



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

① CH 666 407 A5

⑤ Int. Cl.⁴: A 61 K 31/22

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑲ Gesuchsnummer: 1749/85

⑳ Anmeldungsdatum: 24.04.1985

⑳ Priorität(en): 28.04.1984 HU 1681/84

㉔ Patent erteilt: 29.07.1988

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 29.07.1988

⑦③ Inhaber:
Hajdusagi Agraripari Egyesülés, Nadudvar (HU)

⑦② Erfinder:
Simon, Ferenc, Dr., Budapest (HU)
Romvary, Attila, Dr., Budapest (HU)
Varga, Janos, Dr., Budapest (HU)
Laczay, Péter, Dr., Budapest (HU)
Fodor, Laszlo, Dr., Budapest (HU)
Brückner, Edit (-Gabor), Papa (HU)

⑦④ Vertreter:
Patentanwälte Schaad, Balass & Partner, Zürich

⑤④ **Synergistische Arzneimittelkombination und Verfahren zu ihrer Herstellung.**

⑤⑦ Die neue synergistische Arzneimittelkombination mit antibakterieller und Antiprotozoenwirkung enthält Tiamulinhydrogenfumarat sowie gegen Bakterien und Protozoen wirksame organische Säuren, vorzugsweise Oxolinsäure und/oder Nalidixinsäure, oder deren wasserlösliche Salze im Verhältnis 1 - 5 : 5 - 1.

Die Arzneimittelkombination findet in der Veterinärmedizin gegen durch Bakterien und Protozoen verursachte Infektionen Anwendung.

PATENTANSPRÜCHE

1. Synergistische Arzneimittelkombinationen mit antibakterieller und Antiprotozoenwirkung, dadurch gekennzeichnet, dass sie Tiamulin-hydrogenfumarat sowie gegen Bakterien und Protozoen wirksame organische Säuren, oder deren wasserlösliche Salze im Verhältnis 1–5 : 5–1, enthalten.

2. Arzneimittelkombination nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass sie Oxolinsäure und/oder Nalidixinsäure oder deren wasserlösliche Salze enthält.

3. Arzneimittelkombination nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass sie inerte, feste und/oder flüssige Träger-, Streck- und Hilfsstoffe enthält.

4. Arzneimittelkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass sie in zur intrauterinen Applikation geeigneten Dosiereinheiten, vorzugsweise in Kapseln, die als Tagesdosis für ein Tier geeignete Menge von 5 g enthält.

5. Verfahren zur Herstellung neuer, synergistischer Arzneimittelkombinationen mit antibakterieller und Antiprotozoenwirkung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Tiamulin-hydrogenfumarat und gegen Bakterien und Protozoen wirksame organische Säuren, oder deren wasserlösliche Salze im Gewichtsverhältnis zwischen 1–5 : 5–1, vermischt.

6. Verfahren nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass man als gegen Bakterien und Protozoen wirksame organische Säuren Oxolinsäure und/oder Nalidixinsäure oder deren wasserlösliche Salze verwendet.

7. Verfahren nach Anspruch 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass man die Wirkstoffe mit inerten, festen und/oder flüssigen Träger-, Streck- und Hilfsmitteln vermischt.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass man die Mischung der Komponenten zu Dosiereinheiten formuliert.

negative Bakterien hervorgerufenen Infektionen wichtig sind.

Es sind auch Kombinationen von Oxolinsäure beziehungsweise Nalidixinsäure und Antibiotika beziehungsweise anderen organischen Säuren bekanntgeworden. Bartoloni und Mitarbeiter berichteten über die kombinierte Anwendung von Oxolinsäure beziehungsweise Nalidixinsäure und Trimethoprim (Bartoloni, E., Castelli, M., Genedani, M., Genedani, S., Bertoni, V.: *Drug Exp. Clin. Res.* 6 (4), 311–316 [1980]).

In der japanischen Patentschrift Nr. 81 150 016 sind antimikrobielle Kombinationen aus Oxolinsäure und anderen organischen Säuren zur Behandlung von durch E. coli verursachte Infektionen beschrieben.

Tiamulin ist ein verhältnismässig neuer Wirkstoff, ein Antibiotikum (14-Desoxy-14-[(2-diäthylaminoäthyl)mercaptoacetoxy]-mutilin-hydrogenfumarat), das in erster Linie gegen die Erkrankungen der Atmungswege und der Verdauungsorgane von Schweinen eingesetzt wird, jedoch auch zur Heilung der durch Mycoplasmen verursachten Euterentzündungen von Kühen Anwendung findet (Burch, D. G. S., Haard, R. W., Taskor, J. B.: *Vet. Rec.* 10, 236–237 [1983]).

Die Wirkung des Tiamulins gegen Gram-positive Bakterien (Staphylococcus, Streptococcus, Mycoplasma, Treponema) ist auch aus der britischen Patentschrift Nr. 2 027 590 bekannt.

Wie mikrobiologische Untersuchungen zeigten, ist jedoch das Wirkungsspektrum des Tiamulins gegen Gram-negative Bakterien verhältnismässig eng (Forster, J., Pickles, G.: *IPVS Konferenz, Zagreb*, 13.–15. Juni 1978).

Es wurde nun gefunden, dass bei der kombinierten Anwendung von Tiamulin-hydrogenfumarat und Oxolinsäure und/oder Nalidixinsäure über die sich aus den unterschiedlichen Wirkungsspektren ergebende additive Wirkung hinaus eine ausgesprochene Wirkungssteigerung, ein synergistischer Effekt eintritt.

Gegenstand der Erfindung ist demnach eine neue, synergistische Arzneimittelkombination, die Tiamulin-hydrogenfumarat sowie gegen Bakterien und Protozoen wirksame organische Säuren, vorzugsweise Oxolinsäure und/oder Nalidixinsäure, oder ihre wasserlösliche Salze im Verhältnis zwischen 1–5 : 5–1 sowie gegebenenfalls inerte, feste und/oder flüssige Träger-, Streck- und Hilfsstoffe enthält.

Zum Nachweis des Synergismus wurden in vitro die minimale Hemmkonzentration und die minimale bakterizide Konzentration sowohl der einzelnen Komponenten wie auch der Kombination für unterschiedliche Mikroorganismen gemessen. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 1 und 2 zusammengestellt.

BESCHREIBUNG

Die Erfindung betrifft eine neue, antimikrobiell wirkende Arzneimittelkombination sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung.

Die Oxolinsäure (5-Äthyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo-[4,5-g]chinolin-7-carbonsäure) und die Nalidixinsäure (1-Äthyl-1,4-dihydro-7-methyl-4-oxo-1,8-naphthyridin-3-carbonsäure) sind in der Humanmedizin und in der Veterinärmedizin gleichermassen seit langem bekannt. In der Humanmedizin werden sie in erster Linie zur Behandlung von Erkrankungen der Harnwege angewendet, während sie für die Veterinärmedizin zur Bekämpfung von durch Gram-

Tabelle 1

Testorganismus	Tiamulin		Oxolinsäure		Kombination		Intensivierung
	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC	
Staphylococcus aureus	25	100	25	50	5	25	4–10 ×
Listeria monocytogenes	50	100	100	100	5	25	20–40 ×
Salmonella typhi mur.	200	> 200	1	10	1	1	2–400 ×
Klebsiella pneumoniae	> 200	> 200	5	10	5	5	2–80 ×

Tabelle 2

Testorganismus	Tiamulin		Nalidixsäure		Kombination		Intensivierung
	MIC	MBC	MIC	MBC	MIC	MBC	
Staphylococcus aureus	25	100	5	> 200	5	5	2-10 ×
Listeria monocytogenes	50	100	> 200	> 200	50	100	2-8 ×
Salmonella typhi-murium	200	> 200	10	10	10	10	2-40 ×
Klebsiella pneumoniae	> 200	> 200	50	50	50	50	2-4 ×

Die Ergebnisse der in vitro vorgenommenen Versuche zeigen eindeutig den Synergismus der Kombination. Die Intensivierung der Wirkung ist in erster Linie in den Kulturen von Staphylococcus aureus, Listeria monocytogenes, Klebsiella pneumoniae und Salmonella ausgeprägt. Sie liegt im allgemeinen beim Zwei- bis Vierfachen, kann aber fallweise Werte bis zum Vierhundertfachen erreichen.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zur Herstellung der neuen, synergistisch wirksamen Arzneimittelpräparate. Im Sinne der Erfindung werden dabei die Wirkstoffe miteinander homogenisiert, gegebenenfalls werden Träger-, Streck- und Hilfsmittel zugegeben, und das Gemisch wird gegebenenfalls zu den üblichen Darreichungsformen formuliert. Zur Anwendung per os wird das Wirkstoffgemisch, als Pulver oder als Granulat, in das Trinkwasser der Tiere oder ins Futter gemischt. Als parenterale Verabreichungsformen sind insbesondere Kapseln zur intrauterinen Anwendung und flüssige Formulierungen zur intracysternalen Anwendung geeignet.

Die erfindungsgemässen Arzneimittelkombinationen können gegen die im folgenden aufgezählten Infektionserreger bei Rindern, Kälbern, Schweinen, Ferkeln, Kaninchen, Hunden verwendet werden:

- durch Salmonella, Klebsiella, E. coli verursachte Darmentzündungen;
- durch Proteus, E. coli, Streptococcus, Staphylococcus verursachte Gebärmutterentzündung;
- durch Streptococcus, Staphylococcus, Gram-negative Erreger wie E. coli, Klebsiella, Mycoplasma verursachte Euterentzündungen;
- bei Erkrankungen der Verdauungsorgane und der Luftwege von Schweinen (zum Beispiel durch E. coli verursachter Durchfall, Dysenterie, durch Mycoplasmen verursachte Lungenentzündung);
- Erkrankungen der Verdauungsorgane und der Luftwege bei Kaninchen und Geflügel (Infektionen durch E. coli usw.).

Zur peroralen Verabreichung werden folgende Dosierungen empfohlen:

gegen Darmentzündung ein 60% Wirkstoff enthaltendes wasserlösliches Präparat

Kälber 400 mg/Tier und Tag
Ferkel 350 mg/Wurf und Tag

gegen Darmentzündung und Infektionen der Harnwege bei Hunden abhängig von der Grösse des Tieres 200–400 mg/Tag und Tier, bei einer Behandlungsdauer von 3 Tagen.

Zum Einmischen ins Futter wird ein 60% Wirkstoffe enthaltender Premix fünf Tage lang dem Futter zugesetzt:

gegen Entzündungen der Verdauungsorgane und der Luftwege und gegen Dysenterie

20 Schweine 200–400 mg/kg Futter
gegen Infektionen der Verdauungsorgane und der Luftwege

Kaninchen 150–250 mg/kg Futter,
Geflügel 300–400 mg/kg Futter.

25 Zur intrauterinen Behandlung wird das 60% Wirkstoffe enthaltende Gemisch in einer täglichen Dosis von 5 g, vorzugsweise in Kapseln, fünf Tage lang appliziert.

Die Erfindung wird an Hand der folgenden Beispiele näher erläutert, ist jedoch nicht auf die Beispiele beschränkt.

Beispiel 1

30 1,5 g Tiamulin-hydrogenfumarat, 1,5 g Oxolinsäure und 2,0 g Milchzucker werden miteinander vermischt und in eine Kapsel gefüllt. Derartige Kapseln wurden Kühen, die gerade gekalbt hatten, über drei Tage intrauterin appliziert. Bei den 24 behandelten Tieren ging die Rückbildung schneller vor sich, Gebärmutterentzündung, Zurückbleiben der Embryohäute traten nicht ein. Die Behandlung ist zum Vorbeugen gegen bakterielle Entzündungen geeignet.

Beispiel 2

40 0,6 g Tiamulin-hydrogenfumarat, 3,0 g Nalidixsäure und 1,4 g Milchzucker werden miteinander vermischt. Das Verhältnis der beiden Wirkstoffe zueinander beträgt 1 : 5. Von diesem Präparat werden, bezogen auf den reinen Wirkstoff, 10–20mg/kg Körpergewicht per os verabreicht.

45 Das Gemisch wurde in 100 ml Wasser suspendiert. Fünf Würfe Ferkel (50 Ferkel) wurden behandelt. Dabei erhielt jedes Tier (gesunde wie kranke Tiere) 1 ml (= 0,036 g) der Suspension per os. Schon nach der ersten Behandlung hörte der Durchfall der kranken Tiere auf. Neue Erkrankungen und Rückfälle waren nicht zu verzeichnen.

Beispiel 3

10,0 g Tiamulin-hydrogenfumarat, 2,0 g Oxolinsäure und 100,0 ml für Injektionszwecke geeignetes Öl werden zu einer Suspension verarbeitet.

55 Von dieser Suspension wurden je 10 ml in jeden Zitzenkanal von 5 an Euterentzündung leidenden Kühen infundiert. Die Symptome der akuten Entzündung (geschwollenes, warmes Euter, makroskopisch wahrnehmbare Veränderung der Milch) besserten sich nach der ersten Behandlung wesentlich. Eine Woche nach der dritten Applikation wurde eine bakteriologische Untersuchung vorgenommen, deren Ergebnis negativ war.