



NUMERO DE PUBLICATION : 1003046A3

NUMERO DE DEPOT : 8900355

Classif. Internat.: A61K

Date de délivrance : 05 Novembre 1991

MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d' invention, notamment l' article 22;

Vu l' arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d' invention, notamment l' article 28;

Vu le procès verbal dressé le 31 Mars 1989 à 11h15
à l' Office de la Propriété Industrielle

ARRETE:

ARTICLE 1.- Il est délivré à : EGIS GYOGYSZERGYAR
Kereszturi ut 30-38, 1475 BUDAPEST(HONGRIE)

représenté(e)(s) par : OSCHINSKY Pierre, Rue Joseph Cuylits, 31 - B-1180 BRUXELLES.

un brevet d' invention d' une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : COMPOSITIONS VETERINAIRES SYNERGIQUEMENT ACTIVES ET LEUR PROCEDE DE PREPARATION.

INVENTEUR(S) : Magyar Karoly, Attila u. 131., 1012 Budapest (HU); Simon Ferenc, Szakasits ut 64/b., 1115 Budapest (HU); Varga Janos, Bokanyi u. 88, 1182 Budapest (HU); Nagy Attila, Vitorla u. 15, 1031 Budapest (HU); Puskas Laszlo, Attila ut 77., 1012 Budapest (HU); Fekete Pal, Arany Janos u. 15, 1051 Budapest (HU); Egri Janos, Dereglye u. 2, 1036 Budapest (HU); Zukovics Simeg Katalin, Baranyai u. 9, 1117 Budapest (HU)

Priorité(s) 01.04.88 HU HUA 160688

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l' invention, sans garantie du mérite de l' invention ou de l' exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeur(s).

Bruxelles, le 05 Novembre 1991
PAR DELEGATION SPECIALE :


WINTS L
Directeur

Compositions vétérinaires synergiquement actives et leur procédé de préparation.

La présente invention est relative à des compositions synergiquement actives, utiles en particulier pour le traitement de la mastite et de la métrite. L'invention concerne de plus un procédé pour préparer ces compositions.

5 La mastite et la métrite de diverses espèces animales peuvent provoquer d'importantes pertes économiques. Ce processus d'inflammation, induit par diverses bactéries, est accompagné, par exemple d'une notable diminution de la production laitière et du nombre de progéniture du bétail.

10 Actuellement, on emploie divers agents antibactériens pour le traitement généralement local de la mastite et de la métrite. Bien que l'infection en elle-même soit provoquée par des bactéries, une infection fongique apparaît souvent pendant le traitement, si bien qu'un résultat réellement favorable ne peut être assuré que par
15 une composition vétérinaire aussi efficace contre des bactéries gram-positives et gram-négatives que contre des champignons.

En pratique, le traitement est effectué au moyen d'antibiotiques dans la plupart des cas.

20 Une suspension de 6,9,18-tris-(2-aminoéthyl)-15-benzyl-21-[2,8-bis-(2-aminoéthyl)-5-(1-hydroxyéthyl)-15-méthyl-4,7,10-trioxo-3,6,9-triazaheptadécanamido]-3-(1-hydroxyéthyl)-12-isobutyl-1,4,7,10,13,16,19-heptaazacyclotricosane-2,5,8,11,14,17,20-heptaone (polymyxine B) et de 4-diméthylamino-3,5,6,10,12,12a-hexahydroxy-6-méthyl-1,11-dioxy-1,4-4a,5,5a,6,11,12a-octahydro-
25 naphtacène-2-carboxamide (oxytétracycline), est utilisée pour traiter à la fois la mastite et la métrite; cependant, cette composition exerce un très faible effet sur plusieurs espèces bactériennes (par exemple *Staphylococcus aureus* ou *Streptococcus zooepidermicus*).

30 Une combinaison de 2,4-diamino-5-(2,6-diamino-2,6-didésoxy- β -D-glucosyloxy)-6-[3-O-(2,6-diamino-2,6-didésoxy- β -L-idosyl)- α -D-ribosyloxy)-(1R,2S,4R,5S,6S)-1-cyclohexanol (néomycine) et d'oxytétracycline, est utilisée dans une forme de perfusion mammaire ou de batônnet utérin. Cependant, ces compositions connues exercent une très faible action sur des bactéries gram-
35 négatives.

Un batônnet utérin contenant de la 3-[(5-nitro-furfurylidène)-amino]-2-oxazolidinone (furazolidone) utilisée pour le traitement de la métrite, a un inconvénient résidant en ce que le composant actif est toxique.

5 Le D-(-)-thréo-2,2-dichloro-N-[2-hydroxy-1-hydroxy-méthyl-2-(4-nitrophényl)-éthyl]-acétamide (chloramphénicol) seul ou avec du N¹-(4,6-diméthylpyrimidinyl)-sulfanylamide (sulfadimidine), sont aussi utilisés pour le traitement de la métrite sous forme d'une mousse ou d'une gélule utérine. Cependant, ces compositions ne sont
10 pas favorables parce qu'elles n'ont pratiquement aucune action sur des bactéries gram-négatives.

La 6-[4-diméthylamino-3-hydroxy-6-méthyl-2-tétra-
15 hydropyranyloxy]-14-éthyl-7,12,13-trihydroxy-4-(5-hydroxy-4-méthoxy-4,6-diméthyl-2-tétrahydropyranyloxy)-3,5,7,9,11,13-hexa-méthyl-1-oxa-2,10-tétradécanedione (érythromycine) est utilisée en perfusion mammaire pour le traitement de la mastite. Cette composition connue n'exerce non plus aucun effet sur des bactéries gram-négatives.

On utilise aussi une perfusion mammaire contenant de
20 l'acide 6-phénylacétylamino-3,3-diméthyl-7-oxo-4-thia-1-azabi-cyclo[3.2.0]-heptane-2-carboxylique (benzylpénicilline) et du sulfate de 3,5-diguanidino-6-[2-O-(2-méthylamino-2-désoxy- α -N-glucosyl)]- α -L-streptosyloxy]-1,2,4-cyclohexanetriol (sulfate de strepto-
25 mycine), cependant, celle-ci n'agit que sur certaines bactéries (comme Streptococcus et Staphylococcus) [Proceedings of Symposium on Mastitis Control, Espoo, Finlande, Juin 1986, pages 10 à 12, Ed. Markus Sandholm; Belak-Tuboly et Varga: Allatorvosi mikrobiologia ("Microbiologie vétérinaire"; en hongrois), Budapest, Mezogazdasági Konyvkiado, 1983; Mézaros et Szent-Ivanyi:
30 Haziállatok fertozo betegségei ("Maladies infectieuses des animaux domestiques", en hongrois; Mezogazdasági Kiado, 1985; Goodman-Gilman: The Pharmacological Basis of Therapeutics, 7ème éd. MacMillan Publishing Co. Inc. New-York, 1985; M. Jones, H. Nicholas Booth et L.E. McDonald: Veterinary Pharmacology and Therapeutics,
35 4ème Ed., Iowa State University Press, USA).

En résumé, on peut affirmer qu'environ 30 à 50% seulement des pathogènes induisant l'inflammation sont sensibles aux compositions connues utilisées pour le traitement de la mastite et de la métrite du bétail et que ces compositions ne possèdent
5 aucun effet fongicide du tout. La majorité des compositions connues est utilisée depuis des dizaines d'années si bien qu'une résistance se développe rapidement.

Le but de la présente invention est de fournir une nouvelle composition vétérinaire à large spectre qui est également
10 efficace à faible dose et agit à la fois sur des bactéries et des champignons.

On a trouvé que le but ci-dessus peut être entièrement atteint par l'utilisation de la polymyxine B ou d'un sel de celle-ci acceptable du point de vue pharmaceutique comme le sulfate ou le
15 chlorure, avec du 1-(2-chlorophényl)-diphényl-méthyl-1H-imidazole (clotrimazole) ou avec de la 2-méthyl-5,7-dichloro-8-hydroxyquinoléine (chlorquinaldol), respectivement.

L'invention repose sur la constatation selon laquelle la polymyxine B et le clotrimazole ou la polymyxine B et le chlorquinaldol,
20 respectivement, sont capables de potentialiser notablement les effets antibactérien et fongicide les uns des autres.

Ainsi, la présente invention est relative à une nouvelle composition synergiquement active, utile en particulier pour le traitement de la mastite et de la métrite, qui comprend pour 1 partie
25 en poids de polymyxine B ou d'un sel de celle-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, 1 à 1000 parties en poids de 1-(2-chlorophényl)-diphényl-méthyl-1H-imidazole (clotrimazole) ou 1 à 400 parties en poids de 2-méthyl-5,7-dichloro-8-hydroxyquinoléine (chlorquinaldol), respectivement, éventuellement en mélange avec
30 des supports et/ou additifs couramment utilisés dans l'industrie pharmaceutique.

L'effet des compositions de la présente invention est démontré par les résultats in vitro suivants.

Les concentrations d'inhibition minimum (valeurs CIM)
35 des composants ci-dessus et des combinaisons de ces deux

composants selon un rapport 1:1 en poids, contre les microorganismes suivants procédant des processus de mastite et de métrite du bétail, ont été évaluées selon la méthode de la dilution en série dans un milieu de culture de rouge phéniol-glucose (fabriqué par DIFCO) ou, dans un milieu de culture de Sabouraud, respectivement, dans le cas de souches fongiques.

- A - *Staphylococcus aureus*
- B - *Streptococcus zooepidermicus*
- C - *Escherichia coli* 494
- 10 D - *Escherichia coli* 17
- E - *Klebsiella pneumoniae*
- F - *Pseudomonas aeruginosa*
- G - *Candida albicans*
- H - *Streptococcus agalactiae*
- 15 I - *Streptococcus dysgalactiae*
- J - *Streptococcus uberis*
- K - *Streptococcus faecalis*
- L - *Listeria monocytogenes*
- M - *Corynebacterium pyogenes*
- 20 N - *Salmonella typhimurium*
- O - *Campylobacter fetus*
- P - *Campylobacter jejuni*
- R - *Bacteroides fragilis*
- S - *Fusobacterium necrophorum*
- 25 T - *Mycoplasma bovis*
- U - *Mycoplasma bovirhinis*
- V - *Mycoplasma canadense*
- Z - *Aspergillus fumigatus*.

Les souches *Campylobacter* ont été testées dans un milieu de culture de thiol semi-liquide (fabriqué par DIFCO). Les souches *Bacteroides fragilis* et *Fusobacterium necrophorum* ont été étudiées selon la méthode de la dilution d'agar sur une gélose sanguine contenant aussi de la tryptose.

Les souches bactériennes ont été cultivées à 37°C tandis que la souche fongique (*Candida albicans* était reproduite à

08900355

TABLEAU I

Substance d'essai	Valeurs CIM en µg/ml pour les microorganismes					
	A	B	C'	D	E	F
Polymyxine B	50	5	0.5	0.5	5	0.5
Clotrimazole	0.5	0.5	>200	>200	>200	>200
Chlorquinaldol	5	0.5	5	5	200	200

Mélange 1/1 en poids de polymyxine B / clotrimazole	0.2	0.3	0.3	0.2	2	0.2
Mélange 1/1 en poids de polymyxine B / chlorquinaldol	0.5	0.2	0.2	0.2	0.5	0.3

TABLEAU I (suite)

Substance d'essai	Valeurs CIM en µg/ml pour les microorganismes									
	H	I	J	K	L	M	N	O		
Polymyxine B	5	5	10	200	5	200	1	0.5		
Clotrimazole	5	0.5	0.5	5	5	25	200	100		
Chlorquinaldol	0.5	0.5	0.5	5	1	5	200	10		

Polymyxine B + clotrimazole	1	0.2	0.1	1	1	5	0.5	0.2		
Polymyxine B + chlorquinaldol	0.1	0.1	0.1	2	0.5	1	0.5	0.2		

08900355

TABLEAU I (fin)

Substance d'essai	Valeurs CIM en µg/ml pour les microorganismes									
	P	R	S	T	U	V	Z			
Polymyxine B	5	200	200	32	32	32	200			
Clotrimazole	100	200	100	32	32	32	1			
Chlorquinaldol	5	1.5	3	32	4	8	25			

Polymyxine B + clotrimazole	1	20	15	10	10	15	0.5			
Polymyxine B + chlorquinaldol	1	0.8	1	10	2	5	10			

08900355

26°C. Les concentrations d'inhibition minimum (valeurs CIM) montrant un effet bactéricide, c'est-à-dire une inhibition complète du développement des microorganismes telle que les milieux inoculés restaient stériles, sont indiquées dans le Tableau I.

5 Il est évident d'après les données du Tableau I que par exemple le *Staphylococcus aureus* n'est inhibé que par une forte concentration (50 µg/ml de polymyxine B, mais que la présence simultanée de 0,1 µg/ml de polymyxine B avec 0,1 µg/ml de clotrimazole est suffisante pour assurer l'effet bactéricide. Les
10 souches *Escherichia coli* sont inhibées par une faible concentration (0,5 µg/ml) de polymyxine B seule, cependant, une concentration inférieure de 0,15 ou 0,1 µg/ml de polymyxine B est aussi suffisante en présence de clotrimazole. Le clotrimazole seul a un très faible effet sur ces souches bactériennes. Les mêmes observations
15 peuvent être notées lors de la présence commune de polymyxine B et de chlorquinaldol.

Il est très important de noter que la polymyxine B n'a pratiquement aucune action fongicide, mais que la présence simultanée de 0,25 µg/ml de polymyxine B avec 0,25 µg/ml de
20 clotrimazole ou de chlorquinaldol, respectivement, est suffisante pour tuer la souche de *Candida albicans* étudiée.

On peut donc nettement conclure d'après les données du Tableau I que tous les microorganismes testés sont inhibés même par une très faible concentration de polymyxine B combinée avec du
25 clotrimazole ou du chlorquinaldol respectivement, et qu'ainsi le risque d'un développement d'une résistance est aussi réduit.

Selon le procédé de la présente invention, on mélange 1 partie en poids de polymyxine B ou d'un sel de celle-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, avec 1 à 1000 parties en poids de
30 clotrimazole ou 1 à 400 parties en poids de chlorquinaldol, respectivement, et avec des supports et/ou additifs couramment utilisés dans l'industrie pharmaceutique et l'on convertit le mélange ainsi obtenu en une composition pharmaceutique par une méthode connue en elle-même.

35 Selon un mode de réalisation préféré de la présente

02900355

invention, la composition comprend pour 1 partie en poids de polymyxine B ou d'un sel de celle-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, 5 à 50 parties en poids de clotrimazole ou de chlorquinaldol, respectivement, en mélange avec des supports et/ou
5 additifs couramment utilisés dans l'industrie pharmaceutique.

Les composants actifs dont de préférence convertis en compositions vétérinaires qui conviennent pour traiter la mastite et la métrite comme des suspensions, des aérosols, des comprimés utérins (batônnets utérins), des gélules utérines, des mousses et
10 similaires. Ces compositions contiennent généralement les composants actifs en une quantité totale de 0,01 à 90% en poids, de préférence de 0,1 à 10% en poids, convenablement de 0,1 à 2,0% en poids.

Les compositions vétérinaires peuvent être préparées
15 avec des supports et des adjuvants couramment utilisés dans l'industrie pharmaceutique, selon des procédés de formulations pharmaceutiques connus en eux-mêmes (voir par exemple Pharmaceutical Sciences de Remington, 16ème Ed., Mack Publishing Co., Easton, USA, 1980). Des supports et des additifs convenables
20 sont des esters d'acides gras et des éthers d'alcools gras; des agents émulsifiants; du dioxyde de silicium colloïdal; des adjuvants d'empastillage comme le lactose, la polyvinylpyrrolidone, le talc, le stéarate de magnésium et similaires; des agents stabilisants et similaires; on utilise de préférence comme agent stabilisant, du
25 1,1,1-trichloro-2-méthylpropan-2-ol en une quantité de 0,1 à 10% en poids, convenablement de 0,5 à 2% en poids.

Les compositions vétérinaires selon la présente invention sont utiles pour traiter efficacement la mastite et la métrite ainsi que pour combattre les infections fongiques qui
30 apparaissent souvent simultanément.

L'invention est illustrée en détail à l'aide des exemples non-limitatifs suivants.

Exemple 1Préparation d'une suspension

<u>Composants</u>	g
Polymyxine B	0,01
5 Clotrimazole	0,10
Softigen 701 (glycéride partiel d'acide gras hydroxy insaturé, fabriqué par Dynamit Nobel Co.)	0,20
1,1,1-trichloro-2-méthylpropan-2-ol	0,05
10 Dioxyde de silicium colloïdal (avec une surface spécifique de 200 m ² /g)	0,24
Mygliol 812 (triglycéride d'acides gras saturés en C ₈₋₁₂ , fabriqué par Dynamit Nobel Co.)	9,40
	<hr/>
	10,00

15

Après dissolution du Softigen 701 dans le Mygliol 812, les autres composants sont dispersés dans la solution. (Avant la dispersion, les particules solides sont broyées par exemple dans un broyeur à jet d'air à une dimension inférieure à 10 µm). La suspension obtenue est introduite dans une seringue mammaire en matière plastique et utilisée pour le traitement de la mastite.

20

Exemple 2Préparation d'une suspension

<u>Composants</u>	g
Polymyxine B	0,01
Chlorquinaldol	1,00
Softigen 701	0,20
1,1,1-trichloro-2-méthylpropan-2-ol	0,05
30 Dioxyde de silicium colloïdal	0,24
Mygliol 812	8,50
	<hr/>
	10,00

35

La procédure décrite dans l'exemple 1 est répétée pour

fournir une composition qui est utile pour le traitement de la mastite.

Exemple 3

Préparation d'une suspension

5	<u>Composants</u>	g
	Polymyxine B	0,01
	Clotrimazole	0,10
	Cremophor A 6 (éther formé à partir d'alcools gras saturés avec de l'oxyde d'éthylène, contenant 6 groupes éthoxy par molécule; fabriqué par BASF)	0,15
10	Cremophor A 25 (éther formé à partir d'alcools gras saturés avec de l'oxyde d'éthylène, contenant 25 groupes éthoxy par molécule; fabriqué par BASF)	0,15
	1,1,1-trichloro-2-méthylpropan-2-ol	0,05
15	Myristate d'isopropyle	5,00
	Monostéarate de glycéryle	0,14
	2-Ethylhexanoate de cétyl stéaryle	4,40
		<hr/>
		10,00

20

Le monostéarate de glycéryle et les agents émulsifiants de type Cremophor sont dissous dans le mélange de myristate d'isopropyle et de 2-éthylhexanoate de cétyl stéaryle, puis les particules solides sont dispersées dans la solution. La suspension ainsi obtenue est utilisée pour le traitement de la mastite.

25

08900355

Exemple 4

Préparation d'une suspension

<u>Composants</u>	<u>g</u>
Polymyxine B	0,01
5 Clotrimazole	0,10
Polyéthylène glycol (poids moléculaire 25000)	0,34
1,1,1-trichloro-2-méthylpropan-2-ol	0,05
Propylène glycol	10,00
Caprylate de glycéryle	10,00
10 Mygliol 812	9,00
Ether de nonyl phénol et de polyéthylène glycol	0,50
	<hr/>
	30,00

15 Le polyéthylène glycol, l'éther de nonyl phénol et de polyéthylène glycol et le Mygliol 812 sont ajoutés au mélange de propylène glycol et de caprylate de glycéryle et les particules solides préalablement broyées à une dimension inférieure à 10 µm sont mises en suspension dans la solution. La suspension ainsi
20 obtenue est mise dans un flacon en plastique et utilisée pour le traitement de la métrite, par exemple, par introduction de la composition dans l'utérus par l'intermédiaire d'un cathéter utérin.

Exemple 5Préparation d'un bâtonnet utérin (comprimé utérin)

<u>Composants</u>	<u>g</u>
Polymyxine B	0,01
5 Clotrimazole	0,10
Lauryl sulfate de sodium	1,10
Acide citrique anhydre	1,18
Carbonate acide de sodium	1,82
Lactose	3,00
10 1,1,1-trichloro-2-méthylpropan-2-ol	0,05
Polyvinylpyrrolidone	0,30
Talc	0,20
Stéarate de magnésium	0,20
Dioxyde de silicium colloïdal (avec une	
15 surface spécifique de 200 m ² /g)	0,04
	7,00

L'acide citrique anhydre ayant une dimension particulière inférieure à 200 µm, le carbonate acide de sodium et la polyvinylpyrrolidone sont agités tandis que de l'eau est ajoutée dans un dispositif de granulation à écoulement tourbillonnaire pendant 6 minutes. Les granulés humides sont séchés de 70 à 80°C, puis les granulés secs sont brisés à travers un tamis dont la distance entre les fils est de 1,0 mm. Les autres composants sont ajoutés et le mélange obtenu est transformé en bâtonnet utérin pesant 7,0 g chacun avec une matrice à presse de 60 mm de long et 10 mm de largeur dans une machine d'empastillage excentrique. Le bâtonnet utérin obtenu est utilisé pour le traitement de la métrite.

30 Exemple 6

La procédure décrite dans l'exemple 5 est répétée, si ce n'est que 2,00 g de clotrimazole et 1,10 g de lactose sont utilisés.

35 Exemple 7

La procédure décrite dans l'exemple 5 est répétée, si ce

08900355

n'est que 0,01 g de clotrimazole et 3,0 g de lactose sont utilisés.

Exemple 8

La procédure décrite dans l'exemple 5 est répétée, si ce n'est que 0,01 g de chlorquinaldol à la place du clotrimazole et 3,09 g de lactose sont utilisés.

Exemple 9

Préparation d'un bâtonnet utérin (comprimé utérin)

10	<u>Composants</u>	g
	Polymyxine B	0,05
	Clotrimazole	0,10
	Dioctyl sulfosuccinate de sodium	0,10
	Acide adipique	1,40
15	Carbonate acide de sodium	1,10
	1,1,1-trichloro-2-méthylpropan-2-ol	0,05
	Lactose	3,50
	Polyvinylpyrrolidone	0,30
	Talc	0,20
20	Stéarate de magnésium	0,24
		<hr/>
		7,00

La solution de polyvinylpyrrolidone et de dioctyl sulfosuccinate de sodium dans 100 ml d'éthanol est ajoutée au mélange d'acide adipique ayant une dimension particulière inférieure à 200 µm, de carbonate acide de sodium et de lactose sous agitation dans un appareil à écoulement tourbillonnaire. Les granulés sont séchés après 6 minutes de granulation, puis brisés à travers un tamis ayant une distance de 1,0 mm entre les fils, les autres composants sont ajoutés et le mélange obtenu est transformé en bâtonnets utérins selon la procédure de l'exemple 5.

Exemple 10

La procédure décrite dans l'exemple 9 est répétée, si ce n'est que du chlorquinaldol est utilisé à la place du clotrimazole.

08900355

REVENDEICATIONS

1. Composition vétérinaire synergiquement active, utile en particulier pour le traitement de la mastite et de la métrite, caractérisée en ce qu'elle comprend pour 1 partie en poids de
5 6,9,18-tris-(2-aminoéthyl)-15-benzyl-21-[2,8-bis-(2-aminoéthyl)-5-(1-hydroxyéthyl)-15-méthyl-4,7,10-trioxo-3,6,9-triazaheptadécana-
mido]-3-(1-hydroxyéthyl)-12-isobutyl-1,4,7,10,13,16,19-heptaaza-
cyclotricosane-2,5,8,11,14,17,20-heptaone ou d'un sel de celle-ci
acceptable du point de vue pharmaceutique, 1 à 1000 parties en
10 poids de 1-(2-chlorophényl)-diphényl-méthyl-1H-imidazole ou 1 à
400 parties en poids de 2-méthyl-5,7-dichloro-8-hydroxyquinoléine,
respectivement, éventuellement en mélange avec des supports
et/ou additifs couramment utilisés dans l'industrie pharmaceutique.

2. Composition vétérinaire suivant la revendication 1,
15 caractérisée en ce qu'elle comprend pour 1 partie en poids de
6,9,18-tris-(2-aminoéthyl)-15-benzyl-21-[2,8-bis-(2-aminoéthyl)-5-(1-hydroxyéthyl)-15-méthyl-4,7,10-trioxo-3,6,9-triazaheptadéca-
namido]-3-(1-hydroxyéthyl)-12-isobutyl-1,4,7,10,13,16,19-heptaaza
cyclotricosane-2,5,8,11,14,17, 20-heptaone ou d'un sel de celle-ci
20 acceptable du point de vue pharmaceutique, 10 parties en poids de
1-(2-chlorophényl)-diphényl-méthyl-1H-imidazole comme agents
actifs.

3. Procédé pour la préparation d'une composition
vétérinaire synergiquement active, utile en particulier pour le
25 traitement de la mastite et de la métrite, caractérisée en ce qu'il
comprend le mélange en tant que composant actif de 1 partie en
poids de 6,9,18-tris-(2-aminoéthyl)-15-benzyl-21-[2,8-bis-(2-
aminoéthyl)-5-(1-hydroxyéthyl)-15-méthyl-4,7,10-trioxo-3,6,9-tri-
azahepta-décanamido]-3-(1-hydroxyéthyl)-12-isobutyl-1,4,7,10,13,
30 16,19-heptaazacyclotricosane-2,5,8,11,14,17,20-heptaone ou d'un
sel de celle-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, avec 1 à
1000 parties en poids de 1-(2-chlorophényl)-diphényl-méthyl-1H-
imidazole ou avec 1 à 400 parties en poids de 2-méthyl-5,7-dichloro-
8-hydroxyquinoléine, respectivement, et éventuellement avec des
35 supports et/ou additifs couramment utilisés dans l'industrie

pharmaceutique et la conversion du mélange ainsi obtenu en une composition vétérinaire par une méthode connue en elle-même.

4. Procédé suivant la revendication 3, caractérisé en ce qu'il comprend l'utilisation en tant que composant actif, de 1 partie en poids de 6,9,18-tris-(2-aminoéthyl)-15-benzyl-21-[2,8-bis-(2-aminoéthyl)-5-(1-hydroxyéthyl)-15-méthyl-4,7,10-trioxo-3,6,9-triazahepta-décanamido]-3-(1-hydroxyéthyl)-12-isobutyl-1,4,7,10,13,16,19-heptaazacyclotricosane-2,5,8,11,14,17,20-heptaone ou d'un sel de celle-ci acceptable du point de vue pharmaceutique, et de 10 parties en poids de 1-(2-chlorophényl)-diphényl-méthyl-1H-imidazole.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

BE 8900355
BO 1548

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 87, no. 7, 15 août 1977, page 74, abrégé no. 48477j, Columbus, Ohio, US; K. BELA: "Therapeutic value of gentamicin in the treatment of mastitis", & MAGY. ALLATORV. LAPJA 1977, 32(2), 131-3 * Abrégé * ---	1-4	A 61 K 37/02 A 61 K 31/71 // (A 61 K 37/02 A 61 K 31:71 A 61 K 31:415) (A 61 K 37/02 A 61 K 31:71 A 61 K 31:47)
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 106, no. 7, 16 février 1987, page 360, abrégé no. 47108p, Columbus, Ohio, US; C.A. MUCKLE et al.: "Susceptibility of Escherichia coli from bovine mastitis to new antimicrobial drugs", & CAN. J. VET. RES. 1986, 50(4), 543-4 * Abrégé * ---	1-4	
A	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 109, no. 3, 18 juillet 1988, page 87, abrégé no. 17316z, Columbus, Ohio, US; GVANDEPUTTE-VAN MESSOM et al.: "Effect of bovine somatotropin on milk yield and composition during Escherichia coli-induced mastitis in lactating cows: some preliminary results", & VLAAMS DIERGENEESKD. TIJDSCHR. 1988, 57(1), 53-61 * Abrégé * -----	1-4	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5) A 61 K
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
30-03-1990		BRINKMANN C.	
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			