

1986

5 NOV. 1986



Monsieur le Ministre
de l'Economie et des Classes Moyennes
Service de la Propriété Intellectuelle
LUXEMBOURG

Demande de Brevet d'Invention

I. Requête

Je soussigné, M. [Nom], [Adresse], [Ville], [Pays],
dépenseur de [Montant] francs luxembourgeois,
dépose en votre service, en vertu de votre compétence industrielle,
un brevet d'invention pour lequel je sollicite la délivrance d'un brevet d'invention.

Le dépôt a été effectué le [Date] à [Heure] heures, au Ministère de l'Economie et des Classes Moyennes à Luxembourg.

Je sollicite la délivrance d'un brevet d'invention pour lequel je sollicite la délivrance d'un brevet d'invention.

1. la présente requête pour l'obtention d'un brevet d'invention concernant:
[Description de l'invention]

- 2. la délégation de pouvoir, datée de [Date] le [Lieu];
- 3. la description en langue [Langue] de l'invention en deux exemplaires;
- 4. [Nombre] planches de dessin, en deux exemplaires;
- 5. la quittance des taxes versées au Bureau de l'Enregistrement à Luxembourg.

Je soussigné, en assumant la responsabilité de cette déclaration, que l'inventeur est [Nom],
déclare que l'invention est nouvelle, qu'elle est susceptible d'application industrielle et qu'elle présente un caractère d'invention.

[Préciser si jointe]

Je revendique pour la susdite demande de brevet la priorité d'une des demandes de
brevet déposées en [Pays] le [Date].

Le nom de [Nom] est inscrit sur le brevet d'invention pour son mandataire à Luxembourg.

Je sollicite la délivrance d'un brevet d'invention pour lequel je sollicite la délivrance d'un brevet d'invention.

En [Lieu] le [Date]

M. [Nom]

La susdite demande de brevet d'invention a été déposée au Ministère de l'Economie et des Classes Moyennes, Service de la Propriété Intellectuelle à Luxembourg, en date du [Date].

[Signature]

Et le Ministre

[Signature]

LISTE DES INVENTEURS

=====

1. Ferenc SIMON
84/b., Szakasits Á. u.,
BUDAPEST 1115 - HONGRIE
2. Attila ROMVÁRY
141/a., Bimbó ut,
BUDAPEST 1026 - HONGRIE
3. János VARGA
88., Bokányi Desső u.,
BUDAPEST 1181 - HONGRIE
4. Péter LACZAY
9, Szentmihályi u.,
BUDAPEST 1144 - HONGRIE
5. László FODOR
15, Elek u.,
BUDAPEST 1113 - HONGRIE
6. Edit BRÜCKNER née GÁBOR
28., Lenin ltp.,
PAPA 8500 - HONGRIE

C 018/Cas 283

Ajournement à 18 mois

LU 1880

M E M O I R E D E S C R I P T I F

déposé à l'appui d'une demande de

B R E V E T D ' I N V E N T I O N

au nom de la société éite:

HAJDUSÁGI AGRÁFIPARI EGYESÜLÉS

pour:

"Nouvelles compositions pharmaceutiques
antibactériennes et antiprotozoaires et
procédé pour leur préparation"

C.I. Priorité de la demande de brevet

hongrois No 1581/8- déposée le 28 avril 1981

au nom de ÁLLÁSIKÖZTUDOMÁNYI EGYESÜLÉS.

dont la demanderesse est l'ayant-droit.

La présente invention est relative à de nouvelles compositions pharmaceutiques antibactériennes et antiprotocaires et à un procédé pour les préparer.

L'acide oxolinique (acide 5-éthyl-5,8-dihydro-8-oxo-1,3-dioxolo[4,5g]quinoléine-7-carboxylique) et l'acide nalidixique (acide 1-éthyl-1,4-dihydro-7-méthyl-4-oxo-1,8-naphtyridine-3-carboxylique) sont des composés bien connus en médecine humaine, ainsi qu'en thérapie vétérinaire. Ils sont principalement utilisés comme anti-septiques des voies urinaires dans le domaine de la médecine humaine. Ces composés sont appliqués pour lutter contre des infections provoquées par des bactéries gram-négatives dans l'art vétérinaire.

On dispose de combinaisons connues d'acide oxolinique ou d'acide nalidixique avec des antibiotiques et d'autres acides organiques, également. L'application simultanée de l'acide oxolinique ou de l'acide nalidixique avec la triméthoprime, est décrite par Bartolini et coll. [Bartolini et coll., Drug. Exp. Clin. Res. 6, 311-316 (1980)].

La tiamuline (fumarate acide de 14-désoxy-14-[1-diéthylamino-éthyl]-mercapto-acétoxyll-mutiline est un antibiotique relativement nouveau dans l'art vétérinaire. Il est principalement utilisé dans le traitement des troubles des voies respiratoires et gastro-intestinales des porcs. Il soigne avec succès la pneumonie et la dysenterie du porc, provoquées par Mycoplasma [Burch et coll., Vet. Rec. 10, 235-237 (1983)].

L'effet de la tiamuline sur les bactéries gram-positives (Staphylococcus, Streptococcus, Mycoplasma et Treponema est décrit dans le brevet britannique n° 2 027 591.

La gamme d'activité de la tiamuline vis-à-vis des bactéries gram-négatives est relativement étroite. D'après les résultats d'essais microbiologiques

(Forster, J. et Pickles, G., IPVS Congress, Zagreb, juin 13-15, 1978).

La présente invention a pour objet de préparer des combinaisons pharmaceutiques d'antibiotiques connus, qui, non seulement réduisent considérablement les dépenses, mais manifestent l'effet individuel de deux ou plusieurs composants de façon synergique.

On a maintenant constaté qu'en appliquant le fumarate acide de tiamuline avec des acides organiques antibactériens et antiprotozoaires, de préférence l'acide oxolinique et/ou l'acide nalidixique, on peut observer une nette synergie vis-à-vis de certaines souches à côté des caractéristiques curatives des composants distincts dont les gammes d'activité sont différentes (par exemple, un effet d'inhibition in vitro sur Streptococci et E. coli).

En partant de ces faits, la présente invention est relative à de nouvelles compositions pharmaceutiques exerçant un effet synergique et utiles pour traiter des infections respiratoires, gastrointestinales et urogénitales chez des animaux domestiques, qui comprennent le fumarate acide de tiamuline antibiotique et des acides organiques antibactériens-antiprotozoaires, de préférence l'acide oxolinique ou l'acide nalidixique ou un dérivé de ceux-ci, soluble dans l'eau et acceptable du point de vue pharmaceutique, selon un rapport pondéral de 1:5 à 5:1, mélangés à des supports solides ou liquides acceptables du point de vue pharmaceutique.

La présente invention fournit aussi un procédé de préparation d'une nouvelle composition synergique antibactérienne-antiprotozoaire utile pour le traitement d'infections respiratoires, gastrointestinales et urogénitales chez des animaux domestiques selon lequel on mélange le fumarate acide de tiamuline avec un acide organique antibactérien-antiprotozoaire, de préférence

l'acide oxolinique ou l'acide nalidixique, ou un sel soluble dans l'eau acceptable du point de vue pharmaceutique de celui-ci, selon un rapport pondéral de 5:1 à 1:5 et avec des supports inertes, non toxiques utilisés dans l'art vétérinaire.

Des tests microbiologiques sont effectués pour étudier l'effet inhibiteur *in vitro* des composés actifs vis-à-vis de différentes souches de bactéries et établir leur synergie. On a utilisé les mêmes isolats de pathogènes comme organismes d'essai, pour faciliter la compréhension. On a déterminé les concentrations inhibitrices minimales (CIM) et les concentrations bactéricides minimales (CBM) de la tiamuline et de l'acide oxolinique ou de l'acide nalidixique. Les résultats sont rassemblés dans les Tableaux I et II. Les valeurs de CIM et de CBM sont exprimées en $\mu\text{g/ml}$.

TABLÉAU I

Intensification de l'activité antibactérienne de la combinaison de thiamuline et d'acide oxolinique, selon un rapport pondéral de 1:1

Organisme d'essai	Thiamuline		Acide oxolinique		Combinaison		Facteur d'intensification
	CJM	CBM	CJM	CBM	CJM	CBM	
<i>Mycobacterium aurum</i>	25	100	25	50	5	25	4 - 10x
<i>Mycobacterium mageritense</i>	50	100	100	100	5	25	8 - 40x
<i>Salmonella typhi muenchen</i>	200	200	1	10	1	1	2 - 400x
<i>Mycobacterium parvum</i>	200	200	5	10	5	5	2 - 80x

TABIEAU II

Intensification de l'activité antibactérienne de la combinaison de thiamine et d'acide nalidixique, selon un rapport pondéral de 1:1

Organisme d'essai	Thiamine		Acide nalidixique		Combinaison		Facteur d'intensification
	CIM	CBM	CIM	CBM	CIM	CBM	
<i>Staphylococcus aureus</i>	25	100	5	200	5	5	2 - 80x
<i>Listeria monocytogenes</i>	50	100	200	200	50	100	2 - 8x
<i>Salmonella typhi</i> murium	200	200	10	10	10	10	2 - 40%
<i>Escherichia paratyphica</i>	200	200	50	50	50	50	2 - 8%

Les tests in vitro démontrent l'effet synergique
présenté par la combinaison vis-à-vis de certaines souches
de bactéries. L'intensification de l'effet est nettement
montrée contre *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocyto-*
5 *genes*, *Klebsiella pneumoniae* et *Salmonella typhi-murium*.
Le facteur de cette intensification est de 2 à 8 fois en
moyenne, mais il peut atteindre même le taux de 400 fois.

Les préparations conformes à la présente inven-
tion peuvent être appliquées à des doses plus petites et
10 plus économiques grâce à leurs propriétés synergiques.
Comme ces combinaisons ont un plus large spectre, elles
peuvent être utilisées avec succès dans le traitement
de maladies respiratoires et autres maladies relevant
de complications bactériennes secondaires et du mycoplasma.

15 Les combinaisons de la présente invention
offrent un autre avantage en ce que le développement
d'effets secondaires toxiques est limité et que la période
d'arrêt nécessaire pour empêcher la présence de résidus
médicamenteux dans des tissus comestibles est réduite.

20 Ces avantages proviennent de l'utilisation de doses plus
faibles de composants actifs dans les combinaisons.

Les préparations conformes à la présente inven-
tion peuvent être produites selon des techniques connues,
à savoir par mélange ou dissolution de composants actifs
25 dans des supports utilisés dans l'art vétérinaire.

La formulation de la préparation est choisie en
fonction du cas donné. Elle peut être appliquée oralement
mêlée à la nourriture ou dans l'eau de boisson, prin-
cipalement dans des unités à grande échelle ou par voie
30 parentérale pour un traitement individuel ou en série.

L'application parentérale peut être intra-
musculaire, intra-oculaire ou intramammaire. La prépara-
tion à usage parentéral est répartie sur un support,
de préférence du lactose, selon un rapport pondéral de
35 1:1 à 1:51 et elle est ensuite dissoute dans un solvant

convenable, de préférence de l'eau, du diméthylformamide ou une huile végétale, selon un rapport pondéral de 1:1 à 1:25.

5 On peut obtenir des effets favorables avec les compositions pharmaceutiques synergiques conformes à la présente invention, dans les cas suivants

- . entérite due aux souches Salmonella, Klebsiella et E. coli;
- . métrite provoquée par les souches Proteus, 10 E. coli, Streptococcus, Staphylococcus;
- . mastite provoquée par les souches Streptococcus, Staphylococcus, E. coli, Klebsiella et Mycoplasma chez le bétail, les veaux et les chiens;
- . 15 maladies des voies digestives et respiratoires des porcs (par exemple, la diarrhée due à E. coli, la dysenterie porcine, la pneumonie provoquée par Mycoplasma;
- . 20 maladies des organes digestifs et respiratoires des lapins et de la volaille (infections par E. coli, etc.).

La dose orale, qui est proposée pour une préparation soluble dans l'eau contenant 60,0% en poids de composant actif, est la suivante:

- . 25 dans le cas d'entérite:
 - 400 mg/animal, jour pour les veaux
 - 350 mg/l pour les porcelets
- . dans le cas d'entérite et d'infections urinaires:
 - 30 200-400 mg, animal, jour pour les chiens.

Lorsque les aliments sont traités avec un pré-mélange contenant 60,0% de composants actifs la dose préconisée pour un traitement continu de cinq jours, est de:

- . 35 dans le cas d'infection des organes digestifs

et respiratoires et de dysenterie porcine:

200-400 mg/kg d'aliments pour les porcs

. dans le cas d'infection des organes digestifs
et respiratoires:

5 150-250 mg/kg d'aliments pour les lapins et
300-400 mg/kg d'aliments pour la volaille.

On propose une dose quotidienne de 5,0 g du
mélange contenant 60,0% de composants actifs dans des
capsules, pour une utilisation intrautérine.

10 L'utilisation des préparations conformes à la
présente invention n'est pas limitée à la lutte contre
les éléments pathogènes ou au traitement des espèces
énumérés ci-dessus ou dans les exemples suivants.

Exemple 1

15 On a mélangé et introduit dans une capsule
intrautérine:

1,5 g de fumarate acide de tiamuline;
1,5 g d'acide oxolinique; et
2,0 g de lactose.

20 On a traité 24 vaches par voie intrautérine
avec ces capsules, pendant les 3 jours consécutifs
suivant immédiatement le vêlage. L'involution a été plus
rapide et une métrite et une rétention du placenta ne
se sont pas développées. On a prévenu des infections
25 bactériennes par ce traitement.

Exemple 2

On a mélangé:

0,6 g de fumarate acide de tiamuline;
3,0 g d'acide nalidixique; et
30 1,4 g de lactose.

On a mis la préparation en suspension dans
100 ml d'eau.

50 porcelets provenant de 8 vaches ont été
traités par voie orale avec 1,0 ml de la suspension.

35 Les symptômes cliniques ont disparu chez tous les

animaux après le premier traitement. On n'a observé ni nouveaux cas, ni rechutes.

Exemple 3

5 On a mis en suspension, dans 100,0 ml d'huile pour injection:

10,0 g de fumarate acide de tiamuline; et
2,0 g d'acide oxolinique.

10 On a perfusé 10 ml de cette suspension par voie intramammaire, par l'intermédiaire du canal d'un trayon, chez 5 vaches souffrant de mastite. Les symptômes des inflammations aiguës (pis gonflé et chaud, changement macroscopique du lait secrété, etc.) ont considérablement diminué après le premier traitement. Des tests bactériologiques effectués une semaine après le troisième traitement,
15 ont donné des résultats complètement négatifs.

Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'invention ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en oeuvre, de réalisation et d'application qui viennent d'être décrits de façon plus explicite; elle en embrasse au contraire
20 toutes les variantes qui peuvent venir à l'esprit du technicien en la matière, sans s'écarter du cadre, ni de la portée de la présente invention.

REVENDICATIONS

1. Composition pharmaceutique synergique anti-bactérienne-antiprotosoaire utile dans le traitement de maladies infectieuses des voies respiratoires, gastro-intestinales et urogénitales chez des animaux domestiques, caractérisée en ce qu'elle comprend du fumarate acide de tiamuline et des acides organiques antibactériens-antiprotosoaires ou un dérivé soluble dans l'eau acceptable du point de vue pharmaceutique de ceux-ci, en un rapport pondéral de 1:5 à 5:1, mélangés à des supports solides ou liquides inertes, non toxiques utilisés dans l'art vétérinaire.

2. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce que l'acide organique est l'acide oxolinique ou l'acide nalidixique.

3. Composition suivant la revendication 1, pour l'administration orale, caractérisée en ce qu'elle comprend des composants actifs en une dose de 5 à 15 mg/kg de poids corporel.

4. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce que le support est le lactose.

5. Composition suivant la revendication 4, pour l'application intrautérine, caractérisée en ce qu'elle comprend les composants actifs à raison de 60% en poids du mélange introduit dans une capsule, à la dose quotidienne de 5,6 g/animal.

6. Composition suivant la revendication 1, caractérisée en ce que le support est une huile végétale stérilisée et purifiée, acceptable dans l'art vétérinaire.

7. Composition suivant la revendication 6 pour l'application intra-mammaire, caractérisée en ce que les composants actifs se trouvent en une quantité de 0,1 à 2,1 g par pis.

8. Propriété de préparation d'une nouvelle composition synergique antibactérienne-antiprotosoaire utile

pour traiter des infections des voies respiratoires, gastrointestinales et urogénitales chez des animaux domestiques, caractérisé en ce qu'on mélange du fumarate acide de tiamuline avec un acide organique antibactérien-antiprotozoaire ou un sel soluble dans l'eau acceptable du point de vue pharmaceutique de celui-ci selon un rapport pondéral de 5:1 à 1:5, et avec des supports inertes non toxiques utilisés dans l'art vétérinaire.

BREVET D'INVENTION

Société dite : HAJDUSÁGI AGRÁRIPARI EGYESÜLÉS

Invention : Ferenc SIMON, Attila ROMVÁRY, János VARGA,
Péter LACEAY, László FODOR, Edit BRÜNNER née GÁBOR

NOUVELLES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES ANTIBACTERIENNES ET
ANTIPROTOZOAIRES ET PROCÉDE POUR LEUR PRÉPARATION.

Précédité d'une Demande de Brevet en HONGRIE n° 1681/84
du 28 Avril 1984.

ABRÉGÉ DESCRIPTIF

La présente invention est relative à de nouvelles compositions pharmaceutiques antibactériennes et antiprotozoaires.

Ces compositions se caractérisent en ce qu'elles comprennent du fumarate acide de tiamuline et des acides organiques antibactériens-antiprotozoaires ou un dérivé soluble dans l'eau acceptable du point de vue pharmaceutique de ceux-ci, en un rapport pondéral de 1:5 à 5:1, mélangés à des supports solides ou liquides inertes.