



SCHWEIZERISCHE EidGENOSSENSCHAFT
EIDGENÖSSISCHES INSTITUT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

(11) CH 696 629 A5

(51) Int. Cl.: A61K 31/522 (2006.01)
A61K 31/65 (2006.01)
A61K 31/4164 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01)

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

(12) **PATENTSCHRIFT**

(21) Gesuchsnummer: 00998/04

(73) Inhaber:
Ficaar, Inc., 1406 Park Street, Suite 400
Alameda, California 64501 (US)

(22) Anmeldedatum: 14.10.2003

(72) Erfinder:
Robert Hines, Fayetteville, NC 28304 (US)
Ernest L. Bonner, Alameda, CA 94501 (US)

(30) Priorität: 15.10.2002 US 10/271,117

(74) Vertreter:
Schneider Feldmann AG Patent- und Markenanwälte,
Beethovenstrasse 49, Postfach 623
8039 Zürich (CH)

(24) Patent erteilt: 31.08.2007

(86) Internationale Anmeldung:
PCT/US 2003/003265

(45) Patentschrift veröffentlicht: 31.08.2007

(87) Internationale Veröffentlichung:
WO 2004/034987

(54) Wirkstoffkombination zur Behandlung von reaktiver Arthritis oder Bursitis.

(57) Eine pharmazeutische Formulierung zur Behandlung von Zuständen bei Menschen, die entweder mit reaktiver Arthritis oder Bursitis oder beidem einhergehen, die eine Kombination von Acyclovir, Minocyclin-Hydrochlorid und Metronidazol umfasst. Eine alternative Behandlung umfasst die Kombination von Valacyclovir-Hydrochlorid, Minocyclin-Hydrochlorid und Metronidazol.

Beschreibung

Technisches Gebiet

[0001] Diese Erfindung betrifft eine verbesserte pharmazeutische Formulierung zur Behandlung von Symptomen, die bei Menschen mit reaktiver Arthritis oder idiopathischer Bursitis einhergehen.

Industrielle Anwendbarkeit

[0002] Reaktive Arthritis bezeichnet eine Spondyloarthritis, die gewöhnlich als eine Komplikation einer Infektion an anderer Stelle im Körper entsteht. Reaktive Arthritis kann durch Spezies von Shigella-Bakterien (hauptsächlich *Shigella flexneri*), *Yersinia enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, mehrere Spezies von *Salmonella*, Urogenitalpathogene, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Streptococcus pyogenes* und andere, bisher noch nicht identifizierte infektiöse Agenzen verursacht werden.

[0003] Reaktive Arthritis tritt üblicherweise bei jungen Männern und Frauen auf, kann jedoch in jedem Alter auftreten. Betroffene leiden an Gelenkschmerzen, Steifheit, Röte oder Schwellung. Übliche Symptome können Ermattung, Unwohlsein, Fieber und Gewichtsverlust umfassen. Die Gelenke der unteren Extremitäten, einschließlich des Knies, des Knöchels und der Gelenke des Fusses, sind die am häufigsten beteiligten Stellen, aber Symptome können auch in den Handgelenken, Fingern, Ellenbogen, Schultern, im Nacken und im unteren Rücken auftreten. Andere Symptome können Urethritis und Prostatitis bei Männern sowie Zervizitis oder Salpingitis bei Frauen umfassen. Augenerkrankung ist üblich und reicht von vorübergehender, asymptomatischer Konjunktivitis bis zu aggressiver anteriorer Uveitis, die gelegentlich zu Erblindung führt. Schleimhautläsionen und Nagelveränderungen sind häufig. In weniger häufigen oder seltenen Fällen umfassen Manifestationen der reaktiven Arthritis Herzleitungsdefekte, Aortainsuffizienz, Läsionen des zentralen oder peripheren Nervensystems und pleuropulmonale Infiltrate.

[0004] Die Behandlung von Patienten, die an reaktiver Arthritis leiden, mit nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln («NSAID») stellt einen Nutzen bereit, obwohl die Symptome der reaktiven Arthritis selten vollständig gelindert werden und einige Patienten überhaupt nicht reagieren. Die bevorzugte initiale Behandlung der Wahl für akute reaktive Arthritis ist Indometacin in geteilten Dosen von 75 bis 150 Milligramm pro Tag. Das NSAID des letzten Auswegs aufgrund seiner potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen ist Phenylbutazon in Dosen von 100 Milligramm zwei- oder dreimal pro Tag. Patienten mit Enkräftigungssymptomen, die gegenüber einer NSAID-Therapie refraktär sind, können mit cytotoxischen Mitteln, wie Azathioprin oder Methotrexat, oder mit Sulfasalazin behandelt werden. Tendinitis, andere Läsionen und Uveitis können von Kortikosteroiden profitieren. Minocyclin-Hydrochlorid, ein halbsynthetisches Derivat von Tetracyclin, ist für Infektionen angezeigt, die durch mindestens einen *Shigella*-Mikroorganismus, *Streptococcus pyogenes* und *Neisseria gonorrhoeae* verursacht werden. Es ist daher eine anerkannte Behandlung in Fällen von reaktiver Arthritis, die von diesen biologischen Einheiten ausgelöst werden.

[0005] Langzeit-Follow-up-Studien legten nahe, dass einige Gelenksymptome bei vielen, wenn nicht den meisten Patienten mit reaktiver Arthritis persistieren. Rezidive der akuter Symptome sind üblich, und bis zu fünfundzwanzig Prozent der Patienten werden entweder arbeitsunfähig oder sind gezwungen, aufgrund bleibender Gelenkprobleme den Beruf zu wechseln.

[0006] Bursitis ist eine Entzündung einer Bursa, eines dünnwandigen Sacks, der mit Synovialgewebe ausgekleidet ist. Die Funktion der Bursa ist, die Bewegung von Sehnen und Muskeln über Knochenvorsprünge zu erleichtern. Bursitis kann durch übermäßige Reibungskräfte, Trauma, systemische Erkrankung, wie rheumatoide Arthritis oder Gicht, oder Infektion hervorgerufen werden. Die üblichste Form der Bursitis ist subakromial. Eine Trochanterbursitis bewirkt, dass die Patienten Schmerz über die laterale Partie der Hüfte und des oberen Oberschenkels und Empfindlichkeit über die posteriore Partie des grossen Trochanters spüren. An der retrocalcanealen Bursitis ist die Bursa beteiligt, die sich zwischen Fersenbein und der posterioren Oberfläche der Achillessehne befindet. Es werden Schmerzen auf der Rückseite der Ferse empfunden, und entweder auf der medialen oder der lateralen Seite der Sehne oder auf beiden kommt es zu Schwellung. Eine retrocalcaneale Bursitis tritt in Verbindung mit Spondyloarthritis, rheumatoider Arthritis, Gicht und Trauma auf.

[0007] Die Behandlung der Bursitis besteht gewöhnlich aus dem Verhindern des verschlimmernden Zustands, Ruhigstellen des beteiligten Teils, einem NSAID und lokaler Steroidinjektion. Langfristig kann Bursitis zum Verlust der Verwendbarkeit eines Gelenks und zu chronischem Schmerzsyndrom führen.

[0008] Die Langzeitwirkungen von reaktiver Arthritis und Bursitis reichen von chronischem Schmerz bis zu verkrüppelnder Behinderung. Es wird auch angenommen, dass es sich bei vielen Fällen von Osteoarthritis und psoriatischer Arthritis in Wirklichkeit um reaktive Arthritis handelt. Unglücklicherweise behandeln gegenwärtige Verfahren des Managements die Symptome dieser Erkrankungen anstatt ihrer zugrundeliegenden Pathogene.

Offenbarung der Erfindung

[0009] Die Erfinder haben entdeckt, dass signifikante Vorteile durch Behandlung von Menschen, die von Zuständen in Verbindung mit reaktiver Arthritis oder Bursitis betroffen sind, unter Verwendung von Kombinationen von Acyclovir, Mino-

cyclin-Hydrochlorid und Metronidazol oder alternativ Valacyclovir-Hydrochlorid, Minocyclin-Hydrochlorid und Metronidazol erhalten werden können.

[0010] Acyclovir ist ein antivirales Arzneimittel. Der chemische Name von Acyclovir lautet 2-Amino-1,9-dihydro-9-[(2-hydroxyethoxy)methyl]-6H-purin-6-on. Acyclovir ist unter dem Markennamen ZOVIRAX® in Kapseln, Tabletten oder Suspension kommerziell erhältlich. Es wurde gezeigt, dass Acyclovir sowohl in vitro als auch in vivo antivirale Wirkung gegen Herpes-simplex-Virus Typ I und II, Varicella-Zoster-Virus, Epstein-Barr-Virus und Cytomegalievirus besitzt.

[0011] Valacyclovir-Hydrochlorid (unter dem Markennamen Valtrex® vertrieben) ist das Hydrochloridsalz des L-Valylesters von Acyclovir. Der chemische Name von Valacyclovir-Hydrochlorid lautet L-Valin-2-[(2-amino-1,6-dihydro-6-oxo-9H-purin-9-yl)-methoxy]ethylester, Monohydrochlorid. Valacyclovir-Hydrochlorid wird im Körper schnell und nahezu vollständig in Acyclovir umgewandelt.

[0012] Minocyclin-Hydrochlorid ist ein bakteriostatisches Antibiotikum, das seine antimikrobielle Wirkung durch Hemmung der bakteriellen Proteinsynthese entfaltet. Es wurde gezeigt, dass es gegen Gram-negative Bakterien, einige Gram-positive Bakterien und andere Mikroorganismen wirksam ist.

[0013] Metronidazol ist ein orales synthetisches antiprotozoisches und antibakterielles Mittel. Zuvor war es für die Behandlung von symptomatischer Trichomoniasis, Darmamöbiasis und eines breiten Spektrums an intraabdominalen, Haut- und gynäkologischen, Knochen- und Gelenkinfektionen, Infektionen des unteren Atemwegstrakts und des zentralen Nervensystems, von bakterieller Septikämie und Endokarditis angezeigt.

[0014] Die bevorzugte Ausführungsform einer Formulierung zur Behandlung der Symptome von reaktiver Arthritis oder idiopathischer Bursitis oder von beidem bei Menschen umfasst die Kombination von Acyclovir, Minocyclin-Hydrochlorid und Metronidazol. Eine alternative Formulierung umfasst den Einsatz von Valacyclovir-Hydrochlorid anstelle von Acyclovir. Die pharmazeutischen Dosierungen der Verbindungen der Kombination können in Kapseln, Tabletten, in Suspensionsform oder durch Injektion verabreicht werden.

[0015] Die Erfindung stellt eine pharmazeutische Kombination bereit, welche die Erkrankungen reaktive Arthritis und Bursitis zur Remission bringt. Behandlung mit der Kombination kann eine Heilung von reaktiver Arthritis und Bursitis bewirken, aber es wurde keine definitive Testung durchgeführt, um diese Tatsache zu bestätigen.

[0016] Daher ist eine hauptsächliche Aufgabe der Erfindung, eine Kombination zur Behandlung von Zuständen bei Menschen bereitzustellen, die entweder mit reaktiver Arthritis oder idiopathischer Bursitis oder mit beidem einhergehen.

[0017] Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung einer Behandlung für Zustände bei Menschen, die entweder mit reaktiver Arthritis oder idiopathischer Bursitis oder mit beidem einhergehen, welche die behandelte Erkrankung zur vollständigen Remission bringt.

[0018] Eine weitere Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung einer Behandlung für jede Konstellation von Symptomen, die einer Behandlung unter Verwendung der vorstehenden Kombination zugänglich sind, einschließlich beispielsweise Fällen von reaktiver Arthritis, die als Osteoarthritis oder psoriatische Arthritis fehldiagnostiziert wurden.

[0019] Noch eine weitere Aufgabe der Erfindung ist die Bereitstellung einer Kombination, die einen pharmazeutischen Träger umfasst, zur Behandlung von Zuständen bei Menschen, die entweder mit reaktiver Arthritis oder idiopathischer Bursitis oder mit beidem einhergehen.

Beste Art und Weise der Durchführung der Erfindung

[0020] U.S.-Patent Nr. 6 087 382 von Bonner et al. beschreibt ein Behandlungsverfahren, das die Verabreichung einer Kombination von L-Lysin, Minocyclin-Hydrochlorid und Metronidazol umfasst. Ein alternatives Verfahren umfasst die Verabreichung von InH für solche Patienten, die für ein Ausgesetztheit gegenüber Mycobakterien positiv getestet wurden, zusammen mit der zugrunde liegenden Kombination von L-Lysin, Minocyclin-Hydrochlorid und Metronidazol. Ein weiteres, im U.S.-Patent Nr. 6 465 473 B1 von Bonner et al. beschriebenes Verfahren umfasst die Verabreichung von Valacylovir-Hydrochlorid mit der zugrunde liegenden Kombination von L-Lysin, Minocyclin-Hydrochlorid und Metronidazol. Ein drittes Behandlungsverfahren, das im U.S.-Patent Nr. 6 197 776 B1 von Bonner et al. beschrieben ist, umfasst die Verabreichung von Acyclovir mit der zugrunde liegenden Kombination von L-Lysin, Minocyclin-Hydrochlorid und Metronidazol. Die bevorzugte Ausführungsform der erfindungsgemäßen Behandlung umfasst eine pharmazeutische Kombination, die Acyclovir, Minocyclin-Hydrochlorid und Metronidazol umfasst. Alternativ kann die Behandlung Valacyclovir-Hydrochlorid, Minocyclin-Hydrochlorid und Metronidazol umfassen. Jede dieser Ausführungsformen kann durch Verabreichung von Pyridoxin-Hydrochlorid, Glucosamin, Mangan, Vitamin C und entsalztem Seewasser, wie Essence of Life, ergänzt werden.

[0021] Die Verabreichung erfolgt in der Regel oral mittels Kapseln, Tabletten oder in Suspensionsform, aber die Zufuhr kann auch durch Injektion oder jedes andere, üblicherweise zur Verabreichung innerlicher Medizinen verwendetes Verfahren erfolgen.

[0022] Wie L-Lysin, hemmt Acyclovir Herpes-simplex-Viren, aber durch einen anderen Mechanismus. Während L-Lysin die Replikation des Virus stoppt, indem es die Initiation des Replikationsvorgangs hemmt, hemmt Acyclovir die wirksame Replikation von aktiv replizierenden Viruspartikeln, indem es die Replikation der Herpesvirus-DNA stoppt. Dies erfolgt entweder durch kompetitive Hemmung oder Inaktivierung der viralen DNA-Polymerase oder Einbringen einer Termination

der wachsenden Virus-DNA-Kette. Bei Doppelblindtests wurde gefunden, dass die Verabreichung der Kombination von Acyclovir, Minocyclin-Hydrochlorid und Metronidazol eine wirksame Behandlung für reaktive Arthritis und Bursitis darstellt. Im Stand der Technik wurde Acyclovir niemals zur Behandlung von Arthritis oder Bursitis verwendet. Es scheint für die Behandlung dieser Erkrankungen nicht allein wirksam zu sein. Die tägliche Dosis von Acyclovir kann von 200 mg bis 4 Gramm variieren. Die bevorzugte Dosis von Acyclovir beträgt 400 mg zweimal täglich.

[0023] Die bevorzugte Dosis von Minocyclin-Hydrochlorid ist eine anfängliche Dosierung von 200 mg, gefolgt von Dosen von 100 mg zweimal täglich. Tägliche Dosen von Minocyclin-Hydrochlorid nach der initialen Verabreichung von 200 mg können von 50 mg bis 200 mg variieren. Auf der Basis ihrer ähnlichen Eigenschaften wird erwartet, dass andere Mitglieder der Tetracyclinfamilie, wie Doxycyclin, in der Kombination anstelle von Minocyclin-Hydrochlorid wirksam eingesetzt werden können.

[0024] Die bevorzugte Dosis von Metronidazol beträgt 250–500 mg zweimal täglich. Die Gesamtdosis von Metronidazol pro Tag kann von 100 mg bis 1000 mg variieren.

[0025] Es ist bekannt, dass die Kombination von Minocyclin-Hydrochlorid, InH und Metronidazol die Vermehrung empfänglicher Organismen, einschliesslich Shigella, Salmonella, Chlamydia, Streptococci und Mycobacteria, hemmt. Die Anmelder haben ferner bestimmt, dass die Kombination von L-Lysin, Minocyclin-Hydrochlorid und Metronidazol eine medizinisch wirksame Behandlung für reaktive Arthritis und Bursitis bereitstellt. Siehe U.S.-Patent Nr. 6 087 382. Es wurde auch gezeigt, dass die Kombination von Acyclovir, L-Lysin, Minocyclin-Hydrochlorid und Metronidazol eine wirksame Behandlung für diese Zustände bereitstellt. Siehe U.S.-Patent Nr. 6 197 776. Patienten mit schwerwiegenden Symptomen, einschliesslich Gelenkschwellung und Gelenkkontraktuuren, von denen nicht angenommen wurde, dass sie Kandidaten für eine Behandlung unter Verwendung der Kombination von nur L-Lysin, Minocyclin-Hydrochlorid und Metronidazol sind, haben als Reaktion auf eine Behandlung mit dieser Kombination und Valacyclovir-Hydrochlorid ebenfalls erhebliche vorteilhafte Wirkungen erfahren.

[0026] Die bevorzugte Ausführungsform der vorliegenden Erfindung umfasst die Kombination von Acyclovir oder dessen Prodrug, Valacyclovir, mit Minocyclin-Hydrochlorid und Metronidazol. Es wird angenommen, dass Acyclovir aufgrund seiner Hemmung der Virusreplikation zu einem erheblichen Nutzen führt. Die Gesamtkombination von Medizin bei jeder dieser Ausführungsformen stellt einen Breitbandansatz dar, von dem angenommen wird, dass er an den zugrunde liegenden Pathogenesen der reaktiven Arthritis und der zuvor als idiopathische Bursitis bezeichneten Erkrankung effizient angreift und ferner eine vorteilhafte Behandlung für reaktive Arthritis in besonderen Fällen, bei denen der Symptomkomplex als Osteoarthritis oder psoriatische Arthritis fehldiagnostiziert wurde, oder in allen anderen ähnlichen Fällen von Fehldiagnosen darstellt.

Beispiele

[0027] Die nachstehenden Beispiele dienen der Veranschaulichung der Erfindung, sollen ihren wirksamen Umfang aber nicht beschränken.

Beispiel 1

[0028] Ein 54-jähriger Mann zeigte Gelenkschmerz in seinem Nacken, oberen Rücken, unteren Rücken, beiden Schultern, beiden Ellenbogen, beiden Handgelenken, beiden Händen, beiden Hüften, beiden Knöcheln, beiden Knien und beiden Achillessehnen am Ansatz. Dieser Patient wies ferner Ergüsse in beiden Knien auf. Er war unfähig, zu rennen oder zu joggen, hatte extreme Schwierigkeiten beim Hocken, war unfähig zum völligen Niederhocken und hatte Schwierigkeiten beim Aufstehen aus einer sitzenden Position. Er wurde mit Acyclovir, 400 mg BID, Minocyclin-Hydrochlorid, 100 mg BID, und Metronidazol, 250 mg BID, 8 Wochen lang behandelt. Der Patient erfuhr einen Rückgang der Gelenkempfindlichkeit an allen erwähnten Gelenken, ausgenommen an dem PIP-Gelenk des dritten Fingers seiner rechten Hand und seinem linken Knie, obwohl diese Empfindlichkeit in diesen beiden Gelenken in ihrer Schwere abgenommen hatte; und einen Rückgang der Knieergüsse. Vor der Behandlung litt der Patient an Steifheit in allen vorstehend genannten Gelenken, die bis zu 18 Stunden täglich andauerte. Nach der Behandlung verblieb die Steifheit in nur vier Gelenken für etwa 10 Minuten täglich.

Beispiel 2

[0029] Ein 79-jährige Frau zeigte Empfindlichkeit in ihrer linken Schulter, im rechten Ellenbogen, in beiden Händen, beiden Knien, ihrer rechten Hüfte, beiden Knöcheln, dem Achillessehnenansatz beider Füsse, ihrem unteren Rücken und beiden Handgelenken. Sie litt ausserdem an Ergüssen in beiden Knien und bilateral an prätibialen Ödemen. Diese Patientin litt etwa 4 Stunden pro Tag an Gelenksteifheit. Nach Behandlung mit Acyclovir, 400 mg BID, Minocyclin-Hydrochlorid, 100 mg BID, und Metronidazol, 250 mg BID, für 8 Wochen verblieb die Empfindlichkeit nur im rechten Knöchel und nahm an diesem Gelenk in ihrer Schwere ab. Die Empfindlichkeit verringerte sich in ihrer Schwere in jedem Gelenk von «mässig bis schwer» vor der Behandlung zu «leicht» nach Behandlung. Die Ergüsse und prätibialen Ödeme waren zurückgegangen. Von einem halbsitzenden Zustand ging die Patientin dazu über, dass sie täglich für 20 Minuten auf einmal herumgehen konnte, und sie konnte ihre Einkaufsaktivitäten und die Durchführung von Hausarbeiten wieder aufnehmen.

[0030] Somit wurden bestimmte bevorzugte Ausführungsformen einer pharmazeutischen Formulierung zur Behandlung von Zuständen bei Menschen beschrieben, die entweder mit reaktiver Arthritis oder idiopathischer Bursitis oder beidem

einhergehen. Während bevorzugte Ausführungsformen beschrieben und offenbart wurden, wird der Fachmann erkennen, dass Modifikationen im wahren Umfang und Geist der Erfindung liegen. Die beigefügten Patentansprüche sollen alle diese Modifikationen umfassen.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Formulierung zur Verwendung bei der Behandlung von reaktiver Arthritis oder Bursitis bei einem Säuger, einschliesslich eines Menschen, umfassend: eine wirksame Menge der Kombination einer ersten Dosierungseinheit, umfassend Acyclovir oder einen pharmazeutisch annehmbaren Ester davon, eine zweite Dosierungseinheit, umfassend ein Mitglied der Tetracyclinfamilie, und eine dritte Dosierungseinheit, umfassend Metronidazol.
2. Pharmazeutische Formulierung, umfassend eine Kombination nach Anspruch 1, wobei: das Mitglied der Tetracyclinfamilie Minocyclin-Hydrochlorid umfasst.
3. Pharmazeutische Formulierung, umfassend eine Kombination nach Anspruch 2 in Verbindung mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern dafür.
4. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 2, die sich zur oralen Verabreichung eignet.
5. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 3, wobei: die erste Dosierungseinheit von Acyclovir eine Dosierungsmenge im Bereich von 200 mg bis 4 g ist, die zweite Dosierungseinheit von Minocyclin-Hydrochlorid eine Dosierungs menge im Bereich von 50–200 mg ist und die dritte Dosierungseinheit von Metronidazol eine Dosierungsmenge im Bereich von 100–1000 mg ist.
6. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 5, wobei: die erste Dosierungseinheit von Acyclovir eine Dosierungs menge von etwa 400 mg ist, die zweite Dosierungseinheit von Minocyclin-Hydrochlorid eine Dosierungsmenge von etwa 100 mg ist und die dritte Dosierungseinheit von Metronidazol eine Dosierungsmenge von etwa 250 mg ist.
7. Pharmazeutische Formulierung, umfassend eine Kombination nach Anspruch 1, wobei: der pharmazeutisch annehmbare Ester von Acyclovir ein pharmazeutisch annehmbares Salz des Esters umfasst.
8. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 7, wobei: das pharmazeutisch annehmbare Salz des Esters Valacyclovir-Hydrochlorid ist.
9. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 2, wobei: der pharmazeutisch annehmbare Ester Valacyclovir-Hydrochlorid ist.
10. Pharmazeutische Formulierung zur Verwendung bei der Behandlung von reaktiver Arthritis oder Bursitis bei einem Säuger, einschliesslich eines Menschen, umfassend: eine wirksame Menge der Kombination einer ersten Dosierungseinheit, umfassend Valacyclovir-Hydrochlorid, eine zweite Dosierungseinheit, umfassend ein Mitglied der Tetracyclinfamilie, und eine dritte Dosierungseinheit, umfassend Metronidazol.
11. Pharmazeutische Formulierung, umfassend eine Kombination nach Anspruch 10, wobei: das Mitglied der Tetracyclinfamilie Minocyclin-Hydrochlorid umfasst.
12. Pharmazeutische Formulierung, umfassend eine Kombination nach Anspruch 11 in Verbindung mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Trägern dafür.
13. Formulierung nach Anspruch 11, die sich zur oralen Verabreichung eignet.
14. Formulierung nach Anspruch 12, wobei: die erste Dosierungseinheit von Valacyclovir-Hydrochlorid eine Dosierungs menge im Bereich von 200 mg bis 4 g ist, die zweite Dosierungseinheit von Minocyclin-Hydrochlorid eine Dosierungs menge im Bereich von 50–200 mg ist und die dritte Dosierungseinheit von Metronidazol eine Dosierungsmenge im Bereich von 100–1000 mg ist.
15. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 14, wobei: die erste Dosierungseinheit von Valacyclovir-Hydrochlorid eine Dosierungsmenge von etwa 400 mg ist, die zweite Dosierungseinheit von Minocyclin-Hydrochlorid eine Dosierungsmenge von etwa 100 mg ist und die dritte Dosierungseinheit von Metronidazol eine Dosierungsmenge von etwa 250 mg ist.