvířata měla během pokusu přístup k vodovodní vodě a zrní podle libosti.

Tři kmeny bakterií *Staphylococcus aureus* Giorgio, *Escherichia coli* 078 a *Salmonella typhimurium* MZ II, které se při této studii používaly, ukázaly při předběžných pokusech u myši vysokou infekčnost. Suspense těchto iniciátorů infekce / v 15 % odstředěného mléka jako ochrany proti zmrznutí/ se uchovávají v kapalném dusíku. Před pokusy se suspense v 5% mucinu nastaví na infekční dávky překračující mnohonásobně smrtelné dávky / jednotky spojující se do kolonií ,KBE/. Činí 1×10^6 KBE pro myš při infekci *S. aureus* Giorgio, 1×10^4 KBE pro myš u *E. coli* 078 septikemie a $2,5 \times 10^3$ KBE pro myš u *S. typhimurium* MZ-II infekce.

Myši se infikují intraperitoneálně 0,3 ml suspense tří kmenů bakterií v 5% mucinu žaludku vepře.

Infekční dávka obsahuje, vždy podle zárodku, 10 až 100 násobnou letální dávku bakterií. Vždy podle iniciátoru infekce umírají infikovaná zvířata neošetřené kontrolní skupiny během šesti až 24 hodin po infikování.

Skupina osmi infikovaných zvířat slouží jako infekční

kontrola. Zvířata dostanou 0,5 ml fyziologického roztoku kuchyňské sole a to bezprostředně po infekci.

Druhá skupina osmi infikovaných zvířat se bezprostředně po infekci ošetří 50 mg/kg HMHM i.p. Další skupina / kontrola terapie/ infikovaných zvířat se ošetří bezprostředně po infekci i.p. různě vysokými dávkami cefotaximu / obsaženém v 0,5 ml vody / a fyziologickým roztokem kuchyňské soli / 0,5 ml /.

Čtvrtá skupina myší se bezprostředně po infekci léčí i.p. různě vysokými koncentracemi cefotaximu / osm zvířat pro koncentraci cefotaximu; dávky cefotaximu jako u skupiny 3 / a s 50 mg/kg HMHM.

Počet zvířat, která přežila, se po deset dní zaznamenává každý den. Pomocí těchto čísel se pomocí Probit-metody vypočítá průměrná účinná dávka /ED₅₀%/ cefotaximu, do znamená ta dávka cefotaximu, která se musí podat, aby se umožnilo přežití poloviny pokusných zvířat.

ED₅₀ slouží jako parametr pro vyhodnocení chemoterapeutické aktivity cefotaximu popřípadě kombinace cefotaximu s HMHM.

Tabulka 1

Chemoterapeutická aktivita kombinace cefotaximu /CTX/ a 1-/5-hydroxy-5-methylhexyl/-3-methylxanthinu /HMHM/ při experimentální infekci myší

sloučenina	léčení /hod. po infekci/	průměrná účinná dávka		
		S.aureus Giorgio	/ED ₅₀ mg/kg / E. coli 078	S.typhimurium MZ II
HMHM, 50 mg/kg	0	> 50	> 50	> 50
CTX + 0,9 % NaCl	0	12,50	0,102	0,554
CTX + HMHM, 50 mg/kg	0	1,09	0,006	0,037

1878-91

PRIL	URAD PRO VYNALEZY A OBJEVY	19. VI. 91	029400	£.
------	----------------------------------	------------	--------	----

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Farmaceutický kombinovaný preparát obsahující nejméně jeden derivát cefalosporinu a nejméně jeden derivát xanthinu.

2. Farmaceutický kombinovaný preparát podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m , že derivát cefalosporinu je cefotaxim, cefodizim, ceftriaxon, cefmenoxim nebo cefpirom.

3. Farmaceutický kombinovaný preparát podle nároku 1 nebo 2, v y z n a č u j í c í s e t í m , že derivát cefalosporinu je cefotaxim.

4. Farmaceutický kombinovaný preparát podle jednoho nebo více nároků 1 až 3, v y z n a č u j í c í s e t í m , že derivát xanthinu je 1-hexyl-3,7-dimethylxanthin, 1-/5-hydroxyhexyl/-3,7-dimethylxanthin, 3,7-dimethyl-1-/5-oxohexyl/-xanthin, 7-/5-hydroxyhexyl/-1,3-dimethylxanthin, 1,3-dimethyl-7-/5-oxohexyl/-xanthin, 1,3-di-n-butyl-7-/2-oxopropyl/-xanthin, 1,3-di-n-butyl-7-/3-oxobutyl/-xanthin, 1-/5-hydroxyhexyl/-3-methyl-7-propylxanthin, 3-methyl-1-/5-oxohexyl/-7-propylxanthin /= propentofallin/, 3,7-dimethyl-1-/5-oxohexyl/-xanthin /= pentoxifyllin/, 7-propyl- nebo 7-ethoxymethyl-1-/5-hydroxy-5-methylhexyl/-3-methylxanthin nebo 1-/hydroxy-5-methylhexyl/-3-methyl-xanthin.

5. Farmaceutický kombinovaný preparát podle jednoho nebo více nároků 1 až 4, v y z n a č u j í c í s e t í m , že derivát xanthinu je 1-/5-hydroxy-5-methylhexyl/-3-methylxanthin.

6. Farmaceutický kombinovaný preparát podle jednoho

nebo více nároků 1 až 5 , v y z n a č u j í c í s e t í m , že obsahuje cefotaxim a 1-/5-hydroxy- 5-methylhexyl/-3-methylxanthin.

7. Použití alespoň jednoho derivátu cefalosporinu a nejméně jednoho derivátu xanthinu pro výrobu léčiv.

8. Způsob výroby farmaceutického kombinovaného preparátu podle jednoho nebo více nároků 1 až 6 , v y z n a č u j í c í s e t í m , že se alespoň jeden derivát cefalosporinu a alespoň jeden derivát xanthinu popřípadě s vhodnými pomocnými látkami a/nebo nosiči převedou na vhodnou podávací formu.

9. Použití alespoň jednoho derivátu cefalosporinu a alespoň jednoho derivátu xanthinu pro profylaxi nebo léčení bakteriálních infekčních onemocnění.

10. Použití alespoň jednoho derivátu cefalosporinu a alespoň jednoho derivátu xanthinu pro profylaxi nebo léčení septického šoku.