

DEUTSCHE DEMOKRATISCHE REPUBLIK



(12) Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 17 Absatz 1 Patentgesetz

PATENTSCHRIFT

(19) DD (11) 273 978 A5

4(51) A 61 K 31/505
A 61 K 31/47

AMT FÜR ERFINDUNGS- UND PATENTWESEN

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

(21)	AP A 61 K / 313 199 3	(22)	25.02.88	(44)	06.12.89
(31)	719/87	(32)	25.02.87	(33)	HU
(71)	siehe (73)				
(72)	Magyar, Károly, Dr.; Varga, János, Dr.; Simon, Ferenc, Dr.; Szauder, Hedvig; Fekete, Pál, Dr.; Romváry, Attila, Dr.; Fgri, János; Zukovics, Katalin, HU				
(73)	EGIS Gyógyszergyár, Budapest, HU				
(74)	Internationales Patentbüro Berlin, Wallstraße 23/24, Berlin, 1020, DD				
(54)	Verfahren zur Herstellung einer veterinärmedizinischen Komposition				

(55) Anwendung zur Vorbeugung oder Behandlung von bakteriellen Infektionen bei Geflügel, starke Wirkung gegen *Pasteurella multocida*, Geflügelcholera

(57) Erfindungsgemäß wird eine veterinärmedizinische Komposition und/oder Futterprämix mit synergetischer Wirkung zur Verfügung gestellt zur Vorbeugung oder Heilung einer besonders bei Geflügel auftretenden bakteriellen Infektion, in der Weise hergestellt, daß 1–100 Masseile 2,4-Diamino-5-(3',4',5'-trimethoxy-benzyl)-pyrimidin und/oder 1–100 Masseile 2,4-Diamino-5-(3',4'-dimethoxybenzyl)-pyrimidin, weiterhin 1–100 Masseile 2,6-Dimethoxy-4-sulfanylamidopyrimidin oder dessen physiologisch verträgliches Salz und 1–100 Masseile 8-Hydroxychinolin oder dessen physiologisch verträgliches Säureadditionssalz gegebenenfalls zusammen mit bei der Arzneimittelherstellung und/oder der Prämixherstellung gebräuchlichen Trägerstoffen und/oder Zusatzstoffen vermischt werden.

ISSN 0432-6461

4 Seiten

Patentansprüche:

1. Verfahren zur Herstellung einer veterinärmedizinischen Komposition und/oder eines Futterprämixes mit synergetischer Wirkung zur Vorbeugung oder Heilung einer besonders bei Geflügel auftretenden bakteriellen Infektion, **dadurch gekennzeichnet**, daß 1-100 Massteile 2,4-Diamino-5-(3',4',5'-Trimethoxybenzyl)-pyrimidin und/oder 1-100 Massteile 2,4-Diamino-5-(3',4'-dimethoxybenzyl)-pyrimidin, weiterhin 1-100 Massteile 2,6-Dimethoxy-4-sulfanylamidopyrimidin oder dessen physiologisch verträgliches Salz und 1-100 Massteile 8-Hydroxychinolin oder dessen physiologisch verträgliches Säureadditionssalz gegebenenfalls zusammen mit bei der Arzneimittelherstellung und/oder bei der Prämixherstellung gebräuchlichen Trägerstoffen und/oder Zusatzstoffen vermischt werden.
2. Verfahren nach Anspruch 1, **dadurch gekennzeichnet**, daß die Wirkstoffe im gleichen Masseverhältnis verwendet werden.

Anwendungsgebiet der Erfindung

Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung einer veterinärmedizinischen Komposition und/oder Futterprämix mit synergetischer Wirkung. Die erfindungsgemäße Komposition bzw. das Prämix weist eine besonders bei Geflügel auftretenden, von Bakterien, Pilzen, Protozoen verursachten (im weiteren: bakteriellen), Infektionen vorbeugende beziehungsweise diese heilende Wirkung auf.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

In der Geflügelzucht können verschiedene Infektionen bakteriellen Ursprungs Tiersterben verursachen; solche Infektionen sind zum Beispiel die Geflügelcholera, die Pneumomykose, die Kokzidiose usw. Das die Wirtschaftlichkeit der Geflügelzucht in besonders hohem Maße beeinflussende Tiersterben bei Tagesküken ist außerdem meistens auf Infektionen durch *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium* und von Fall zu Fall durch *Staphylococcus aureus* zurückzuführen.

Zur Bekämpfung der obigen Infektionen werden verschiedene Medikamente verwendet.

Aus der HU-PS Nr. 151 027 ist die Kombination von 2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxybenzyl)-pyrimidin (Trimethoprim) und N-(2-Chinoxalin)-sulfanylamid (Sulfachinoxalin) bekannt, die zur Behandlung von Geflügelkrankungen, die durch Bakterien und Protozoen verursacht werden, geeignet ist. Das bekannte Präparat hat den Nachteil, daß das Sulfachinoxalin ziemlich toxisch ist und die blutbildenden Organe und Gefäßwände der Tiere in einem bedeutenden Ausmaß schädigt. Außerdem ist das Präparat auch gegen Kokzidiose verhältnismäßig wirksam, auf die häufigsten Bakterienstämme wirkt es jedoch nur in relativ hoher Dosis.

Bei Infektionen größeren Ausmaßes werden die Tiere, um die Sterberate zu senken, mit Antibiotika behandelt. Der Nachteil bei der Anwendung der Antibiotika besteht darin, daß sich nach Ablauf einer relativ kurzen Anwendungszeit eine Resistenz herausbildet. Ein weiterer wesentlicher Nachteil ist, daß sich auch bei dem das Fleisch des behandelten Geflügels konsumierenden Menschen Resistenz herausbilden kann.

Ziel der Erfindung

Ziel der Erfindung ist die Bereitstellung eines Heilpräparates, welches die bei der Geflügelzucht problematischen Infektionen in kleiner Dosis wirksam hemmt.

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Verbindungen aufzufinden, welche die gewünschten Eigenschaften aufweisen und die insbesondere eine wirksame Behandlung der durch *Pasteurella multocida* verursachten Geflügelcholera ermöglicht, der besonders große wirtschaftliche Bedeutung zukommt.

Es wurde untersucht, welche der in der Veterinärmedizin gebräuchlichen Verbindungen mit antibakterieller Wirkung bei der Behandlung der obigen Infektionen in Betracht kommen.

Das 2,6-Dimethoxy-4-(sulfanylamido)-pyrimidin (Sulfadimethoxin) gehört zu den am wenigsten toxischen Sulfonamiden, das im Gegensatz zum Sulfachinoxalin die blutbildenden Organe und die Gefäßwände nicht schädigt. Aus der GB-PS Nr. 875 652 ist bekannt, daß die antibakterielle Wirkung von Sulfonamiden durch Trimethoprim potenziert werden kann. Eigenen Untersuchungen zufolge hemmt - wie aus Tabelle 1 ersichtlich - das Gemisch aus Trimethoprim und Sulfadimethoxin im Masseverhältnis 1:1 in vitro das Bakterienwachstum besser als die einzelnen Komponenten jede für sich.

Es wurde nun gefunden, daß die Kombination von 2,4-Diamino-5-(3',4',5'-trimethoxybenzyl)-pyrimidin (Trimethoprim) und/oder 2,4-Diamino-5-(3',4'-dimethoxybenzyl)-pyrimidin (Diaveridin) sowie von 2,6-Dimethoxy-4-(sulfanylamino)-pyrimidin (Sulfadimethoxin) und 8-Hydroxychinolin eine wirksame antibakterielle Wirkung auf die bei Geflügel am häufigsten Infektionen hervorrufenden Bakterienarten ausüben.

Obwohl jede der obigen Verbindungen auch an sich in vitro eine antibakterielle Wirkung besitzt, ist zu der Hemmwirkung eine sehr hohe Dosis an Trimethoprim, Diaveridin und Sulfadimethoxin notwendig. Das 8-Hydroxychinolin ist in vitro bereits in einer relativ geringen Dosis wirksam, bei einer Anwendung in vivo jedoch bildet sich im Blutplasma das erforderliche therapeutische Niveau nicht heraus. Deshalb ist es für den Fachmann überraschend, daß beispielsweise gegenüber dem Stamm *Pasteurella multocida* in vitro 0,1 µg/ml Trimethoprim beziehungsweise Diaveridin, 0,1 µl/ml Sulfadimethoxin und 0,1 µg/ml 8-Hydroxychinolinsulfat zusammen von bakterizider Wirkung sind.

Diese Feststellung wird durch die folgenden Versuchsergebnisse gestützt. In Phenolrot-Glucose Nährboden (Hersteller: Difco) wurden mit der Methode der Reihenverdünnung die minimalen hemmenden Konzentrationswerte (MIC) der obigen Verbindungen und ihrer aus zwei beziehungsweise drei Komponenten bestehenden Kombinationen gegenüber den folgenden aus Geflügel isolierten Bakterienstämmen bestimmt:

- A - *Staphylococcus aureus*
- B - *Escherichia coli* 1
- C - *Escherichia coli* 2
- D - *Salmonella typhimurium*
- E - *Pasteurella multocida*
- F - *Aspergillus fumigatus*

In der Tabelle 1 werden die die bakterizide Wirkung gewährleistenden MIC-Werte in µg/ml angegeben.

Tabelle 1

Untersuchte Verbindungen	MIC-Werte µg/ml) im Falle der Bakterienstämme					
	A	B	C	D	E	F
Trimethoprim	200	200	200	200	100	200
Diaveridin	200	200	150	200	150	200
Sulfadimethoxin	200	200	200	200	200	200
8-Hydroxychinolinsulfat	5	25	25	50	1	25
Gemisch aus Trimethoprim und Sulfadimethoxin im Masseverhältnis 1:1	200	200	200	200	200	100
Gemisch aus Diaveridin und Sulfadimethoxin im Masseverhältnis 1:1	200	200	200	200	200	200
Gemisch aus Trimethoprim und 8-Hydroxychinolinsulfat im Masseverhältnis 1:1	10	50	50	50	1	50
Gemisch aus Diaveridin und 8-Hydroxychinolinsulfat im Masseverhältnis 1:1	10	50	50	50	2	50
Gemisch aus Trimethoprim, Sulfadimethoxin und 8-Hydroxychinolinsulfat im Masseverhältnis 1:1	3	10	10	15	0,3	10
Gemisch aus Diaveridin, Sulfadimethoxin und 8-Hydroxychinolinsulfat im Masseverhältnis 1:1	4	15	15	10	0,3	10

Aus der Tabelle 1 ist gut ersichtlich, daß im Falle der untersuchten Bakterienstämme in der erfindungsgemäßen Kombination das Trimethoprim, das Diaveridin und das Sulfadimethoxin zu $1/40$ – $1/1000$ Teil der für sich gemessenen MIC-Werte, das 8-Hydroxychinolinsulfat zu $1/5$ – $1/10$ Teil des für sich gemessenen MIC-Wertes in vitro wirksam sind. Im Sinne der Erfindung werden im allgemeinen 1–100 Masseteile Trimethoprim und/oder 1–100 Masseteile Diaveridin, weiterhin 1–100 Masseteile Sulfadimethoxin und 1–100 Masseteile 8-Hydroxychinolinsulfat, gegebenenfalls zusammen mit bei der Arzneimittelherstellung und/oder der Prämixherstellung gebräuchlichen Trägerstoffen und Zusatzstoffen, miteinander vermischt.

Die einzelnen Wirkstoffe können auch in Form ihrer physiologisch verträglichen Salze beziehungsweise ihrer Säureadditionssalze verwendet werden. Beispielsweise wird das Sulfadimethoxin vorzugsweise in Form seines Natriumsalzes, das 8-Hydroxychinolin hingegen vorzugsweise in Form seines Sulfats angewandt.

Die Wirkstoffe beziehungsweise ihre physiologisch verträglichen Salze werden besonders vorteilhaft in gleichem Masseverhältnis miteinander vermischt.

Das Gemisch von Sulfadimethoxin, 8-Hydroxychinolin, Trimethoprim und/oder Diaveridin kann den Tieren auch an sich peroral, zum Beispiel im Trinkwasser gelöst oder dem Futter beigemischt, verabreicht werden, oder es wird mit den bei der Arzneimittelherstellung gebräuchlichen Trägerstoffen zu veterinärmedizinischen Präparaten formuliert.

Gemäß einer Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens werden Arzneimittelpräparate, vorzugsweise in Wasser lösliche oder suspendierbare Pulvergemische oder Suspensionen, hergestellt. Als physiologisch verträgliche Trägerstoffe werden zweckmäßig Zucker oder Stärkehydrolysat verwendet, und das Arzneimittelpräparat kann auch verschiedene Zusatzstoffe, wie zum Beispiel Vitamine, Mineralsalze, Spurenelemente, Antioxydanten, Suspendiermittel, Emulgiermittel, Dispergiermittel usw. enthalten.

Vorteilhaft ist es, ein Pulvergemisch herzustellen, das neben 35 Masseteilen physiologisch verträglichem Trägerstoff das erfindungsgemäße Wirkstoffgemisch in einer Menge von 15 Masseteilen enthält. Dieses Präparat wird zur Behandlung der Tiere in 100000 Masseteilen Trinkwasser gelöst oder suspendiert.

Gemäß einer weiteren vorteilhaften Variante des erfindungsgemäßen Verfahrens wird das Wirkstoffgemisch oder das daraus hergestellte pulverartige Heilpräparat dem Futter zugesetzt. Um ein gleichmäßiges Untermischen zu gewährleisten, ist es zweckmäßig, zuerst einen Futterprämix herzustellen, und diesen dann unter das Futter zu mischen.

Bei der Herstellung des Futterprämixes wird zweckmäßig so verfahren, daß man die verwendeten Wirkstoffe mit bei der Prämixherstellung gebräuchlichen Trägerstoffen und/oder Zusatzstoffen vermischt. Es können beispielsweise folgende Trägerstoffe verwendet werden: Weizenmehl (Futtermehl), Weizenkleie, Maismehl, entölte Relskleie, Sojamehl, Stärke, Siliziumdioxid, Kaolin, Zeolith, Kalziumcarbonat usw. Vorteilhafte Trägerstoffe sind das Siliziumdioxid und die Stärke, zum Beispiel Mais- oder Kartoffelstärke. Die Zusatzstoffe können zum Beispiel Spurenelemente, Vitamine, anorganische Salze usw. sein.

Der Futterprämix enthält die Wirkstoffe im allgemeinen in einer Menge von 1–50 Ma.-%. Der Prämix wird dem Geflügelfutter meistens in einer Menge von 0,001–1 Ma.-% beigelegt.

Die als Wirkstoffe verwendeten Verbindungen Trimethoprim, Diaveridin, Sulfadimethoxin und 8-Hydroxychinolin sind bekannte, im Handel erhältliche Verbindungen.

Mit dem erfindungsgemäßen veterinärmedizinischen Präparat können die Tiere bei Auftreten der Symptome einer akuten Infektion therapeutisch behandelt beziehungsweise mit dem dem Futter beigelegten Prämix gefüttert werden, oder man verwendet das Präparat zum Beispiel bei Tagesküken für prophylaktische Zwecke.

Das erfindungsgemäß hergestellte Präparat beziehungsweise Prämix ermöglicht die wirksame Bekämpfung mehrerer bei Geflügel auftretender bakterieller Infektionen. Besondere wirtschaftliche Bedeutung hat die auf den die Geflügelcholera verursachenden Stamm *Pasteurella multocida* ausgeübte energische Hemmwirkung, da es für die Geflügelcholera keine wirklich erfolgreiche spezifische Therapie gibt.

Ausführungsbeispiel

Die Erfindung wird in den folgenden Beispielen näher erläutert, ohne dadurch den Schutzzumfang zu beschränken.

Beispiel 1

15 kg Trimethoprim, 15 kg Sulfadimethoxin, 15 kg 8-Hydroxychinolinsulfat und 450 kg Maisstärke werden miteinander vermischt. 1 Masseteil des erhaltenen Prämixes wird in 100 Masseteile Geflügelnahrung gemischt, und die Tiere werden mit dem so gewonnenen Futter gefüttert.

Beispiel 2

1 kg Diaveridin, 1 kg Sulfadimethoxin, 1 kg 8-Hydroxychinolinsulfat und 60 kg Siliziumdioxid werden miteinander vermischt. 1 Masseteil des erhaltenen Prämixes wird in 100 Masseteile Geflügelnahrung gemischt, bevor sie Verwendung findet.

Beispiel 3

4,5 g Trimethoprim, 4,5 g Sulfadimethoxin-natrium und 7,5 g 8-Hydroxychinolinsulfat werden mit 30 g Polyvinylpyrrolidon und 20 g Zitronensäure vermischt. Das Pulvergemisch wird in 2 Liter Leitungswasser gelöst und dann im Trinkwasser des Geflügels auf 100 Liter verdünnt.

Beispiel 4

4,5 g Trimethoprim, 4,5 g Sulfadimethoxin-natrium und 4,5 g 8-Hydroxychinolinsulfat werden mit 20 g Polyvinylpyrrolidon und 20 g Weinsäure vermischt. Das Pulvergemisch wird in 2 Liter Leitungswasser gelöst und dann im Trinkwasser des Geflügels auf 100 Liter verdünnt.