

12

# EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

②① Anmeldenummer: 78100407.2

⑤ Int. Cl.<sup>2</sup>: **A 61 K 31/43, A 61 K 31/545**  
 //(A61K31/43,31/42),  
 (A61K31/545,31/42)

② Anmeldetag: 17.07.78

**30** Priorität: 26.07.77 DE 2733642

④ **Veröffentlichungstag der Anmeldung:**  
**07.02.79 Bulletin 79/3**

Benannte Vertragsstaaten:  
BE CH DE FR GB LU NL SE

**71 Anmelder: Bayer Aktiengesellschaft**  
**Zentralbereich Patente,**  
**Marken und Lizenzen Bayerwerk**  
**D-5090 Leverkusen 1. (DE)**

**(72) Erfinder: Metzger, Karl Georg, Dr.**  
**Pahlkestrasse 15**  
**D-5600 Wuppertal 1. (DE)**

72 Erfinder: König, Hans-Bodo, Dr.  
Herberts Katernberg 10  
D-5600 Wuppertal 1. (DE)

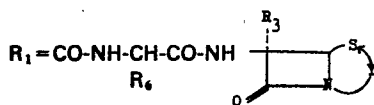
**(72) Erfinder: Schröck, Wilfried, Dr.  
Pahlkestrasse 33  
D-5600 Wuppertal 1. (DE)**

**(72) Erfinder: Preiss, Michael, Dr.  
Egenstrasse 21  
D-5600 Wuppertal 1. (DE)**

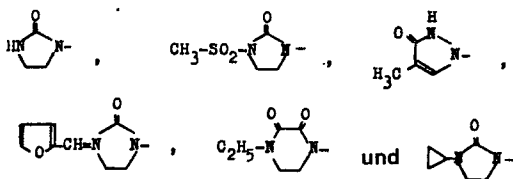
**(72) Erfinder: Feyen, Peter, Dr.**  
**Mozartstrasse 1**  
**D-4020 Mettmann. (DE)**

54) **Pharmazeutische Präparate die Penicilline oder Cephalosporine und Clavulansäure enthalten, Verfahren zu deren Herstellung.**

**57) Antibiotische synergistische Wirkstoffkombinationen aus Penicillinen oder Cephalosporinen der Formel**



**in welcher  $R_1$  für:**



**steht einerseits, und Clavulansäure oder ihren pharmazeutisch verwendbaren Salzen oder Estern andererseits, und Verfahren zur ihrer Herstellung.**

-1-

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT  
Zentralbereich  
Patente, Marken und Lizenzen

5090 Leverkusen, Bayerwerk  
PG/AB

Antibiotische Mittel

**BEZEICHNUNG GEÄNDERT**  
**siehe Titelseite**

Die vorliegende Erfindung betrifft neue antibiotische synergistische Wirkstoffkombinationen aus  $\beta$ -Lactam-Antibiotika einerseits und der als Synergist wirkenden Clavulansäure oder ihren pharmazeutisch verwendbaren Salzen  
5 oder Estern, insbesondere ihrem Natriumsalz, andererseits.

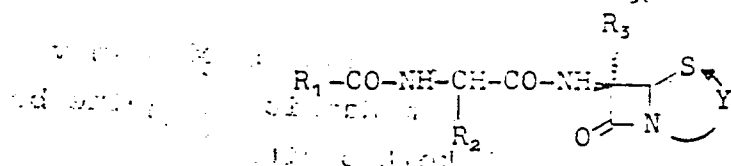
Es ist bekannt (DT-OS 2 517 316), daß Clavulansäure auf  $\beta$ -Lactamasen eine Hemmwirkung auszuüben vermag. Es ist ferner bekannt und experimentell belegt, daß die minimalen Hemmkonzentrationen von Ampicillin, Amoxicillin, Carbenicillin und Benzylpenicillin durch Clavulansäure als Synergist erheblich vermindert werden (siehe DT-OS 2 517 316, Beispiel 42 und 44).  
10

Aus den angegebenen Daten ist ersichtlich, daß im Durchschnitt die Mischung von Ampicillin mit Clavulansäure die beste antibiotische Wirksamkeit hat.  
15

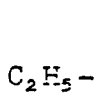
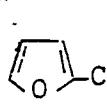
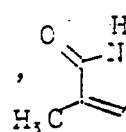
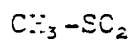
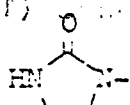
Es wurde nun gefunden, daß die neue Wirkstoffkombination aus (1) Penicillinen oder Cephalosporinen der allgemeinen Formel:

Le A 18 220

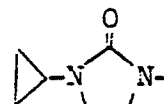
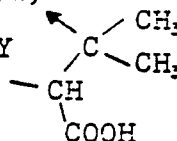
- 2 -



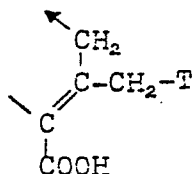
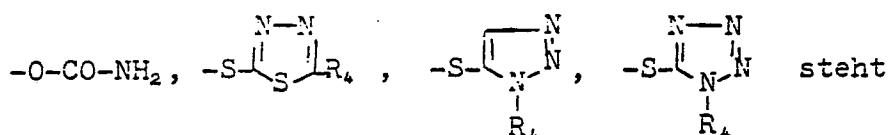
in welcher

R<sub>1</sub> für

und

5 R<sub>2</sub> für Phenyl, p-Hydroxyphenyl und Furyl,R<sub>3</sub> für H, OCH<sub>3</sub> und OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub> steht, worin Y

und

bedeutet, worin T für -O-CO-CH<sub>3</sub>,

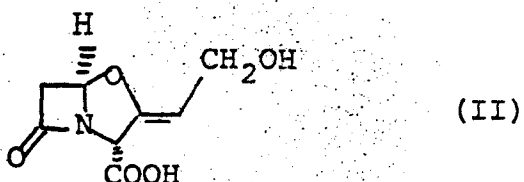
steht

und R<sub>4</sub> H, CH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>-COOH, -CH<sub>2</sub>-SO<sub>3</sub>H oder -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>

ist,

10

oder deren pharmazeutisch verwendbaren Salzen, insbesondere den Natriumsalzen, sowie deren verschiedenen Kristall- und Hydratformen und (2) Clavulansäure der Formel II:



oder ihren pharmazeutisch verwendbaren Salzen oder in vivo spaltbaren Estern, insbesondere ihrem Natriumsalz eine besonders hohe antibiotische Wirksamkeit besitzen.

- 5 Beispiele für bevorzugt als Komponente (1) eingesetzte  $\beta$ -Lactam-Antibiotika der Formel I sind:
- D- $\mathcal{L}$ [(Imidazolidin-2-oxo-1-yl)-carbonylamino]-benzyl-penicillin, D- $\mathcal{L}$ [(3-Methylsulfonyl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin, D- $\mathcal{L}$ [(4-Methyl-5-oxo-1,2-diazol-3-in-2-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin, D- $\mathcal{L}$ [(3-furfurylidenamino-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-carbonyl-amino]-p-hydroxybenzylpenicillin, D- $\mathcal{L}$ [(4-Äthyl-2,3-dioxo-piperazino-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin und D- $\mathcal{L}$ [(4-Äthyl-2,3-dioxo-piperazino-1-yl)-carbonylamino]-p-hydroxy-benzyl-penicillin, D-6- $\beta$ -[2[(4-Äthyl-2,4-dioxo-piperazino-1-yl)-carbonylamino]-phenylacetamido]-6- $\mathcal{L}$ -methoxypenicillansäure, D-6- $\beta$ -[2[(3-Furfurylidenamino-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-carbonylamino]-p-hydroxyphenylacetamido]-6- $\mathcal{L}$ -methoxy-penicillansäure, D-7- $\beta$ -[2[(3-Furfurylidenamino-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-carbonylamino]-fur-2-yl-acetamido]-7- $\mathcal{L}$ -methoxy-cephalosporansäure, D-6- $\beta$ -[2[(4-Äthyl-2,3-dioxo-piperazino-1-yl)-carbonylamino]-p-hydroxyphenylacetamido]-6- $\mathcal{L}$ -methoxy-penicillansäure, D-7- $\beta$ -[2[(3-Furfurylidenamino-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-carbonylamino]-phenylacetamido]-7- $\mathcal{L}$ -methoxy-cephalosporansäure und D-7- $\beta$ -[2[(3-Cyclopropyl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-carbonylamino]-phenylacetamido]-7- $\mathcal{L}$ -methoxy-cephalosporansäure.

Die genannten  $\beta$ -Lactam-Antibiotika sowie ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze sind bekannt [s. z.B. DT-OS 2 104 544].

DT-OS 2 152 967, DT-OS 2 525 541, DT-OS 2 525 541, 2 519 400,  
US-PS 3 974 2887.

5 Clavulansäure, sowie deren pharmazeutisch verwendbaren Salze  
und in vivo spaltbaren Ester werden in der DT-OS 2 517 316  
beschrieben.

Beispielsweise wurde gefunden, daß die erfindungsgemäße  
Wirkstoffkombination aus D- $\alpha$ -(3-Methylsulfonyl-2-oxo-  
imidazolidin-1-yl)-carbonylamino-benzylpenicillin mit  
10 Clavulansäure bezüglich ihrer antibiotischen Wirksamkeit  
einer Wirkstoffkombination aus Ampicillin und Clavulan-  
säure, wie sie in der DT-OS 2 517 316 als besonders wirk-  
sam beschrieben ist, überraschend stark überlegen ist, und  
zwar ist sie gegen E.coli F14, E.coli Münster, Klebsiella  
1857 und Proteus morg. 932. etwa 3-mal besser, gegen E.coli  
15 T7, E.coli A 261 und Proteus vulg. 1017 etwa 6-mal besser,  
gegen Klebsiella 57 USA etwa 12-mal besser und gegen Proteus  
morg. 1102/III etwa 190-mal besser als die Wirkstoffkombi-  
nation der Offenlegungsschrift Nr. 2 517 316, bestehend aus  
Ampicillin und Clavulansäure.

20 Es muß weiterhin überraschen, daß die antibakterielle Wirk-  
samkeit der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination wesent-  
lich höher ist als die Summe der Wirkungen der einzelnen  
Wirkstoffe. Es liegt also ein echter synergistischer Effekt  
vor. Die Wirkstoffkombinationen stellen somit eine wertvolle  
25 Bereicherung der Pharmazie dar.

Die Gewichtsverhältnisse der Wirkstoffe (1) und (2) können  
in relativ großen Bereichen schwanken, und zwar vom Ver-  
hältnis (1) zu (2) wie 1 zu 10 bis zum Verhältnis (1) zu

- 5 -

(2) wie 10 zu 1. Bevorzugt ist der Bereich (1) zu (2) wie 1 zu 5 bis 5 zu 1, ganz besonders bevorzugt der Bereich 1 zu 3 bis 3 zu 1.

5 Gegenstand der Erfindung sind ferner Arzneimittel mit einem Gehalt an einer Wirkstoffkombination, bestehend aus einem Penicillin oder Cephalosporin der allgemeinen Formel I bzw. einem pharmazeutisch verwendbarem Salz davon und Clavulansäure bzw. ihren pharmazeutisch ver-  
10 wendbaren Salzen oder Estern. Bevorzugt sind die Natrium-  
salze. Bei den Estern der Clavulansäure sind die Methyl- und Äthylester bevorzugt.

Die vorliegende Erfindung umfaßt solche Arzneimittelformulierungen, die parenteral, lokal oder oral angewendet werden können. Bevorzugt sind parenterale und orale, ganz be-  
15 sonders parenterale Anwendungsformen. Demgemäß umfassen die Anwendungsformen bevorzugt sterile, zu Injektions- oder Infusionszwecken geeignete Formulierungen.

In einer formulierten Einzeldosis pro Mensch können Mischungen von Clavulansäure oder ihren Salzen oder Estern mit  
20 den genannten Penicillinen oder Cephalosporinen, beispielsweise D- $\alpha$ -(3-Methylsulfonyl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-carbonylamino-7-benzylpenicillin-Natrium, mit einer Gesamtmenge von 0,5 bis 10 g vorliegen. An einem Behandlungstag pro Mensch können etwa 0,5 g bis 30 g des Wirkstoffgemisches verabreicht werden. Dieses sind jedoch keine  
25 beschränkenden Angaben; denn die Einzeldosis und die Dosierungsintervalle variieren sehr mit der Schwere der Infektion.

In den erfindungsgemäßen Arzneimitteln können neben der  
30 Clavulansäure bzw. ihren Estern oder Salzen, z. B. ihrem Natriumsalz, auch mehrere der genannten Penicilline bzw. Cephalosporine, z. B. D- $\alpha$ -(3-Methylsulfonyl-2-oxo-imidazoli-

din-1-yl)-carbonylamino-7-benzylpenicillin-Natrium und  
D-(-)-[Imidazolidin-2-oxo-1-yl)-carbonylamino-7-benzylpeni-  
cillin. Bevorzugt sind jedoch solche Arzneimittel, die  
neben Clavulansäure bzw. ihren Estern oder Salzen nur ein  
5 Penicillin enthalten.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel weisen bei guter  
Verträglichkeit eine starke antimikrobielle Wirksam-  
keit auf.

Die erfindungsgemäßen Arzneimittel sind gegen ein sehr  
10 breites Spektrum von Mikroorganismen wirksam. Mit ihrer  
Hilfe können z.B. gramnegative und grampositive Bakterien  
und bakterienähnliche Mikroorganismen bekämpft sowie  
die durch diese Erreger hervorgerufenen Erkrankungen ver-  
hindert, gebessert und/oder geheilt werden.

15 Besonders wirksam sind die erfindungsgemäßen Wirkstoff-  
gemische gegen Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganis-  
men. Sie sind daher besonders gut zur Prophylaxe und Chemo-  
therapie von lokalen und systemischen Infektionen in der  
Human- und Tiermedizin geeignet, die durch diese Erreger  
20 hervorgerufen werden.

Beispielsweise können lokale und/oder systemische Er-  
krankungen behandelt und/oder verhindert werden, die durch  
die folgenden Erreger oder durch Mischungen der folgenden  
Erreger verursacht werden:

25 Micrococcaceae, wie Staphylokokken, z.B. Staphylococcus  
aureus, Staph. epidermidis (Staph. = Staphylococcus);

Lactobacteriaceae, wie Streptokokken, z.B. Streptococcus  
pyogenes,  $\alpha$ - bzw.  $\beta$ -hämolysierende Streptokokken, nicht  
( $\gamma$ )-hämolysierende Streptokokken, Str. viridans,  
30 Str. faecalis (Enterokokken) und Diplococcus pneumoniae  
(Pneumokokken) (Str. = Streptococcus);

Neisseriaceae, wie Neisserien, z.B. N.meningitidis (Meningo-  
kokken), N.catarrhalis (N. = Neisseria);

Corynebacteriaceae, wie Corynebakterien, z.B. *Corynebacterium diphtheriae*, *C. pyogenes*, *C. aenes* (*C.* = *Corynebacterium*);

Enterobacteriaceae, wie Escherichiae-Bakterien der Coli-Gruppe, *Escherichia*-Bakterien, z.B. *Escherichia coli*,

5. *Enterobacter*-Bakterien, z.B. *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *Klebsiella*-Bakterien, z.B. *K. pneumoniae*, *Serratia*, z.B. *Serratia marcescens* (*E.* = *Enterobacter*) (*K.* = *Klebsiella*), *Proteae*-Bakterien der *Proteus*-Gruppe, *Proteus*, z.B. *Proteus vulgaris*, *Pr. morganii*, *Pr. rettgeri*, *Pr. mirabilis* (*Pr.* = *Proteus*), *Providencia* z.B. *Providencia* sp., *Salmonelleae*, *Salmonella*-Bakterien, z.B. *Salmonella paratyphi* A und B, *S. typhi*, *S. enteritidis*, *S. cholerae* suis, *S. Typhimurium* (*S.* = *Salmonella*), *Shigella*-Bakterien, z.B. *Shigella dysenteriae*, *Sh. sonnei* (*Sh.* = *Shigella*);
- 10

- 15 *Pseudomonadaceae*, wie *Pseudomonas*-Bakterien, z.B. *Pseudomonas aeruginosa*, *Aeromonas*-Bakterien, z.B. *Aeromonas liquefaciens*, *A. Hydrophila* (*A.* = *Aeromonas*);

- Parvobacteriaceae* oder *Brucellaceae*, wie *Pasteurella*-Bakterien, z.B. *Pasteurella multocida*, *Past. pseudotuberculosis* 20 (*Past.* = *Pasteurella*), *Haemophilus*-Bakterien, z.B. *Haemophilus influenzae*.

*Bacteroidaceae*, wie *Bacteroides*-Bakterien, z.B. *Bacteroides fragilis*.

- Bacillaceae*, wie aerobe Sporenbildner, z.B. *Bacillus* 25 *anthracis*, *B. subtilis*, *B. cereus* (*B.* = *Bacillus*), anaerobe Sporenbildner-*Chlostridien*, z.B. *Clostridium perfringens*, *Cl. tetani* (*Cl.* = *Chlostridium*).



Die obige Aufzählung von Erregern ist lediglich beispielhaft und keineswegs beschränkend aufzufassen.

Als Krankheiten, die durch die erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen verhindert, gebessert und/oder geheilt werden können, seien beispielsweise genannt:

Erkrankungen der Atmungswege und des Rachenraumes;  
Otitis; Pharyngitis; Pneumonie; Peritonitis; Pyelonephritis;  
Cystitis; Endocarditis; Systeminfektion; Bronchitis;  
Arthritis.

- 10 Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben nichttoxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen Clavulansäure und ein oder mehrere erfindungsgemäße Penicilline bzw. Cephalosporine sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.
- 15 Zur vorliegenden Erfindung gehören auch pharmazeutische Zubereitungen in Dosierungseinheiten. Dies bedeutet, daß die Zubereitungen in Form einzelner Teile z.B. Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suppositorien und Ampullen vorliegen, deren Wirkstoffgemisch einem Bruchteil oder einem
- 20 Vielfachen einer Einzeldosis entsprechen. Die Dosierungseinheiten können z.B. 1, 2, 3 oder 4 Einzeldosen oder 1/2, 1/3 oder 1/4 einer Einzeldosis enthalten. Eine Einzeldosis erhält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen,
- 25 einer halben oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

Unter nichttoxischen, inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halbfeste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art

30 zu verstehen.

affektive Wirkstoffe

werden

in der

in der

in der

in der

Als bevorzugte pharmazeutische Zubereitungen seien Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Granulate, Suppositorien, Lösungen, Suspensionen und Emulsionen, Pasten, Salben, Gele, Cremes, Lotions, Puder und Sprays genannt.

- 5 Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können den oder die Wirkstoffe neben den üblichen Trägerstoffen enthalten, wie (a) Füll- und Streckmittel, z.B. Stärken, Milchzucker, Rohrzucker, Glukose, Mannit und Kieselsäure, (b) Bindemittel, z.B. Carboxymethylcellulose, Alginate, 10 Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z.B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z.B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumbicarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z.B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger, z.B. quarternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z.B. Cetylalkohol, Glycerin- 15 monostearat, (h) Adsorptionsmittel, z.B. Kaolin und Bentonit und (i) Gleitmittel, z.B. Talkum, Calcium- und Magnesiumstearat und feste Polyäthylenglykole oder Gemische der unter (a) bis (i) aufgeführten Stoffe.

- 20 Die Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen und Granulate können mit den üblichen, gegebenenfalls Opakisierungsmittel enthaltenden Ueberzügen und Hüllen versehen sein und auch so zusammengesetzt sein, daß sie den oder die Wirkstoffe nur oder bevorzugt in einem bestimmten Teil des Intestinaltraktes, gegebenenfalls verzögert, abgeben, wobei als Einbettungsmassen 25 z.B. Polymersubstanzen und Wachse verwendet werden können.

Die erfindungsgemäßen Wirkstoffgemische können gegebenenfalls mit einem oder mehreren der oben angegebenen Trägerstoffe auch in mikroverkapselter Form vorliegen.

- 30 Suppositorien können neben dem Wirkstoffgemisch die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten,

- 10 -

z.B. Polyäthylenglykole, Fette, z.B. Kakao Fett, und höhere Ester (z.B. C<sub>14</sub>-Alkohol mit C<sub>16</sub>-Fettsäure) und Gemische dieser Stoffe.

5 Salben, Pasten, Cremes und Gele können neben dem Wirkstoffgemisch die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. tierische und pflanzliche Fette, Wachse, Paraffine, Stärke, Tragant, Cellulosederivate, Polyäthylenglykole, Silicone, Bentonite, Kieselsäure, Talkum und Zinkoxid oder Gemische dieser Stoffe.

10 Puder und Sprays können neben dem Wirkstoffgemisch die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich  
15 die üblichen Treibmittel z.B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe enthalten.

Lösungen und Emulsionen können neben dem Wirkstoffgemisch die üblichen Trägerstoffe wie Lösungsmittel, Lösungsvermittler und Emulgatoren, z.B. Wasser, Äthylalkohol, Isopropylalkohol, Äthylcarbonat, Äthylacetat, Benzylalkohol, Benzylbenzoat, Propylenglykol, 1,3-Butylenglykol, Dimethylformamid,  
20 Öle, insbesondere Baumwollsaatöl, Erdnußöl, Maiskeimöl, Olivenöl, Ricinusöl und Sesamöl, Glycerin, Glycerinformal, Tetrahydrofurfurylalkohol, Polyäthylenglykole und Fettsäureester des Sorbitans oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

25 Zur parenteralen Applikation können die Lösungen und Emulsionen auch in steriler und blutisotonischer Form vorliegen.

Suspensionen können neben dem Wirkstoffgemisch die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z.B. Wasser, Äthylalkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel, z.B.  
30 Äthoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyäthylensorbit- und

Sorbitanester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummeta-  
hydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische  
oder Stoffe enthalten.

5 Die genannten Formulierungsformen können auch Färbemittel,  
Konservierungsstoffe sowie geruchs- und geschmacksver-  
bessernde Zusätze, z.B. Pfefferminzöl und Eukalyptusöl,  
und Süßmittel z.B. Saccharin enthalten.

10 Die therapeutisch wirksamen Wirkstoffkombinationen sollen  
in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen  
vorzugsweise in einer Konzentration von etwa 0,1 bis 99,5,  
vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gewichtsprozent der Gesamt-  
mischung vorhanden sein.

15 Die oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen können  
außer den erfindungsgemäßen Wirkstoffgemischen auch weitere  
pharmazeutische Wirkstoffe enthalten.

Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zu-  
bereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden,  
z.B. durch Mischen des Wirkstoffgemisches mit pharmazeutisch  
verwendbaren Träger- und Zusatzstoffen.

20 Zur vorliegenden Erfindung gehört auch die Verwendung der  
erfindungsgemäßen Wirkstoffgemische sowie von pharmazeu-  
tischen Zubereitungen, die zwei oder mehrere erfindungsgemäße  
Wirkstoffe enthalten, in der Human- und Veterinärmedizin  
zur Verhütung, Besserung und/oder Heilung der oben ange-  
führten Erkrankungen.

25 Die Wirkstoffgemische oder die pharmazeutischen Zuberei-  
tungen können lokal, oral, parenteral, intraperitoneal  
und/oder rectal, vorzugsweise parenteral, insbesondere  
intravenös und intramuskulös appliziert werden.

Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, das erfindungsgemäße Wirkstoffgemisch in Gesamtmengen von etwa 1,5 bis etwa 60, vorzugsweise 1,5 bis 15 g/Mensch je 24 Stunden, 5 gegebenenfalls in Form mehrerer, z.B. von 3 Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält den oder die erfindungsgemäßen Wirkstoffgemische vorzugsweise in Mengen von etwa 0,1 bis etwa 20 g, insbesondere 0,1 bis 1,5 g/Mensch. Es kann jedoch 10 erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Objekts, der Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, 15 innerhalb welchem die Verabreichung erfolgt. So kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der oben genannten Menge Wirkstoffgemisch auszukommen, während in anderen Fällen die oben angeführte Wirkstoffmenge überschritten werden muß. Die Festlegung der jeweils erforderlichen 20 optimalen Dosierung und Applikationsart des Wirkstoffgemisches kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen.

Im Falle der Anwendung als Futterzusatzmittel können die neuen Wirkstoffgemische in üblicher Weise zusammen mit dem 25 Futter bzw. mit Futterzubereitungen oder mit dem Trinkwasser gegeben werden. Dadurch kann eine Infektion durch gramnegative oder grampositive Bakterien verhindert und ebenso eine bessere Verwertung des Futters erreicht werden.

Die neuen Wirkstoffkombinationen zeichnen sich durch starke 30 antibakterielle Wirkungen, die in vivo und in vitro geprüft wurden, und durch orale Resorbierbarkeit aus.

aid 3,8

,noönsch 22

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

,noöplensniz

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination kann beispielhaft durch den folgenden in vitro-Versuch demonstriert werden:

Beispiel

- 5 Vergleich der MHK der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination aus dem Penicillin D- $\alpha$ [(3-Methylsulfonyl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin-Natrium und dem Natriumsalz der Clavulansäure (Kombination A) mit der MHK der Wirkstoffkombination aus den Natriumsalzen von
- 10 Ampicillin und Clavulansäure (Kombination B) gemäß Offenlegungsschrift Nr. 2 517 316.

Methode: Es wurden die minimalen Hemmkonzentrationen im Rörchenverdünnungstest bestimmt. Ablesung erfolgte nach 24 Stunden. Bei beiden Kombinationen (A und B) wurden je-

15 weils gleiche Gewichtsmengen des Penicillins und der Clavulansäure miteinander kombiniert. Die Zahlen in der folgenden Tabelle geben die niedrigste noch wirksame Menge des jeweiligen Penicillins (in der Kombination A bzw. B) an, und zwar in E/ml, die noch gegen das jeweils angegebene

20 Bakterium wirksam war. In der Spalte F ist angegeben, um wievielfach die erfindungsgemäße Wirkstoffkombination A bei den einzelnen Keimen jeweils besser ist, als die zum Stand der Technik gehörende Kombination B.

T a b e l l e

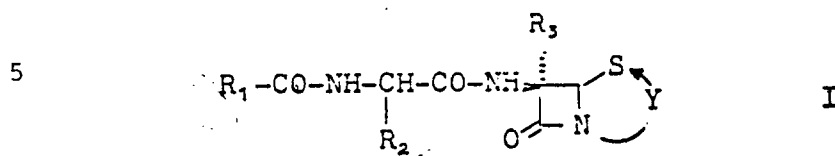
## M H K

Keim	Kombination A	Kombination B	F (ca)
	E/ml: (Penicillin)	E/ml: (Penicillin)	
E.coli T 7	2,1	12,8	6,1
E.coli A 261	1,1	6,4	5,8
E.coli F 14	4,2	12,8	3,0
E.coli Münster	1,1	3,2	2,9
Klebs. 57 USA	1,1	12,8	11,6
Klebs. 1357	4,2	12,8	3,0
Prot.morg. 932	17,0	49,7	2,9
Prot.vulg. 1017	1,1	6,4	5,8
Prot.morg.1102/III	< 0,53	100,3	189

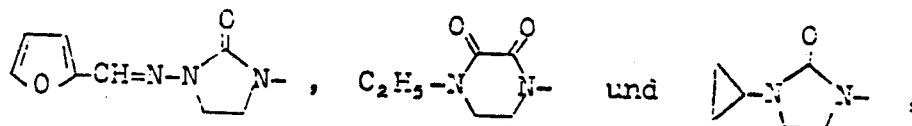
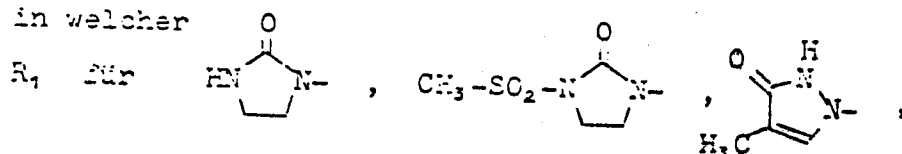
Methode: Bestimmung der minimalen Hemmkonzentration im Röhrenverdünnungstest, Ablesung nach 24 Stunden; es wurden gleiche Gewichtsmengen kombiniert; die MHK-Zahlen in der Tabelle geben die niedrigste wirksame Menge an.

Patentansprüche

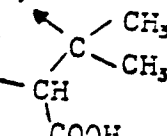
1. Antibiotisches Mittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Wirkstoffkombination bestehend aus (1)  $\beta$ -Lactam-Antibiotika der Formel I:

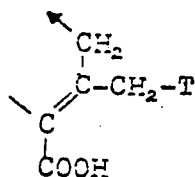


in welcher

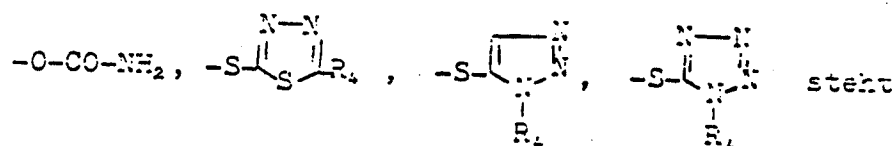


$R_2$  für Phenyl, p-Hydroxyphenyl und Furyl,

10  $R_3$  für H,  $OCH_3$  und  $CC_2H_5$  steht, worin Y  und



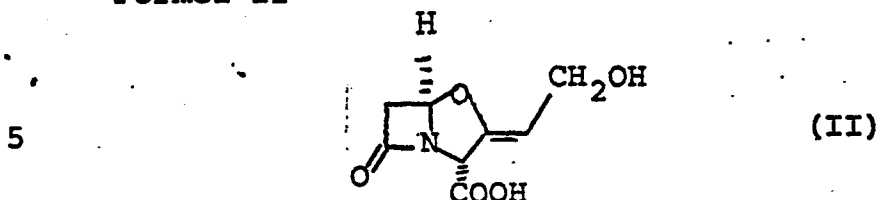
bedeutet, worin T für  $-O-CO-CH_3$ ,



und  $R_4$  H,  $CH_3$ ,  $-CH_2-COOH$ ,  $-CH_2-SO_3H$  oder  $-CH_2-CH_2-N(CH_3)_2$  ist,



oder deren pharmazeutisch verwendbaren Salzen, insbesondere den Natriumsalzen, sowie deren verschiedenen Kristall- und Hydratformen und (2) Clavulansäure der Formel II



oder ihren pharmazeutisch verwendbaren Salzen oder in vivo spaltbaren Estern, insbesondere ihrem Natrium Salz.

2. Antibiotisches Mittel gemäß Anspruch 1, das ein  $\beta$ -Lactam-Antibiotikum aus der Gruppe

- 10 D- $\alpha$ -(Imidazolidin-2-oxo-1-yl)-carbonylamino-benzyl-penicillin, D- $\alpha$ -(3-Methylsulfonyl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-carbonylamino-benzylpenicillin, D- $\alpha$ -(4-Methyl-5-oxo-1,2-diazol-3-in-2-yl)-carbonylamino-benzylpenicillin, D- $\alpha$ -(3-furfurylidenamino-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-carbonyl-amino-
- 15 p-hydroxybenzylpenicillin, D- $\alpha$ -(4-Äthyl-2,3-dioxo-piperazino-1-yl)-carbonylamino-benzylpenicillin und D- $\alpha$ -(4-Äthyl-2,3-dioxo-piperazino-1-yl)-carbonylamino-p-hydroxy-benzyl-penicillin, D-6- $\beta$ -2-(4-Äthyl-2,4-dioxo-piperazino-1-yl)-carbonylamino-phenylacetamido-6- $\alpha$ -methoxypenicillansäure, D-
- 20 6- $\beta$ -2-(3-Furfurylidenamino-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-carbonylamino-p-hydroxyphenylacetamido-6- $\alpha$ -methoxy-penicillansäure, D-7- $\beta$ -2-(3-Furfurylidenamino-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-carbonylamino-fur-2-yl-acetamido-7- $\alpha$ -methoxy-cephalosporansäure, D-6- $\beta$ -2-(4-Äthyl-2,3-dioxo-piperazino-1-
- 25 yl)-carbonylamino-p-hydroxyphenylacetamido-6- $\alpha$ -methoxy-penicillansäure, D-7- $\beta$ -2-(3-Furfurylidenamino-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-carbonylamino-phenylacetamido-7- $\alpha$ -methoxy-cephalosporansäure und/oder D-7- $\beta$ -2-(3-Cyclopropyl-2-oxo-imidazolidin-1-yl)-carbonylamino-phenylacetamido-

7- $\Delta$ -methoxy-cephalosporansäure oder ein pharmazeutisch  
verwendbares Salz, insbesondere das Natriumsalz, der ge-  
nannten Verbindungen enthält.

- 5 3. Antibiotisches Mittels gemäß den Ansprüchen 1 und 2, da-  
durch gekennzeichnet, daß in der Wirkstoffkombination das  
Gewichtsverhältnis von (1) zu (2) zwischen 1:10 und 10:1,  
vorzugsweise zwischen 1:5 und 5:1, liegt.
- 10 4. Verfahren zur Herstellung eines antibiotischen Mittels,  
dadurch gekennzeichnet, daß man die Komponenten (1) und  
(2) gemäß Anspruch 1 und pharmazeutisch geeignete  
Träger und/oder Zusatzstoffe miteinander vermischt.
- 15 5. Verfahren zur Behandlung von durch Bakterien hervorgerufe-  
nen Erkrankungen, dadurch gekennzeichnet, daß man Wirkstoff-  
kombinationen gemäß Anspruch 1 Menschen oder Tieren appli-  
ziert, die an diesen Erkrankungen leiden.
6. Verwendung eines antibiotischen Mittels gemäß Anspruch 1  
bei der Behandlung von durch Bakterien hervorgerufenen  
Erkrankungen.



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0000526

Nummer der Anmeldung

EP 78 10 0407

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. <sup>2</sup> )
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
	<u>DE - A - 2 648 770 (BEECHAM)</u> * Patentansprüche 1, 14-16 * -----	1	A 61 K 31/43 A 61 K 31/54 (A 61 K 31/43 A 61 K 31/42) (A 61 K 31/545 A 61 K 31/42)
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. <sup>2</sup> )
			A 61 K 31/42 A 61 K 31/545 A 61 K 31/43 C 07 D 498/04 C 07 D 499/68 C 07 D 499/70 C 07 D 501/20
			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
			X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: nichtschriftliche Offenbarung P: Zwischenliteratur T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: kollidierende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus andern Gründen angeführtes Dokument &: Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument
<input checked="" type="checkbox"/> Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
Den Haag	19-10-1978	CHOULY	