

---

Octrooiraad



⑩ A **Terinzagelegging** ⑪ **7905345**

Nederland

⑲ NL

---

- ⑤④ **Preparaat en werkwijze voor de profylaxe of behandeling van dysenterie bij varkens.**
- ⑤① Int.Cl<sup>3</sup>: A61K35/74.
- ⑦① Aanvrager: Takeda Chemical Industries Ltd. te Osaka, Japan.
- ⑦④ Gem.: Ir. G.H. Boelsma c.s.  
Octrooibureau Polak & Charlois  
Laan Copes van Cattenburch 80  
2585 GD 's-Gravenhage.

- 
- ②① Aanvraag Nr. 7905345.
- ②② Ingediend 9 juli 1979.
- ③② Voorrang vanaf 14 juli 1978.
- ③③ Land van voorrang: Japan (JP).
- ③① Nummer van de voorrangsaanvraag: 86586/78 .
- ②③ --
- ⑥① --
- ⑥② --

- 
- ④③ Ter inzage gelegd 16 januari 1980.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

---

Takeda Chemical Industries, Ltd. te Osaka, Japan  
Preparaat en werkwijze voor de profylaxe of behandeling van dysenterie bij varkens.

De uitvinding heeft betrekking op de behandeling en profylaxe van dysenterie bij varkens. Dysenterie bij varkens is een epidemische ingewandsziekte, die veroorzaakt wordt door Treponema hyodysenteriae en waarvan een dominant symptoom een bloedige slijmachtige diarree is. Een veelvuldig voorkomen van deze ziekte is waargenomen in de meeste landen waar varkensteelt is en wanneer de ziekte eenmaal is uitgebroken, raakt hij algemeen verspreid in het betrokken gebied en is uiterst moeilijk uit te roeien. Overal waar zodoende grote varkensstapels gehouden worden, wordt de benutting van het voeder zo sterk verminderd, dat ernstige economische verliezen ontstaan.

Tot dusver heeft men verschillende middelen toegepast voor de profylaxe en behandeling van dysenterie bij varkens, maar geen daarvan is volledig bevredigend gebleken, omdat sommige ervan niet voldoende werkzaam zijn, terwijl andere ernstige ongewenste neveneffecten vertonen of verdacht worden van onveiligheid, in het bijzonder van carcinogenese.

Bij een tegen de bovenstaande achtergrond ondernomen onderzoek werd verrassenderwijs gevonden, dat carriomycine een uitgesproken profylactische en therapeutische werking op varkensdysenterie vertoont, die met de tot dusver gebruikte middelen nooit verkregen werd. Deze constatering werd gevolgd door verder onderzoek, waarmee de onderhavige uitvinding verder ontwikkeld werd.

De uitvinding verschaft een werkwijze voor de profylaxe of behandeling van varkensdysenterie, waarbij men aan varkens carriomycine of een fysiologisch aanvaardbaar zout daarvan toedient; tevens verschaft de uitvinding een preparaat voor de profylaxe en behandeling van varkensdysenterie, dat carriomycine of een zout daarvan bevat. Verdere voordelen van de uitvinding zullen hieronder duidelijk worden.

Carriomycine is een polyether-antibioticum, dat ook antibioticum T-42082 wordt genoemd en de eigenschappen van de organismen, die dit antibioticum vormen, de werkwijze voor zijn vorming en zijn fysicochemische en antibacteriële, benevens anticoccidiële eigenschappen zijn nader beschreven in bijvoorbeeld het Amerikaanse octrooischrift 4.069.316 en The Journal of Antibiotics (Tokyo), Vol. 31, No. 1, blz. 7-14 (1978).

Als een van de carriomycine producerende micro-organismen is Streptomyces  
hygroscopicus T-42082 gedeponeerd bij het Institute for Fermentation,  
Osaka, Japan en American Type Culture Collection, Verenigde Staten van  
Amerika, waar het toegankelijk is onder de nummers IFO-13609 resp.  
5 ATCC-31080.

Volgens de uitvinding kan carriomycine toegepast worden als de vrije  
zuurvorm of in de vorm van een fysiologisch aanvaardbaar zout, bijvoor-  
beeld een zout met een fysiologisch aanvaardbare base, bijvoorbeeld  
alkalimetaalzouten (natriumzout, kaliumzout enz.) en aardalkalimetaal-  
10 zouten (calciumzout enz.).

Het middel van de uitvinding tegen varkensdysenterie van bereid  
worden door carriomycine of een zout daarvan te verwerken tot doseer-  
vormen als poeders, stuifpoeders, korrels, tabletten, dranken, capsules  
enz. en wel al dan niet met een vast of vloeibaar verdunningsmiddel, of  
15 wel door carriomycine of een zout daarvan toe te voegen aan voeder of  
drinkwater; dit laatste kan direkt geschieden of nadat de actieve ver-  
binding gedispergeerd is in een verdunningsmiddel onder vorming van een  
voormengsel. Als verdunningsmiddel kan men elk van de bekende fysiolo-  
gische onschadelijke verdunningsmiddelen toepassen en bij voorkeur ge-  
20 bruikt men een middel, dat gewoonlijk wordt toegepast als voeder of voe-  
dercomponent voor varkens. Als vast verdunningsmiddel of drager zijn te  
noemen gerstebloem, tarwebloem, rijstebloem, maismeel, sojameel, raap-  
koeken, rijstekaf, rijstzemelen, ontvette rijstzemelen, meel van de  
Amerikaanse zoete aardappel, aardappelmeel, tao-fu (gegist sojameel),  
25 zetmeel, lactose, saccharose, glucose, fructose, gist, verbruikte gist,  
vismeeel, talk, zure witte klei, klei enz.

De vloeibare drager kan bijvoorbeeld water, fysiologische zoutoplos-  
sing of een fysiologisch onschadelijk organisch oplosmiddel zijn. Boven-  
dien kunnen ook andere geschikte hulpmiddelen, bijvoorbeeld emulgeermid-  
30 delen, disperseermiddelen, suspenderhulpmiddelen, bevochtigingsmiddelen,  
geleermiddelen, oplosbaarmakende middelen, enz., in juiste hoeveelheden  
in het preparaat worden opgenomen. Ook is het mogelijk een conserveer-  
middel, fungicide, antibioticum, enzympreparaat, Lactobacillus-preparaat,  
vitaminen, mineralen, aminozuren enz. toe te voegen.

35 De juiste dosering van het middel van de uitvinding tegen varkens-  
dysenterie hangt af van de omstandigheden, de wijze van toediening enz.  
In het algemeen wordt carriomycine of een zout daarvan oraal aan varkens

7905345

toegediend in een hoeveelheid van circa 0,5 - 13 mg per kg lichaamsgewicht en per dag (alle hoeveelheden carriomycine of zouten daarvan worden hier verder uitgedrukt in de vrije zuurvorm). Meer in het bijzonder wordt carriomycine of een zout daarvan voor de profylaxe van varkensdysenterie met voordeel aan varkens, die voor varkensdysenterie gevoelig zijn, toegediend in een dosis van circa 0,5 - 9 mg per kg lichaamsgewicht en per dag. Bij deze toepassing is het geschikt ad libitum aan de varkens een voeder toe te dienen, dat carriomycine of een zout daarvan bezit in een concentratie van circa 2 - 200 gew.dln per miljoen (ppm), bij voorkeur circa 10 - 100 ppm. Voor de behandeling van varkensdysenterie wordt het middel van de uitvinding tegen varkensdysenterie bij voorkeur toegediend in een dosis van circa 0,8 - 13 mg carriomycine per kg lichaamsgewicht en per dag. In dit geval is het voordelig aan de met dysenterie geïnfecteerde varkens ad libitum een voeder toe te dienen, dat carriomycine of een zout daarvan in een concentratie van circa 10 - 500 ppm, in het bijzonder 15 - 150 ppm, bevat.

In vergelijking met andere overeenkomstige middelen bezit het volgens de uitvinding gebruikte carriomycine de volgende gewenste eigenschappen.

(A) Carriomycine vertoont een zeer sterke antibiotische werkzaamheid tegen Treponema hyodysenteriae, het varkensdysenterie veroorzakende organisme, welke werking 10 - 100 maal zo sterk is als van andere polyether-antibiotica. De gegevens hierover bevestigen de profylactische en therapeutische doeltreffendheid van dit middel tegen varkensdysenterie. De onderstaande tabel toont de minimale remmende concentraties van carriomycine en andere representatieve polyether-antibiotica tegen het varkensdysenterie veroorzakende organisme, bepaald volgens de methode ter bepaling van de gevoeligheid van Treponema hydrodysenteriae voor geneesmiddelen, zoals voorgesteld door Kashiwazaki c.s. [Proceedings of the 82nd General Meeting of Japan Veterinary Society, blz. 101 (1976)].

TABEL A

Stam Middel	Minimale remmende concentratie (MIC: µg/ml)			
	MK 1	MK 2	MK 4	OX 1
Carriomycine	0,1	0,1	0,1	0,1
Lasalocide A	10	10	10	10
Salinomycine	1	1	0,1	1
Monensine	1	1	1	1

7905345

(1) Stammen: Deze stammen behoren tot Treponema hyodysenteriae, geïsoleerd uit de bloedige slijmachtige feces van varkens met dysenterie; MK 1, MK 2 en MK 4 werden verkregen in Kyūshū District van Japan, terwijl OX 1 verkregen werd in Okinawa, Japan.

(2) Bepaling van antimicrobiële werkzaamheid:  
Verdunningsmethode met agar.

(3) Hoeveelheid entmateriaal:  
een draadlusje vol met een concentratie van  $10^6$  CFU/ml.

(4) Kweekomstandigheden:  
Gas Pak (BBL)-methode, 37°C, 2 dagen.

(B) Carriomycine is uiterst veilig, omdat het in geringe mate wordt opgenomen uit het spijsverteringskanaal, zodat het vrijwel geen residu in het lichaam van het dier achterlaat.

(C) Carriomycine heeft een uiterst geringe toxiciteit voor zoogdieren. De LD<sub>50</sub>-waarde van carriomycine (muis, oraal), bedraagt circa 2000 mg/kg, wat betekent, dat het aanzienlijk minder giftig is dan andere polyether-antibiotica, zoals salinomycine (LD<sub>50</sub>=50 mg/kg, muis, oraal) en Lasalocide A (LD<sub>50</sub>=146 mg/kg, muis, oraal). Dit feit wijst niet alleen op grote veiligheid voor mensen, die betrokken zijn bij de produktie en distributie, maar betekent ook een grotere tolerantie voor de behandelde dieren. Wanneer zodoende carriomycine opgenomen in voeder toegediend wordt, heeft zelfs een flinke mate van inhomogeniteit bij het mengstadium geen belangrijke schadelijke invloed op de veiligheid van het middel voor de betrokken dieren.

Door carriomycine of een zout daarvan volgens de uitvinding toe te dienen kan een uitmuntende profylaxe en behandeling van varkensdysenterie verkregen worden, zodat de groei van de varkens aanzienlijk bevorderd kan worden.

De onderstaande, niet-beperkende voorbeelden lichten de uitvinding toe. Hierin betekent IE internationale eenheden en tenzij anders vermeld, zijn alle percentages gewichtspercentages.

#### VOORBEELD I

Een voormengsel, dat 10 % kristallen van mononatriumzout van carriomycine, verdund met fijngemalen sojameel bevatte, werd aan een voeder toegevoegd en men liet de varkens dit voeder ad libitum opnemen. Het voeder was het opfokvoer uit de handel, dat in Voorbeeld II genoemd is,

7905345

zonder toevoeging van antibiotica. De varkens waren SPF LW en werden gebruikt in groepen van 4 dieren (2 mannelijk en 2 vrouwelijk).

De varkens werden als volgt geïnfecteerd. Men kweekte Treponema hyodysenteriae anaeroob op een agarplaat met 5 % paardebloed en homogeniseerde de verkregen cultuur en mengde hem met 3 % mucine-fosfaatbuffer. Het mengsel werd direkt in de maag van ieder SPF-varken gebracht. Uit elk van de varkens, die representatieve symptomen van varkensdysenterie vertoonden, werd de inhoud van de dikke darm en het slijmvlies genomen en dit werd tweevoudig verdund met 3 % mucine-fosfaatbuffer, ten einde een uiteindelijk infectief materiaal te verkrijgen. Een portie van 80 ml van dit preparaat werd direkt in de maag van ieder proefvarken geïnfecteerd en daarna werd het varken de eerste zes dagen op voeder zonder antidysenteriemiddel gehouden. Vanaf de zevende dag werd ieder varken op een dieet gezet van voeder, dat vooraf bepaalde concentraties van het te onderzoeken middel bevatte en het fokken werd gedurende in totaal 28 dagen voortgezet. Er werden proeven uitgevoerd met drie groepen dieren, die voeder kregen, waaraan resp. 0 ppm, 15 ppm en 150 ppm carriomycine was toegevoegd. De resultaten zijn samengevat in Tabel B.

TABEL B

	Groep		
	A	B	C
Dosis carriomycine (ppm in voeder)	0	15	150
Aantal varkens	4	4	4
Gemiddeld lichaamsgewicht bij infectie (kg/dier)	15,2	14,5	15,5
Gemiddeld lichaamsgewicht bij einde van proef (kg/dier)	18,0	29,1	31,7
Gemiddelde gewichtsvermeerdering (kg/dier)	2,8	14,6	16,2
Gemiddelde voederopname (kg/dier)	19,9	36,5	37,3
Gemiddelde omzettingsverhouding van voeder	7,1	2,5	2,3
Gemiddeld aantal dagen met diarree (dagen/dier)	20,8	3,0	1,5
Gemiddeld aantal dagen met bloedige slijmachtige feces (dagen/dier)	15,0	0,5	0,1

Uit Tabel B blijkt, dat carriomycine aanzienlijke verhogingen van de gewichtsvermeerdering en aanzienlijke verbeteringen van de omzettingsverhouding van het voeder teweegbrengt, terwijl het aantal dagen met diarree en het aantal dagen met bloedige slijmachtige feces afneemt, zodat dit middel zeer gewenste effecten op varkensdysenterie vertoont.

7905345

## VOORBEELD II

Door carriomycine of een zout daarvan in een gewenste concentratie op te nemen in een onderstaand basisvoer kan men middelen tegen varkensdysenterie of voormengsels volgens de uitvinding bereiden.

TABEL C

Samenstelling van basisvoer (%)

5

10

15

20

25

30

Materiaal	Opfokvoer	Nieuw voer voor onderzoek vleesproduktie aan de hand van nageslacht
Mais	20,0	22,0
Milo		22,0
Gerstebloem	19,0	22,0
Tarwebloem	14,0	
Geroosterde sojabloem	4,0	
Tarwezemelen	6,8	12,0
Ontvette rijstzemelen	4,0	4,0
Vismeel	3,0	4,0
Taptemelkpoeder	9,78	
Sojameel	5,0	4,0
Weipoeder	5,0	
Luzernemeel		2,5
Dextrose	5,0	
Voedergist	2,0	
Poedervormig vet	1,5	
Calciumcarbonaat		1,5
Natriumchloride		0,5
Calciumtert.fosfaat	0,7	0,8
Saccharine	0,02	
Vitaminen-mineralenmengsel	0,2 <sup>a)</sup>	0,4 <sup>b)</sup>
DL-methionine		0,1

a) Bevat per kg: 2.500.000 IE vitamine A, 500.000 IE vitamine D<sub>3</sub>, 0,75 g vitamine E, 1 g vitamine B<sub>1</sub>-nitraat, 1,5 g vitamine B<sub>2</sub>, 0,25 g vitamine B<sub>6</sub>, 1 mg vitamine B<sub>12</sub>, 3,5 g calciumpantothenaat, 7,5 g nicotinamide, 50 g cholinechloride, 50 g ijzer, 5 g koper, 25 g zink, 15 g mangaan, 0,25 g cobalt en 0,1 g jodium.

b) De volgende mengsels A, B en C worden in een gewichtsverhouding van

7905345

0,15:0,15:0,1 met elkaar gemengd.

Mengsel A: 5 % mangaan, 5 % ijzer, 1 % koper, 6 % zink en 0,1 % jodium

Mengsel B: 10.000 IE vitamine A en 2000 IE vitamine D<sub>3</sub> per gram

5 Mengsel C: 1 g vitamine B<sub>1</sub>-nitraat, 7 g vitamine B<sub>2</sub>, 0,5 g vitamine B<sub>6</sub>, 6 % nicotinamine, 10,9 g calciumpantothenaat en 57,6 g choline-hydrochloride per kg; aangevuld met 10 µg vitamine B<sub>12</sub>.

#### C O N C L U S I E S:

- 10 1. Werkwijze voor de profylaxe of behandeling van varkensdysenterie, met het kenmerk, dat men aan varkens een werkzame hoeveelheid van carriomycine of een fysiologisch aanvaardbaar zout daarvan toedient.
2. Weerkwijze volgens conclusie 1, met het kenmerk, dat men carriomycine of een fysiologisch aanvaardbaar zout daarvan oraal toedient in  
15 een dosis van circa 0,5 - 13 mg, berekend als vrij carriomycine, per kg lichaamsgewicht en per dag.
3. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat men een voeder, dat carriomycine of een fysiologisch aanvaardbaar zout daarvan bevat, ad libitum voor profylactische doeleinden toedient aan varkens,  
20 die gevoelig zijn voor varkensdysenterie.
4. Werkwijze volgens conclusie 3, met het kenmerk, dat het voeder carriomycine of een fysiologisch aanvaardbaar zout daarvan bevat in een concentratie van circa 2 - 200 gew.dln per miljoen, uitgedruks als vrij  
25 carriomycine.
5. Werkwijze volgens conclusie 1 of 2, met het kenmerk, dat men een voeder, dat carriomycine of een fysiologisch aanvaardbaar zout daarvan bevat, ad libitum oraal toedient ter behandeling van varkens, die ge-  
30 infecteerd zijn met varkensdysenterie.
6. Werkwijze volgens conclusie 5, met het kenmerk, dat het voeder carriomycine of een fysiologisch aanvaardbaar zout daarvan in een con-  
35 centratie van circa 10 - 500 gew.dln per miljoen, uitgedrukt als vrij carriomycine, bevat.
7. Werkwijze volgens conclusies 1 - 6, met het kenmerk, dat men als fysiologisch aanvaardbaar zout een alkali- of aardalkalimetaalzout kiest.
8. Werkwijze volgens conclusies 1 - 6, met het kenmerk, dat men vrij carriomycine toedient.
9. Preparaat voor de profylaxe of behandeling van varkensdysenterie,

7905345

met het kenmerk, dat het een werkzame hoeveelheid carriomycine of een fysiologisch aanvaardbaar zout daarvan bevat, samen met een fysiologisch aanvaardbaar verdunningsmiddel of drager.

- 5 10. Preparaat volgens conclusie 9, met het kenmerk, dat het de vorm heeft van een voeder.
11. Preparaat volgens conclusie 10, met het kenmerk, dat het voeder carriomycine of een fysiologisch aanvaardbaar zout daarvan bevat in een concentratie van circa 2 - 500 gew.dln per miljoen, uitgedrukt als vrij carriomycine.
- 10 12. Toepassing van carriomycine of een fysiologisch aanvaardbaar zout daarvan voor de profylaxe of behandeling van varkensdysenterie.

7905345