

(19) Országkód:

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

212 937 B

(21) A bejelentés ügyszáma: 2048/91
(22) A bejelentés napja: 1991. 06. 19.
(30) Elsőbbségi adatok:
P 40 19 571.6 1990. 06. 20. DE

(51) Int. Cl.⁶

A 61 K 31/545

A 61 K 31/52

(40) A közzététel napja: 1992. 01. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 1996. 12. 30.

(72) Feltalálók:

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

(73) Szabadalmas:

HOECHST Ag., Frankfurt/Main (DE)

(74) Képviselő:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

**(54) Eljárás cefalosporin- és xantinszármazékokat tartalmazó szinergetikus
kombinációs gyógyászati készítmények előállítására**

(57) KIVONAT

Eljárás szinergetikus kombinációs gyógyászati készítmények előállítására, ahol legalább egy cefalosporin-származékot, amely cefotozim, cefodizim, ceftriaxon, cefmenozim vagy cefpiron, és legalább egy xantinszármazékot, amely
1-(5-hidroxi-hexil)-3-metil-7-propil-xantin,
3-metil-1-(5-oxo-hexil)-7-propil-xantin,

7-propil-1-(5-hidroxi-5-metil-hexil)-3-metil-xantin
7-(etoxi-metil)-1-(5-hidroxi-5-metil-hexil)-3-metil-xantin
3-metil-1-(5-oxo-hexil)-7-(2-oxo-propil)-xantin, vagy
1-(5-hidroxi-5-metil-hexil)-3-metil-xantin
1:100 és 100:1 közötti tömegarányban adott esetben
megfelelő segédanyagokkal és/vagy hordozóanyagokkal megfelelő adagolási formává alakítunk.

A találmány tárgyát eljárás képezi szinergetikus kombinációs gyógyászati készítmények előállítására, amelyek cefalosporin-származékot és xantinszármazékot tartalmaznak.

A találmány szerinti készítmények alkalmazhatók bakteriális fertőzésekkel eredő megbetegedések megelőzésére és kezelésére, valamint szepikus sokk kezelésére és megelőzésére.

A cefalosporin-származékok antibiotikus hatása régóta ismert. Szintén ismert, hogy a xantinszármazékok különböző hatásúak lehetnek, így például ismert a TNF-gátló hatás (0 344 586 számú európai szabadalmi bejelentés), amely akkor lép fel, ha szepikus sokk esetén xantinszármazékot adagolnak. Meglepő módon azt tapasztaltuk, hogy a cefalosporin-származékok hatása xantinszármazékok egyidejű adagolása esetén lényegesen megnövelhető.

Találmányunk tárgyát képezi ennek megfelelően eljárás kombinációs gyógyászati készítmények előállítására, amelyek legalább egy cefalosporin-származékot és legalább egy xantin-származékot tartalmaznak.

A találmány szerinti kombinációs készítmények alkalmasak bakteriális fertőzések által okozott megbetegedések megelőzésére és kezelésére, különösen a szepikus sokk megelőzésére és kezelésére.

A cefalosporin-származékok előállítását és tulajdonságait például a 2 702 501, 2 713 272, 2 715 385, 2 810 922, 2 921 316, 2 922 036 számú német szövetségi köztársaságbeli közrebocsátási iratban, a 0 064 740 számú európai közrebocsátási iratban és a 2 105 334 és 2 105 335 számú nagy-britanniai szabadalmi leírásban ismertetik.

A találmány szerinti kombinációs gyógyászati készítményeket úgy állítjuk elő, hogy legalább egy cefalosporin-származékot, amely cefotaxim, cefodizim, ceftriaxon, cefmenoxim vagy cefpirom és legalább egy xantinszármazékot, amely

1-(5-hidroxi-hexil)-3-metil-7-propil-xantin,
3-metil-1-(5-oxo-hexil)-7-propil-xantin,
7-propil-1-(5-hidroxi-5-metil-hexil)-3-metil-xantin
7-(etoxi-metil)-1-(5-hidroxi-5-metil-hexil)-3-metil-xantin
3-metil-1-(5-oxo-hexil)-7-(2-oxo-propil)-xantin, vagy
1-(5-hidroxi-5-metil-hexil)-3-metil-xantin
1:100 és 100:1 közötti tömegarányban adott esetben megfelelő segédanyagokkal és/vagy hordozóanyagokkal megfelelő adagolási formává alakítunk.

A találmány szerint alkalmazott cefalosporin-származékokat az (I) általános képlet ábrázolja, ebben A jelentése $-\text{CH}-$ vagy $=\text{N}-$,

R_2 jelentése $-\text{CH}_2-\text{OCOCH}_3$ képletű csoport (cefotaxim),
(s) képletű csoport (cefodizim)
(t) képletű csoport (ceftriaxon)
(u) képletű csoport (cefmenoxim) vagy
(v) képletű csoport (cefpirom).

Előnyös találmány szerinti cefalosporin-származék a cefpirom [(1) képletű vegyület].

Különösen előnyös cefalosporin-származék a cefotaxim (Claforan^R, Hoechts AG terméke, Frankfurt).

A xantinszármazék előnyösen a következő vegyületek egyike lehet:

1-(5-hidroxi-hexil)-3-metil-7-propil-xantin és
3-metil-1-(5-oxo-hexil)-7-propil-xantin
(= propentofillin).

A xantinszármazékok előállítását például az 1 233 405, 1 235 320 számú német szövetségi köztársaságbeli szabadalmi leírásban és a 3 525 805 számú német szövetségi köztársaságbeli közrebocsátási iratban ismertetik.

A találmány szerinti kombinációs gyógyászati készítményeket úgy állítjuk elő, hogy legalább egy cefalosporin-származékot és egy legalább egy xantinszármazékot adott esetben további adalékanyaggal és/vagy segédanyaggal megfelelő adagolási formává alakítunk.

Az adalékanyagok és segédanyagok lehetnek hordozóanyagok, konzerválószerke és a többi szokásos segédanyagok. Így például orális adagolás esetén segédanyagok lehetnek a keményítők, így a burgonyakeményítő, kukoricakeményítő, búzakeményítő, cellulóz, illetve ennek származékai, különösen a mikrokristályos cellulóz, szilícium-dioxid, különböző cukrok, így tejcukor, magnézium-karbonát és/vagy kalcium-foszfát. Az orális adagolási formáknál előnyös segédanyag még az olyan anyag, amely a gyógyszernek az elviselhetőségét javítja, így például nyálkaképző szerek és gyanták. A jobb elviselhetőség szempontjából a gyógyszerkelet gyomornedvben oldhatatlan kapszulákban is adagolhatjuk, ebből a szempontból az adagolási formához, illetve a kombinációs készítmény egyik komponenséhez retardáló szert adunk, adott esetben permeabilis membrán formájában, ezek lehetnek cellulóz- vagy polisztirol-alapúak, vagy lehetnek ioncserélők.

A találmány szerinti kombinációs készítményeket adagolhatjuk különböző módon, így például intravénán, intramuszkulárisan, intraperitoneálisan, szubkután vagy orálisan.

A találmány szerinti kombinációs gyógyászati készítményekben a cefalosporin-származékoknak a xantinszármazékokhoz viszonyított aránya széles határok között változhat. Előnyösen tömegarányuk 1:100 és 100:1 közötti, különösen előnyösen 1:10 és 10:1 közötti.

A következő példában bemutatjuk, hogy a cefotaxim antibakteriális hatása megnő (1-(5-hidroxi-5-metil-hexil)-metil-xantinnal (HMHM) való kombinációban.

1. példa

Kísérleti állatokként NMRI-egereket alkalmazunk, amelyeknek testtömege 10–22 g. Az állatok a kísérlet alatt csapvizet és szemcsés táplálékot kapnak tetszés szerint.

A vizsgálatban alkalmazott három baktériumtörzs, így a Staphylococcus aureus Giorgio, Escherichia coli 078 és Salmonella typhimurium MZ II, az előkísérletekben egereknél nagy fertőzőképességet mutatott. A fertőző kórokozónak a szuszpenzióját (15%-os sóvány tejben fagyás elleni védelem céljából) folyékony nitrogénben tartjuk. A kísérletek előtt a szuszpenziókat 5% mucinban a többszörös halálos fertőzési adagolási mennyiségre (kolónia képző egység, KBE) állítjuk be.

Ez az érték *S. aureus* Giorgio-val való fertőzés esetén 1×10^6 KBE/egér, *E. coli* 078-cal való fertőzés (vérmérgezés) esetén 1×10^4 KBE/egér és *S. typhimurium* MZ II-vel való fertőzés esetén $2,5 \times 10^3$ KBE/egér.

Az egereket intraperitoneálisan a három baktériumtörzsnek 5%-os sertés gyomor mucinban készített 0,3 ml-nyi szuszpenziójával fertőzzük meg.

A fertőzési mennyiség a csírátlól függően tartalmazza a baktériumok halálos mennyiségének a 10–500-szorosát. A fertőző kórokozótól függően a megfertőzött állatok a kezeletlen kontroll csoporthoz viszonyítva a fertőzés kezdetétől számított 6–24 órán belül elpusztulnak.

8 fertőzött állatból álló csoport a fertőzési kontroll. Az állatok 0,5 ml fiziológiai konyhasó-oldatot kapnak közvetlenül a fertőzés kiváltása után.

Egy második 8 állatból álló csoport közvetlenül a fertőzés után 50 mg/kg HMHM-t kap i. p. Egy további

csoport (terápiás kontroll) fertőzött állatai különböző cefotaxim adagokat kapnak (0,5 ml vízben) és a fertőzés után közvetlenül ezeket fiziológiai konyhasó-oldattal (0,5 ml) kezeljük i. p.

5 Egy további egér csoport a fertőzés után közvetlenül különböző mennyiségű cefotaximot kap i. p. (8 állat minden cefotaxim koncentrációnál; cefotaxim mennyiség mint a 3-as csoportnál), és emellett 50 mg/kg mennyiségben HMHM-t is kapnak.

10 A túlélő állatok számát 10 napon át naponta feljegyezzük. Ezeknek a számoknak a fényében a probit-eljárással számítjuk a cefotaxim átlagos hatásos adagját ($ED_{50}\%$), azaz azt a cefotaxim adagolási mennyiséget, amelyet ahhoz kell beadni, hogy a kísérleti állatok fele túlélje a vizsgálatot.

15 Az ED_{50} érték a cefotaxim, illetve a cefotaxim és HMHM kombináció kemoterápiás aktivitás értékelésének paramétereként szolgál.

1. táblázat

Cefotaxim (CTX) és 1-(5-hidroxi-5-metil-hexil)-3-metil-xantin (HMHM) kombinációjának kemoterápiás aktivitása egereknél végzett kísérleti fertőzéseknél

A vegyület	A kezelés (óra a fertőzés után)	Átlagos hatásos dózis (ED_{50} mg/kg)		
		<i>S. aureus</i> Giorgio	<i>E. coli</i> 078	<i>S. typhimurium</i> 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

2. táblázat

Különböző xantin-származékok hatása egereknél kísérletileg indukált vérmérgezésnek cefotaximmal való kezelése esetén a fertőzés után közvetlenül egyszeri alkalommal végzett i. p. kezelés során

A vegyület	Átlagos hatásos dózis (ED_{50} mg/kg)		
	<i>S. aureus</i> Giorgio	<i>E. coli</i> 078	<i>S. typhimurium</i> MZ II
CTX+0,9% NaCl (kontroll)	8,66	0,025	0,36
CTX+7-(etoxi-metil)-1-(5-hidroxi-5-metil-hexil)-3-metil-xantin	2,49	0,013	0,12
CTX+3-metil-1-(5-oxo-hexil)-7-propil-xantin	1,30	0,010	<0,10
CTX+pentoxifillin	6,00	0,018	0,38
CTX+1-(5-hidroxi-hexil)-3-metil-7-propil-xantin	0,37	0,011	0,04
CTX+3-metil-1-(5-oxo-hexil)-7-(2-oxo-propil)-xantin	2,41	0,021	0,09
CTX+teofillin	7,31	0,015	0,51
CTX+koffein	5,79	0,011	0,34
CTX+1-(5-hidroxi-5-metil-hexil)-3-metil-xantin	3,78	0,009	0,20

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás szinergetikus kombinációs gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy legalább egy cefalosporin-származékot, amely lehet cefotaxim, cefodizim, ceftriaxon, cefmenozim vagy cefpirom, és legalább egy xantin-származékot, amely

1-(5-hidroxi-hexil)-3-metil-7-propil-xantin, 3-metil-1-(5-oxo-hexil)-7-propil-xantin, 7-propil-1-(5-hidroxi-5-metil-hexil)-3-metil-xantin 7-(etoxi-metil)-1-(5-hidroxi-5-metil-hexil)-3-metil-xantin

3-metil-1-(5-oxo-hexil)-7-(2-oxo-propil)-xantin, vagy 50 1-(5-hidroxi-5-metil-hexil)-3-metil-xantin

1:100 és 100:1 közötti tömegarányban adott esetben megfelelő segédanyagokkal és/vagy hordozóanyagokkal megfelelő adagolási formává alakítunk.

2. Az 1. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy cefalosporin-származékként cefotaximot alkalmazunk.

3. Az 1. igénypont szerinti eljárás *azzal jellemezve*, hogy xantinszármazékként.

3-metil-1-(5-oxo-hexil)-7-propil-xantin, 60 7-propil-1-(5-hidroxi-5-metil-hexil)-3-metil-xantin,

7-(etoxi-metil)-1-(5-hidroxi-5-metil-hexil)-3-metil-xantint vagy

1-(5-hidroxi-5-metil-hexil)-3-metil-xantint alkalmazunk.

4. Az 1–3 igénypontok bármelyike szerint eljárás

azzal jellemezve, hogy xantinszármazékként 1-(5-hidroxi-5-metil-hexil)-3-metil-xantint alkalmazunk.

5. Az 1–4 igénypontok bármelyike szerinti eljárás *azzal jellemezve, hogy cefotaximot és 1-(5-hidroxi-5-metil-hexil)-3-metil-xantint alkalmazunk.*

