

  
**PCT** WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
 Internationales Büro  
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>6</sup> :  <b>A61K 35/78, 31/43, 31/545, 45/06</b></p>	<p><b>A1</b></p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 99/38521</b></p> <p>(43) Internationales          Veröffentlichungsdatum: 5. August 1999 (05.08.99)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/00542</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 2. Februar 1998 (02.02.98)</p> <p>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):          BOEHRINGER INGELHEIM VETMEDICA GMBH          [DE/DE]; D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): SCHLEICHER, Werner          [DE/DE]; Friedrichstrasse 9, D-55411 Bingen am Rhein          (DE). SALAMON, Ernst [DE/DE]; Kurpfalzstrasse 8,          D-55218 Ingelheim (DE).</p> <p>(74) Anwalt: LAUDIEN, Dieter; Boehringer Ingelheim GmbH,          D-55216 Ingelheim am Rhein (DE).</p>	<p>(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, HU, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).</p> <p><b>Veröffentlicht</b>  <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></p>	
<p>(54) <b>Title:</b> THE USE OF COMBINATIONS OF ACTIVE AGENTS CONSISTING OF ANTIMICROBIALY ACTIVE SUBSTANCES AND PLANT EXTRACTS CONTAINING TERPENE IN VETERINARY MEDICINE</p> <p>(54) <b>Bezeichnung:</b> VERWENDUNG VON WIRKSTOFFKOMBINATIONEN AUS ANTIMIKROBIELL WIRKENDEN SUBSTANZEN UND TERPENHALTIGEN PFLANZENEXTRAKTEN IN DER TIERMEDIZIN</p> <p>(57) <b>Abstract</b></p> <p>The invention relates to novel uses for combinations of active agents consisting of antimicrobially active substances and plant extracts containing terpene in veterinary medicine. According to the invention, said combinations of active agents can be used for treating microbially-caused diseases, especially mastitis and metritis in agricultural working animals and small animals.</p> <p>(57) <b>Zusammenfassung</b></p> <p>Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Verwendungen von Wirkstoffkombinationen aus antimikrobiell wirkenden Substanzen und terpenhaltigen Pflanzenextrakten in der Tiermedizin zur Behandlung von mikrobiell induzierten Erkrankungen – insbesondere der Mastitis und der Metritis bei landwirtschaftlichen Nutztieren und Kleintieren.</p>		

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidshan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

## **Verwendung von Wirkstoffkombinationen aus antimikrobiell wirkenden Substanzen und terpenhaltigen Pflanzenextrakten in der Tiermedizin**

Die vorliegende Erfindung betrifft neuartige Verwendungen von Wirkstoffkombinationen aus antimikrobiell wirkenden Substanzen und terpenhaltigen Pflanzenextrakten in der Tiermedizin zur Behandlung von mikrobiell induzierten Erkrankungen - insbesondere der Mastitis und der Metritis bei landwirtschaftlichen Nutztieren sowie Kleintieren.

Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, bei der Behandlung bakteriell induzierter Erkrankungen den Einsatz des zur Behandlung erforderlichen bakteriziden bzw. bakteriostatisch wirkenden Mittels mengenmäßig auf ein Minimum zu reduzieren, da mit derartigen Arzneimitteln unerwünschte Nebenwirkungen verbunden sind bzw. verbunden sein können. Als Beispiele seien bezüglich der Anwendung von Antibiotika im humanmedizinischen Bereich Überempfindlichkeitsreaktionen genannt. Insbesondere im veterinärmedizinischen Bereich führt die hohe Gabe von Antibiotika bei Tieren, die - oder deren Produkte - zum Verzehr bestimmt sind, beispielsweise zu hohen Wartezeiten, damit die Arzneimittel nicht durch den Menschen ungewollt aufgenommen werden und so zum Beispiel eine Resistenzbildung bei den Erregern gefördert wird.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die Kombination von antimikrobiell wirkenden Substanzen bevorzugt von Antibiotika - und besonders bevorzugt von Ampicillin, Cephalothin, Penicillin G und Spiramycin, die typische Vertreter der Aminopenicilline (Ampicillin), der Cephalosporine (Cephalothin), der Benzylpenicilline (Penicillin G) und der Makrolidantibiotika (Spiramycin) sind [M. Alexander, C.-J. Estler, F. Legler, Antibiotika und Chemotherapeutika, wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart 1995; Adam-Thoma, Antibiotika, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, 1994], mit terpenhaltigen Pflanzenextrakten, bevorzugt mit Extrakten aus Pflanzen der

Gattungen *Leptospermum* und *Melaleuca* aus der Familie der *Myrtaceae* und besonders bevorzugt mit Teebaumöl (Extrakt von *Melaleuca alternifolia*) oder mit dem Öl des Kajeputbaums (*Melaleuca leucadendra*) zu einer überraschend hohen Potenzierung der antimikrobiellen Eigenschaften führt, die deutlich über einen additiven Effekt hinausgeht und somit eine Reduktion des Gehaltes des bakterizid bzw. bakteriostatisch wirkenden Arzneimittels ermöglicht. Dadurch werden auf der anderen Seite die eingangs geschilderten Nachteile, die beispielsweise mit der Verabreichung von Antibiotika verbunden sind, umgangen.

Die dabei vorzugsweise eingesetzten Extrakte aus den Blättern bzw. Pflanzenteilen der Pflanzengattungen *Leptospermum* und *Melaleuca*, deren natürliches Verbreitungsgebiet sich auf die subtropischen Küstenregionen von New South Wales beschränken, werden durch Wasserdampfdestillation bzw. Extraktion gewonnen. Dabei dienen besonders bevorzugt Blätter des australischen Teebaums (*Melaleuca alternifolia*) als Ausgangsprodukte.

Teebaumöl ist in Wasser praktisch unlöslich - jedoch mit den meisten organischen Lösungsmitteln gut mischbar - und besteht aus einem Vielstoffgemisch mit ca. 100 bekannten Bestandteilen. Es ist besonders reich an (+)-Terpinen-1-ol und enthält in kleineren Mengen folgende Monoterpene [R. Saller and J. Reichling, Deutsche Apotheker Zeitung 135 (1995) 40 und zit. Lit]:

$\alpha$ -Terpinen (ca. 10 %),  $\gamma$ -Terpinen (ca. 20 %), Terpinolen (ca. 4 %),  $\alpha$ -Terpineol (3 %),  $\alpha$ -Pinen,  $\beta$ -Pinen, Myrcen,  $\alpha$ -Phellandren und 1,8-Cineol sowie die Sesquiterpene Aromadendren, Viridifloren und  $\delta$ -Cadinen.

Als bakterizid bzw. bakteriostatisch wirkende Arzneimittel kommen alle Arzneimittel mit einem entsprechenden Wirkungsspektrum in Frage, wie sie insbesondere in der Roten Liste 1996, Editio Cantor, Aulendorf/Württ. 1996 - auf die hier inhaltlich Bezug genommen wird - aufgeführt sind. Als Antibiotika seien insbesondere als bevorzugte Wirkstoffe genannt:

Penicilline - insbesondere Penicillin G, Ampicillin, wie auch Amoxicillin und Bacampicillin - Cephalosporine,  $\beta$ -Lactam-Antibiotika, Enzyminhibitoren - wie  $\beta$ -Lactamasehemmer - beispielsweise Oxacillin, Cloxacillin, Methicillin - oder Dihydropeptidasehemmer, Tetracycline - wie Oxytetracyclin-, Aminoglycoside - wie Gentamycin, Tobramycin, Neomycin, Kanamycin, Framycetin, Streptomycin

u.a., Chloramphenicol, Florphenicol und Thiamphenicol, Lincomycine und Makrolid-Antibiotika, Polypeptid-Antibiotika, Chinolone sowie Gyrasehemmer, Nitroimidazole, sowie pflanzliche Antibiotika wie z. B. Perkolat aus Radix Umckaloabo.

Insbesondere für die äußerliche Anwendung werden bevorzugt Tetracyclin, Erythromycin, Fusidinsäure, Nebacetin, Gentamycin, Clindamycin, Framycetin, Neomycin, Chloramphenicol, Oxytetracyclin oder Sulfonamide eingesetzt.

Besonders bevorzugt werden Ampicillin, Cephalothin, Penicillin-G und Spiramycin.

Wie aus den experimentellen Befunden deutlich hervorgeht, zeigt Teebaumöl - alleine angewandt - keine inhibierende Wirkung auf das Wachstum von Staph. aureus in Nährlösung. (vgl. Experiment Nr. 1: Effekt von Teebaumöl auf das Wachstum von Staphylococcus aureus in Nährlösung!).

Noch deutlicher fällt das Ergebnis aus, wenn das Experiment in Milch durchgeführt wird (vgl. Experiment Nr. 2: Effekt von Teebaumöl auf das Wachstum von Staphylococcus aureus in normaler Milch!).

Aus beiden Experimenten geht im Gegenteil hervor, daß das Wachstum von Staphylococcus aureus durch die Anwesenheit von Teebaumöl vielmehr gefördert wird. Entsprechend gibt das dritte Experiment (Empfindlichkeit von Staphylococcus aureus gegenüber ausgewählten antibakteriellen Wirkstoffen) den inhibierenden Effekt typischer Vertreter der eingangs genannten Antibiotika-Klassen wieder. Alle Versuche belegen den erwarteten inhibierenden Einfluß dieses Wirkstoffs sowohl in Nährmedium als auch in Milch.

Die nachfolgenden Ergebnisse der Experimente 5 bis 7 belegen für jede der untersuchten antibakteriell wirkenden Substanzen eine deutliche gesteigerte Wirksamkeit gegenüber einer sowohl Kapsel-positiven als auch Kapsel-negativen Species von Staphylococcus aureus.

Dabei sticht die Verstärkung des inhibierenden Effekts ganz besonders bei der Kombination von Teebaumöl mit Spiramycin ins Auge.

Die nachstehend wiedergegebenen experimentellen Befunde liefern deutliche Belege für eine erfolgversprechende Behandlung von mikrobiell induzierten Erkrankungen durch die Verwendung von Wirkstoffkombinationen aus einem antimikrobiell wirkenden Mittel mit einem terpenhaltigen Pflanzenextrakt - insbesondere bei der Behandlung der Mastitis oder der Metritis bei Säugetieren, und hier vor allem bei bakteriell induzierten Erkrankungen bei landwirtschaftlichen Nutztieren - wie Schafen, Ziegen, Pferden, Rindern oder Schweinen - sowie bei Kleintieren - wie Hunde Katzen und Kaninchen.

Alle genannten Wirkstoffe können entweder allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffen sowie zusätzlich mit weiteren Hilfsstoffen in die erfindungsgemäße Wirkstoffkombination Eingang finden. Ebenso können die terpenhaltigen Extrakte als Einzelextrakt wie auch als Extraktgemisch in der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination Verwendung finden. Die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen können in Form von Cremes, Salben, Lotionen, W/O- oder O/W-Emulsionen oder Aerosolschäumen verabreicht werden. Sie können aber auch oral in Form von Tabletten, Kapseln, beispielsweise Hart- oder Weichgelatine-Kapseln oder Dragees appliziert werden. Die Herstellung derartiger Arzneiformen ist an sich aus dem Stand der Technik wohlbekannt.

In der Veterinärmedizin kann die erfindungsgemäße Wirkstoffkombination neben der Behandlung der Metritis insbesondere bei der Behandlung von Mastitiden bei Milchkühen und Sauen vorteilhaft angewandt werden, wobei als Zubereitungen zweckmäßigerweise - neben Cremes, Salben, Lotionen oder Emulsionen - Aerosolschäume oder die Form des Bolus' für die Darreichung in Frage kommen.

Im folgenden sind einige - beispielhaft ausgewählte und typische Zubereitungen - Schaumdruckgas-Zusammensetzungen zur Erzeugung von Aerosolschäumen genannt. Diese Zusammensetzungen bestehen im wesentlichen - neben dem terpenhaltigen Pflanzenextrakt und der antimikrobiell wirkenden Substanz aus einem sog. Vehikel, Antioxidantien zur Stabilisierung der Komponenten gegen Sauerstoff-Einfluß, Schaumbildnern, Emulgatoren, Konservierungsmitteln und einem Treibgas.

Die Verabreichung solcher Aerosolschäume kann entweder direkt als fixe Kombination von Teebaumöl mit Antibiotika erfolgen oder durch eine

aufeinanderfolgende Anwendung einer beliebigen Antibiotika-Zubereitung (in Form von Salben, Schäumen etc.) und einer Schaumdruckgas-Zubereitung, die Teebaumöl allein enthält. Durch die zuletztgenannte Form der Anwendung kann eine bessere Verteilung im Zielorgan zusammen mit einer Wirksamkeitssteigerung erreicht werden („Booster“-Effekt).

Als Anwendungsbeispiele hierfür sind nachstehend zwei dieser „Booster“-Rezepturen (3. und 4.) aufgeführt.

Das Vehikel kann aus Wasser und/oder öligen Komponenten gebildet werden.

Als ölige Komponenten eignen sich hierzu alle aus dem Stand der Technik für die Herstellung von Pharmazeutika bekannten Wirkstoffe wie z.B. vorzugsweise Pflanzenöle - wie z.B. Baumwollsaat-, Erdnuß-, Mais-, Raps-, Sesam- und Sojaöl - oder Triglyceride mittlerer Kettenlänge - beispielsweise fraktioniertes Kosmosnußöl - oder Isopropylmyristat, -palmitat oder Mineralöle oder Ethyloleat.

Als Antioxidantien kommen alle aus dem Stand der Technik bekannten Antioxidantien in Frage, wie bevorzugterweise  $\alpha$ -Tocopherol, Butylhydroxytoluol (BHT) oder Butylhydroxyanisol (BHA).

Als Schaumbildner können alle arzneimittelrechtlich zulässigen und aus dem Stand der Technik bekannten Schaumbildner - bevorzugt Polyoxyethylensorbitanester verschiedener Fettsäuren (Polysorbate) - eingesetzt werden.

Als Emulgatoren werden neben den aus dem Stand der Technik bekannten Emulgatoren vorzugsweise Polyoxyethylenderivate des Rizinusöls oder Polyoxyethylenalkylether eingesetzt.

Die vorgenannten Voraussetzungen gelten auch für die Konservierungsmittel, von diesen vorzugsweise Konservierungsmittel aus der Gruppe der PHB-Ester - z.B. Mischung von PHB-Methyl- mit PHB-Propylester -, quarternäre Ammoniumverbindungen - wie z.B. Benzalkoniumchlorid -, Phenol, Chlorbutanol, Chlorkresol, Ethylalkohol, Thiomersal, Phenylquecksilbersalze - wie z.B. Nitrate, Borate etc. -oder Benzoe- und Sorbinsäure sowie deren Salze.

Als Treibgase eignen sich alle für eine Anwendung auf medizinischem Gebiet zulässigen und aus dem Stand der Technik bekannten Treibgase - wie z.B. CO<sub>2</sub>, N<sub>2</sub>O, N<sub>2</sub>, Propan / Butan - Mischungen, Isobutan, Chlorpentafluorethan (CClF<sub>2</sub>-CF<sub>3</sub>), Octafluorocyclobutan (C<sub>4</sub>F<sub>8</sub>).

Einige beispielhafte Darreichungsformen sind dem experimentellen Teil angefügt.

Die beschriebene Erfindung wird nunmehr durch die folgenden Beispiele erläutert. Verschiedenartige, andere Ausgestaltungen werden für den Fachmann aus der vorliegenden Beschreibung ersichtlich. Es wird jedoch ausdrücklich darauf hingewiesen, daß die Beispiele und die Beschreibung lediglich zur Erläuterung vorgesehen und nicht als Einschränkung der Erfindung anzusehen sind.

#### I. Experimentelle Ergebnisse:

##### Vorbemerkungen:

Die Empfindlichkeitstests und die Experimente, die mit Wirkstoffkombinationen - unter Verwendung des sogenannten Checkerboard Designs - in Brühe (Nährmedium) und Milch gemacht wurden, wurden mit Mikrotitrationsplatten durchgeführt. - Dabei wurden jeweils drei Kapsel-positive und drei Kapsel-negative Stämme von *Staphylococcus aureus* eingesetzt. Der sogenannte MIC-Wert wurde mit fluorometrischen Verfahren bestimmt (in Milch).

Dabei bedeutet der MIC-Wert die minimale Konzentration, bei der ein inhibierender Effekt nachgewiesen werden kann.

Die Konzentration der Maßlösung des eingesetzten Teebaumöls betrug 4 % vol/vol.

Die höchste Konzentration, die in den Tests eingesetzt wurde, war 1/10 der ursprünglichen Maßlösung, d.h.: 0,4 Vol.-%.

Der MIC wird in den folgenden Beispielen als diejenige niedrigste Wirkstoffkonzentration definiert, die ein bakteriell bedingtes Ansteigen der Trübung - in Nährlösung - oder ein Ansteigen der Fluoreszenz - in Milch - inhibiert.

Es bedeuten:

FIC (Fraktionell inhibierende Konzentration) =

$A/MIC_a$ , worin A den MIC-Wert der antibakteriell wirkenden Substanz in Gegenwart der höchsten Konzentration des Teebaumöls bedeutet und  $MIC_a$  den MIC-Wert der antibakteriell wirkenden Substanz alleine bedeutet.

Somit bedeutet ein FIC-Wert < 0,5 eine Verstärkung der Wirksamkeit durch das jeweilige Teebaumöl (Tböl), während FIC-Werte von > 1 einen Antagonismus implizieren.

Miglyol [Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 4. Auflage, Editio Cantor Verlag, Aulendorf 1996, Vol. II], als emulgierte Maßlösung mit 10 % v/v zeigt keinen inhibierenden Effekt auf das Wachstum von *S. aureus* in Milch (bei einer maximalen Konzentration von 1 %).

- 1 Effekt von Teebaumöl (Tböl) auf das Wachstum von *Staphylococcus aureus* in Nährlösung (ISB). Die Werte sind dargestellt als gemittelter Wert der minimalen Inhibitionskonzentration von vier Replikaten

**MIC in ISB (mg/ml)**

		Kapsel-negative Staph. aureus			Kapsel-positive Staph. aureus		
		SaA	SaB	SaC	SaD	SaE	SaF
Tböl		4	4	>4	>4	>4	2

- 2 Effekt von Teebaumöl auf das Wachstum von *Staphylococcus aureus* in normaler Milch. Jeder Stamm wurde in vier Replikaten getestet.

### MIC in Milch (mg/ml)

		Kapsel-negative Staph. aureus			Kapsel-positive Staph. aureus	
	SaA	SaB	SaC	SaD	SaE	SaF
Tböl	>4	>4	>4	>4	>4	>4

- 3 Suszeptibilität von *Staphylococcus aureus* gegenüber ausgewählten antibakteriellen Mitteln in Nährmedium (ISB) und Milch. Die Werte sind dargestellt als durchschnittliche minimale Hemmkonzentration (MIC) (+ Standardabweichung) von drei Kapsel-positiven bzw. drei Kapsel-negativen Stämmen. Jeder Stamm wurde in 4 Replikaten getestet.

### MIC in ISB ( $\mu\text{g/ml}$ )

		Kapsel-negative Staph. aureus		Kapsel-positive Staph. aureus	
	ISB	Milch	ISB	Milch	
Ampicillin	0,198 $\pm$ 0,018 (0,125 - 0,25)	0,104 $\pm$ 0,009 (0,063 - 0,125)	0,188 $\pm$ 0,019 (0,125 - 0,25)	0,12 $\pm$ 0,005 (0,063 - 0,125)	
Cephalothin	0,188 $\pm$ 0,019 (0,125 - 0,25)	0,167 $\pm$ 0,018 (0,125 - 0,25)	0,188 $\pm$ 0,019 (0,125 - 0,25)	0,25	
Penicillin G	0,033 $\pm$ 0,004 (0,025 - 0,05)	0,031 $\pm$ 0,005 (0,013 - 0,05)	0,035 $\pm$ 0,004 (0,025 - 0,05)	0,022 $\pm$ 0,002 (0,013 - 0,025)	
Spiramycin	15 $\pm$ 1,5 (10 - 20)	25,52 $\pm$ 4,82 (6,25 - 50)	15,83 $\pm$ 1,49 (10 - 20)	25 $\pm$ 3,77 (12,5 - 50)	

- 4 Effekt von Teebaumöl (Tböl) auf die Wirksamkeit von Ampicillin in Nährmedium (ISB) und Milch. FIC = 0,5 additive Wirkung, < 0,5 Potenzierung und >2 Antagonismus. Staph. aureus A - C sind Kapsel-negativ und Staph. aureus D - F Kapsel-positiv.

**Ampicillin FIC**

		SaA	SaB	SaC	SaD	SaE	SaF	Häufigkeit der Potenzierung*	Mittelwert**
Tböl	ISB	0,063	0,125	0,125	0,125	0,25	0,25	6/6	0,14/0,13
	Milch	0	2	0	2	0	0	-(2/6)	

\* Verhältnis der Potenzierung oder Verhältnis der antagonistischen Wirkung mit "-" Zeichen. Dasselbe gilt für die folgenden Tabellen 5 - 7.

\*\* Geometrische Mittel/Mittel - wo zutreffend; dasselbe gilt für die folgenden Tabellen 5 - 7.

- 5 Effekt von Teebaumöl auf die Wirksamkeitspotenz von Cephalothin in Brühe (ISB) und Milch. FIC = 0,5 bedeutet additive Wirkung, < 0,5 Potenzierung und > 2 Antagonismus. Staph. aureus A - C sind Kapsel-negativ und Staph. aureus D - F Kapsel-positiv.

**Cephalothin FIC**

		SaA	SaB	SaC	SaD	SaE	SaF	Häufigkeit der Potenzierung*	Mittelwert**
Tböl	ISB	0,063	0,125	0,125	0,063	0,5	0,25	6/6	0,14/0,13
	Milch	0	0	0	0	0	0,5	1/6	

\* Verhältnis der Potenzierung oder Verhältnis der antagonistischen Wirkung mit - Zeichen. Dasselbe gilt für die folgenden Tabellen 5 - 7.

\*\* Geometrisches Mittel/Mittel - wo zutreffend; dasselbe gilt für die folgenden Tabellen 5 - 7.

- 6 Einfluß von Teebaumöl auf die Wirksamkeit von Penicillin G in Nährmedium (ISB) und Milch.  
 FIC = 0,5 bedeutet Zusatz, < 0,5 Potenzierung und > 2 Antagonismus.  
 Staph. aureus A - C sind Kapsel-negativ und Staph. aureus D - F Kapsel-positiv.

**Penicillin G FIC**

		SaA	SaB	SaC	SaD	SaE	SaF	Häufigkeit der Potenzierung*	Mittelwert**
Tböl	ISB	0,063	0,125	0,125	0,25	0,125	0,25	6/6	0,14/0,13
	Milch	0	0	0	2	0	0	-(1/6)	2

- 7 Einfluß von Teebaumöl auf die Wirksamkeit von Spiramycin in Nährmedium (ISB) und Milch.  
 Staph. aureus A - C sind Kapsel-negativ und Staph. aureus D - F Kapsel-positiv.

**Spiramycin FIC**

		SaA	SaB	SaC	SaD	SaE	SaF	Häufigkeit der Potenzierung*	Mittelwert**
Tböl	ISB	0,063	0,063	0,125	0,063	0,25	0,125	6/6	0,1/0,09
	Milch	0,5	0	0,5	0	0	0,5	3/6	0,5

II. Typische Beispielrezepturen bzw Zusammensetzungen von Schaum-  
Druckgaspackungen

1. Wäßrige Suspension von Teebaumöl in Kombination mit einem  
Antibiotikum

Komponente	Anteil [%]	Bereich [%]
Teebaumöl	0,5	0,01 - 20,0
Antibiotikum	5,0	0,1 - 15,0
<b>Schaumbildner</b>	2,0	0,1 - 10,0
Emulgator	3,0	0,1 - 20,0
Antioxidans	0,5	0,01 - 5,0
Konservans	0,5	0,01 - 2,0
Wasser	63,5	10,0 - 90,0
Treibgas	25,0	1,0 - 40,0
<b>Summe</b>	<b>100,0</b>	

2. Ölige Suspension von Teebaumöl in Kombination mit einem Antibiotikum

Komponente	Anteil [%]	Bereich [%]
Teebaumöl	0,5	0,01 - 20,0
Antibiotikum	5,0	0,1 - 15,0
<b>Schaumbildner</b>	5,0	0,1 - 10,0
Emulgator	5,0	0,1 - 20,0
Antioxidans	0,5	0,01 - 5,0
Konservans	0,5	0,01 - 2,0
öliges Vehikel	58,5	10,0 - 90,0
Treibgas	25,0	1,0 - 40,0
<b>Summe</b>	<b>100,0</b>	

## 3. "Booster" (Schaumzusammensetzung), wäßrig, mit Teebaumöl allein

<b>Komponente</b>	<b>Anteil [%]</b>	<b>Bereich [%]</b>
Teebaumöl	0,5	0,01 - 20,0
<b>Schaumbildner</b>	2,0	0,1 - 10,0
Emulgator	3,0	0,1 - 20,0
Antioxidans	0,5	0,01 - 5,0
Konservans	0,5	0,01 - 2,0
Wasser	68,5	10,0 - 90,0
Treibgas	25,0	1,0 - 40,0
<b>Summe</b>	<b>100,0</b>	

## 4. "Booster", ölig, mit Teebaumöl allein

<b>Komponente</b>	<b>Anteil [%]</b>	<b>Bereich [%]</b>
Teebaumöl	0,5	0,01 - 20,0
<b>Schaumbildner</b>	5,0	0,1 - 10,0
Emulgator	5,0	0,1 - 20,0
Antioxidans	0,5	0,01 - 5,0
Konservans	0,5	0,01 - 2,0
öliges Vehikel	63,5	10,0 - 90,0
Treibgas	25,0	1,0 - 40,0
<b>Summe</b>	<b>100,0</b>	

### Patentansprüche

- 1) Verwendung einer Wirkstoffkombination aus einem bakterizid wirkenden Mittel und einem terpenhaltigen Pflanzenextrakt zur Herstellung eines veterinärmedizinischen Arzneimittels zur Behandlung von mikrobiell induzierten Erkrankungen.
- 2) Verwendung einer Wirkstoffkombination nach Anspruch 1 zur Herstellung eines veterinärmedizinischen Arzneimittels zur Behandlung der Mastitis.
- 3) Verwendung einer Wirkstoffkombination nach Anspruch 1 zur Herstellung eines veterinärmedizinischen Arzneimittels zur Behandlung der Metritis.
- 4) Verwendung einer Wirkstoffkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das bakterizid bzw. bakteriostatisch wirkende Mittel ein Antibiotikum ist.
- 5) Verwendung einer Wirkstoffkombination nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß das Antibiotikum ein Wirkstoff aus der Gruppe der Aminopenicilline, Cephalosporine, Benzylpenicilline und/oder Makrolidantibiotika ist.
- 6) Verwendung einer Wirkstoffkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß das antimikrobiell wirkende Mittel ein Wirkstoff aus der Gruppe Penicillin G, Ampicillin, Amoxicillin, Bacampicillin, Gentamycin, Tobramycin, Neomycin, Kanamycin, Framycetin, Streptomycin, Chloramphenicol, Florphenicol, Thiamphenicol, Oxacillin, Cloxacillin, Methicillin sowie Perkolat aus Radix Umckaloabo ist.
- 7) Verwendung einer Wirkstoffkombination für die Herstellung eines Arzneimittels zur topischen Anwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das bakterizid wirkende Mittel ein Wirkstoff aus der Gruppe Tetracyclin, Erythromycin, Fusidinsäure, Nebacetin, Gentamycin, Clindamycin, Framycetin, Neomycin, Chloramphenicol, Oxytetracyclin und/oder ein Sulfonamid ist.

- 8) Verwendung einer Wirkstoffkombination nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß das bakterizid wirkende Mittel ein Wirkstoff aus der Gruppe Ampicillin, Cephalothin, Penicillin-G und/oder Spiramycin ist.
- 9) Verwendung einer Wirkstoffkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß der terpenhaltige Pflanzenextrakt ein Extrakt aus Pflanzenteilen von einem oder mehreren Gewächsen aus der Familie der Myrtaceae ist.
- 10) Verwendung einer Wirkstoffkombination nach Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Pflanzenextrakt ein Extrakt aus Pflanzenteilen von Gewächsen aus der Gruppe Leptospermum und/oder Melaleuca ist.
- 11) Verwendung einer Wirkstoffkombination nach Anspruch 9 oder 10, dadurch gekennzeichnet, daß der Pflanzenextrakt ein Extrakt aus Pflanzenteilen von Gewächsen aus der Gruppe Melaleuca alternifolia (Teebaum) und/oder Melaleuca leucadendra ist.
- 12) Verwendung einer Wirkstoffkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel in Form einer Schaum-Druckgas-Einheit (Booster Zubereitung) vorliegt.
- 13) Verwendung einer Wirkstoffkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 11 in Form einer Booster-Zubereitung, dadurch gekennzeichnet, daß das Arzneimittel in Form einer Schaum-Druckgas-Einheit mit Teebaumöl allein vorliegt und zur besseren Wirkstoffverteilung und damit zur Erhöhung der Wirksamkeit unmittelbar nach Verabreichung eines Antibiotikums angewendet wird.
- 14) Verwendung einer Wirkstoffkombination nach einem der Ansprüche 1 bis 13, zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von landwirtschaftlichen Nutztieren wie Schafen, Ziegen, Pferde, Schweinen und Rindern sowie Kleintieren wie Hunde, Katzen und Kaninchen.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No
PCT/EP 98/00542

<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 6 A61K35/78 A61K31/43 A61K31/545 A61K45/06				
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 A61K				
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched				
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)				
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>				
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 126, no. 22, 2 June 1997 Columbus, Ohio, US; abstract no. 290666f, RHEE ET AL.: "Antimicrobial activities of a steam distillate of Leptospermum scoparium" page 391; column r; XP002079097 see abstract & YAKHAK HOECHI, vol. 41, no. 1, 1997, pages 132-138, SOUTH KOREA	1,4-7,9, 10		
X	FR 2 748 204 A (INTEREXPORT SERVICES S.L.) 7 November 1997 see the whole document	1,3,9-11		
-/--				
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none;"><input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.</td> <td style="width: 50%; border: none;"><input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.</td> </tr> </table>			<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.	<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.	<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.			
° Special categories of cited documents :				
<table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;">                     "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance                      "E" earlier document but published on or after the international filing date                      "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)                      "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means                      "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed                 </td> <td style="width: 50%; border: none; vertical-align: top;">                     "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention                      "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone                      "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.                      "&amp;" document member of the same patent family                 </td> </tr> </table>			"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "&" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report		
30 September 1998		12/10/1998		
Name and mailing address of the ISA		Authorized officer		
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Alvarez Alvarez, C		

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internat. Application No

PCT/EP 98/00542

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	FR 2 706 770 A (PELLETIER ) 30 December 1994 see abstract -----	1,9-11
Y	WO 91 10364 A (AAMANN-CHRISTENSEN) 25 July 1991 see claim 1 -----	1-11,14
Y	WO 84 01776 A (BEECHAM GROUP PLC ET AL) 10 May 1984 see page 10, line 37 - page 11, line 22 -----	1-11,14
Y	WO 84 04249 A (S.S.M. INTERNATIONAL CHEMICAL COMPANY LIMITED) 8 November 1984 see page 2, line 24 - page 3, line 16 -----	3,7
A	WO 97 30718 A (STACEY) 28 August 1997 -----	

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/00542

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
FR 2748204 A	07-11-1997	NONE	
FR 2706770 A	30-12-1994	NONE	
WO 9110364 A	25-07-1991	AU 7181591 A DE 4190064 T DK 92092 A FI 923258 A GB 2257629 A,B SE 9202205 A	05-08-1991 10-12-1992 15-07-1992 16-07-1992 20-01-1993 20-07-1992
WO 8401776 A	10-05-1984	EP 0126090 A	28-11-1984
WO 8404249 A	08-11-1984	CA 1221635 A DK 3585 A EP 0150186 A IE 57352 B JP 1500746 T PT 78540 B	12-05-1987 03-01-1985 07-08-1985 12-08-1992 16-03-1989 14-07-1986
WO 9730718 A	28-08-1997	AU 1713597 A	10-09-1997

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internati <sup>ns</sup> Aktenzeichen

PCT/EP 98/00542

<b>A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES</b>		
IPK 6	A61K35/78	A61K31/43 A61K31/545 A61K45/06
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
<b>B. RECHERCHIERTE GEBIETE</b>		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
IPK 6 A61K		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
<b>C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN</b>		
Kategorie <sup>o</sup>	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 126, no. 22, 2. Juni 1997 Columbus, Ohio, US; abstract no. 290666f, RHEE ET AL.: "Antimicrobial activities of a steam distillate of Leptospermum scoparium" Seite 391; Spalte r; XP002079097 siehe Zusammenfassung & YAKHAK HOECHI, Bd. 41, Nr. 1, 1997, Seiten 132-138, SOUTH KOREA	1,4-7,9, 10
X	FR 2 748 204 A (INTEREXPORT SERVICES S.L.) 7. November 1997 siehe das ganze Dokument	1,3,9-11
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
<sup>o</sup> Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absenddatum des internationalen Recherchenberichts
30. September 1998		12/10/1998
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  Alvarez Alvarez, C

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internat es Aktenzeichen

PCT/EP 98/00542

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	FR 2 706 770 A (PELLETIER ) 30. Dezember 1994 siehe Zusammenfassung ----	1,9-11
Y	WO 91 10364 A (AAMANN-CHRISTENSEN) 25. Juli 1991 siehe Anspruch 1 ----	1-11,14
Y	WO 84 01776 A (BEECHAM GROUP PLC ET AL) 10. Mai 1984 siehe Seite 10, Zeile 37 - Seite 11, Zeile 22 ----	1-11,14
Y	WO 84 04249 A (S.S.M. INTERNATIONAL CHEMICAL COMPANY LIMITED) 8. November 1984 siehe Seite 2, Zeile 24 - Seite 3, Zeile 16 ----	3,7
A	WO 97 30718 A (STACEY) 28. August 1997 -----	

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/00542

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
FR 2748204 A	07-11-1997	KEINE	
FR 2706770 A	30-12-1994	KEINE	
WO 9110364 A	25-07-1991	AU 7181591 A DE 4190064 T DK 92092 A FI 923258 A GB 2257629 A, B SE 9202205 A	05-08-1991 10-12-1992 15-07-1992 16-07-1992 20-01-1993 20-07-1992
WO 8401776 A	10-05-1984	EP 0126090 A	28-11-1984
WO 8404249 A	08-11-1984	CA 1221635 A DK 3585 A EP 0150186 A IE 57352 B JP 1500746 T PT 78540 B	12-05-1987 03-01-1985 07-08-1985 12-08-1992 16-03-1989 14-07-1986
WO 9730718 A	28-08-1997	AU 1713597 A	10-09-1997