

⑫

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

⑰ Anmeldenummer: **78100603.6**

⑤① Int. Cl. 2: **A 61 K 31/43**

⑳ Anmeldetag: **07.08.78**

③① Priorität: **20.08.77 DE 2737673**

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

④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung: **07.03.79**
Patentblatt 79/5

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

⑧④ Benannte Vertragsstaaten: **CH DE FR GB**

⑤④ **Synergistische Kombinationen von Penicillinen, und Verfahren zu Ihrer Herstellung.**

⑤⑦ Wirkstoffkombinationen aus bekannten Penicillinen, enthaltend wenigstens einen Wirkstoff aus der Gruppe D- α -[(Imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin und D- α -[(3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin und wenigstens einen Wirkstoff aus der Gruppe 3-(2,6-Dichlorphenyl)-5-methyl-4-isoxazolympenicillin, 3-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-5-methyl-4-isoxazolympenicillin, 3-(2-Chlorphenyl)-5-methyl-4-isoxazolympenicillin, 3-Phenyl-5-methyl-4-isoxazolympenicillin und 2,6-Dimethoxyphenylpenicillin weisen synergistische Effekte auf, da sie gegen Bakterien der Gattung der β -Lactamase bildenden Klebsiellen wirksam sind.

EP 0 000 891 A1

BEZEICHNUNG GEÄNDERT
siehe Titelseite

BAYER AKTIENGESELLSCHAFT
Zentralbereich
Patente, Marken und Lizenzen

5090 Leverkusen, Bayerwerk
PG/Tr

Synergistische Kombinationen von Penicillinen

- Die Erfindung betrifft neue antibiotische synergistische Wirkstoffkombinationen aus bekannten Penicillinen. Die Wirkstoffkombinationen bestehen aus zwei Wirkstoffgruppen. Die Wirkstoffe der ersten Gruppe (Gruppe A) sind die bekannten
- 5 Penicilline D- α -[Imidazolidin-2-on-1-yl]-carbonylamino]-benzylpenicillin (US Patent 3 933 795) und D- α -[3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl]-carbonylamino]-benzylpenicillin (Deutsche Offenlegungsschrift 2 152 967).
- Die Wirkstoffe der zweiten Gruppe (Gruppe B) sind die be-
- 10 kannten Penicilline 3-(2,6-Dichlorphenyl)-5-methyl-4-isoxazolympenicillin, 3-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-5-methyl-4-isoxazolympenicillin, 3-(2-Chlorphenyl)-5-methyl-4-isoxazolympenicillin, 3-Phenyl-5-methyl-4-isoxazolympenicillin und 2,6-Dimethoxyphenylpenicillin.
- 15 Die erfindungsgemäßen synergistischen Wirkstoffkombinationen sind dadurch gekennzeichnet, daß sie mindestens ein Penicillin der Wirkstoffgruppe A und mindesten ein Penicillin der Wirkstoffgruppe B enthalten.

- Es ist bekannt, daß Breitspektrumpenicilline wie α -Carboxy-,
 α -Amino-benzylpenicillin oder α -Carboxy-3-thienylmethyl-
penicillin gegenüber bestimmten Bakterienarten unwirksam oder
wenig wirksam sind, weil diese Bakterien den β -Lactamring
5 spaltende Enzyme entwickeln. Es ist ferner bekannt, daß die Zu-
gabe von Penicillinen der Wirkstoffgruppe B, die gegenüber der
Einwirkung von β -Lactamasen stabil sind, zu einem Synergismus
führen kann. Dieser gibt sich dadurch zu erkennen, daß
die Resistenz der β -Lactamase bildenden Bakterien gegenüber
10 beispielsweise α -Carboxy- oder α -Aminobenzylpenicillin durch
die Zugabe von Penicillinen der Wirkgruppe B aufgehoben oder
stark vermindert wird (siehe beispielsweise Deutsche Offen-
legungsschrift 2 062 938). Solche synergistischen Effekte
wurden bisher jedoch beispielsweise nicht bei Bakterien der
15 Gattung der β -Lactamase-bildenden Klebsiellen beobachtet,
weil Ampicillin als gegenüber Klebsiellen nicht oder sehr
wenig wirksam gilt.
Ueberraschenderweise wurde nun erstmals gefunden, daß die er-
findungsgemäßen neuen Wirkstoffkombinationen gegen diese
20 Bakteriengattungen einen starken synergistischen Effekt auf-
zuweisen haben. Dieses ist umsomehr überraschend, als die
Penicilline der erfindungsgemäßen Wirkstoffgruppe A auf
Bakterien sehr viel weniger lysierend wirken als beispiels-
weise α -Aminobenzylpenicillin.
- 25 In der erfindungsgemäßen Kombination der Wirkstoffe der
Gruppe A mit denen der Gruppe B können die Wirkstoffe in der
Säure- oder Salzform sowie in den möglichen Kristall- und
Hydratformen vorliegen.

Das molare Verhältnis der Wirkstoffe der Gruppe A zu denen der Gruppe B kann im Bereich von 9 : 1 bis 1 : 9 liegen. Es ist vorzugsweise im Bereich von 3 : 1 bis 1 : 3 und ganz besonders bevorzugt 1 : 1.

- 5 Von den Wirkstoffen der Gruppe A ist das Penicillin D- α -[(3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin bevorzugt. Von den Wirkstoffen der Gruppe B ist das Penicillin 3-Phenyl-5-methyl-4-isoxazolympenicillin bevorzugt.
- 10 Sofern Wirkstoffe der Gruppe A oder B als Salze vorliegen, sind dieses pharmazeutisch verwendbare Salze der sauren Carboxylgruppe dieser Wirkstoffe mit anorganischen oder organischen Basen.

Als Basen können hierzu alle in der pharmazeutischen Chemie, insbesondere in der Chemie der Antibiotika, üblicherweise verwendeten Basen eingesetzt werden. Als anorganische Basen seien beispielhaft genannt : Alkali- und Erdalkalihydroxide, Alkali- und Erdalkalicarbonate und Alkalihydrogencarbonate, wie Natrium- und Kaliumhydroxid, Calcium- und Magnesiumhydroxid, Natrium- und Kaliumcarbonat, Calciumcarbonat, Natrium- und Kaliumhydrogencarbonat; Aluminiumhydroxid und Ammoniumhydroxid. Als organische Amine können primäre, sekundäre und tertiäre aliphatische Amine sowie heterocyclische Amine eingesetzt werden. Beispielhaft seien genannt : Di- und Triniedrigalkylamine, z.B. Diäthylamin, Triäthylamin, Tri- β -hydroxyäthylamin, Procain, Dibenzylamin, N,N'-Dibenzyläthylendiamin, N-Benzyl- β -phenyl-äthylamin, N-Methyl- und N-Aethylmorpholin, 1-Ephenamin, Dehydroabietylamin, N,N'-Bis-dehydroabietyläthylendiamin, N-Niedrigalkylpiperidin.
- 15
- 20
- 25

Le A 18 363

Auch sogenannte basische Aminosäuren wie Lysin oder Arginin können vorteilhaft als Basen Verwendung finden. Besonders bevorzugte Salze sind die Natriumsalze.

Die erfindungsgemäßen synergistischen Wirkstoffgemische
5 weisen bei geringer Toxizität eine starke und breite antimikrobielle Wirksamkeit auf. Diese Eigenschaften ermöglichen ihre Verwendung als chemotherapeutische Wirkstoffe in der Medizin sowie als Stoffe zur Konservierung von anorganischen und organischen Materialien, insbesondere von organischen
10 Materialien aller Art, z.B. Polymeren, Schmiermitteln, Farben, Fasern, Leder, Papier und Holz, von Lebensmitteln und von Wasser.

Die erfindungsgemäßen synergistischen Wirkstoffgemische sind gegen ein sehr breites Spektrum von Mikroorganismen wirksam.
15 Mit ihrer Hilfe können gramnegative und grampositive Bakterien und bakterienähnliche Mikroorganismen erstmals unproblematisch bekämpft sowie die durch diese Erreger hervorgerufenen Erkrankungen verhindert, gebessert und/oder geheilt werden.

Besonders wirksam sind die erfindungsgemäßen synergistischen Wirkstoffgemische gegen Bakterien und bakterienähnliche
20 Mikroorganismen. Sie sind daher besonders gut zur Prophylaxe und Chemotherapie von lokalen und systemischen Infektionen in der Human- und Tiermedizin geeignet, die durch diese Erreger hervorgerufen werden.

Beispielsweise können lokale und/oder systemische Erkrankungen behandelt und/oder verhindert werden, die durch die folgenden Erreger oder durch Mischung der folgenden Erreger verursacht werden :

- 5 Enterobacteriaceae, wie Escherichiae-Bakterien der Coli-Gruppe : Escherichia-Bakterien, z.B. Escherichia coli, Klebsiella-Bakterien, z.B. K.pneumoniae, K.pneumoniae, Proteae-Bakterien der Proteus-Gruppe : Proteus, z.B. Proteus vulgaris, Pr.morganii, Pr.rettgeri.
- 10 Die obige Aufzählung von Erregern ist lediglich beispielhaft und keines wegs beschränkend aufzufassen.

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

- 15 Erkrankungen der Atmungswege und des Rachenraumes;
- Otitis; Pharyngitis; Pneumonie; Peritonitis; Pyelonephritis ; Cystitis; Endocarditis; Systeminfektionen; Bronchitis; Arthritis;lokale Infektionen.

- 20 Zur vorliegenden Erfindung gehören pharmazeutische Zubereitungen, die neben inerten pharmazeutisch geeigneten Träger- und/oder Zusatzstoffen eine erfindungsgemäße Wirkstoffkombination enthalten oder die aus einer erfindungsgemäßen Wirkstoffkombination bestehen sowie Verfahren zur Herstellung dieser Zubereitungen.

- 25 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 vor-

liegen, deren Gesamt-Wirkstoffgehalt einem Bruchteil oder einem 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 enthält vorzugsweise die Menge Wirkstoff, die bei einer Applikation verabreicht wird und die gewöhnlich einer ganzen, einer halben oder einem Drittel oder einem Viertel einer Tagesdosis entspricht.

Unter inerten pharmazeutisch geeigneten Trägerstoffen sind feste, halb feste oder flüssige Verdünnungsmittel, Füllstoffe und Formulierungshilfsmittel jeder Art zu verstehen.

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

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, Gelatine, Polyvinylpyrrolidon, (c) Feuchthaltemittel, z.B. Glycerin, (d) Sprengmittel, z.B. Agar-Agar, Calciumcarbonat und Natriumcarbonat, (e) Lösungsverzögerer, z.B. Paraffin und (f) Resorptionsbeschleuniger, z.B. quarternäre Ammoniumverbindungen, (g) Netzmittel, z.B. Cetylalkohol, Glycerinmonostearat, (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.

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

Die Wirkstoffe können gegebenenfalls mit einem oder mehreren
10 der oben angegebenen Trägerstoffen auch in-mikroverkapselter Form vorliegen.

Suppositorien können neben den Wirkstoffen die üblichen wasserlöslichen oder wasserunlöslichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Polyäthylenglykole, Fette, z.B. Kakaofett
15 und höhere Ester (z.B. C₁₄-Alkohol mit C₁₆-Fettsäure) oder Gemische dieser Stoffe.

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

Puder und Sprays können neben den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe enthalten, z.B. Milchzucker, Talkum, Kieselsäure, Aluminiumhydroxid, Calciumsilikat und Polyamidpulver
25 oder Gemische dieser Stoffe. Sprays können zusätzlich die üblichen Treibmittel z.B. Chlorfluorkohlenwasserstoffe enthalten.

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

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

Suspensionen können neben den Wirkstoffen die üblichen Trägerstoffe wie flüssige Verdünnungsmittel, z.B. Wasser, Äthyl-
15 alkohol, Propylenglykol, Suspendiermittel, z.B. äthoxylierte Isostearylalkohole, Polyoxyäthylensorbit- und Sorbitanester, mikrokristalline Cellulose, Aluminiummetahydroxid, Bentonit, Agar-Agar und Tragant oder Gemische dieser Stoffe enthalten.

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

Die therapeutisch wirksamen synergistischen Wirkstoffgemische sollen in den oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen
25 vorzugsweise in einer Gesamtkonzentration von etwa 0,1 bis 99,5, vorzugsweise von etwa 0,5 bis 95 Gewichtsprozent der Gesamtmischung vorhanden sein.

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

5 Die Herstellung der oben aufgeführten pharmazeutischen Zubereitungen erfolgt in üblicher Weise nach bekannten Methoden, z.B. durch Mischen des oder der Wirkstoffe mit dem oder den Trägerstoffen.

10 Zur vorliegenden Erfindung gehört auch die Verwendung der erfindungsgemäßen synergistischen Wirkstoffgemische sowie von pharmazeutischen Zubereitungen, die zwei oder mehrere erfindungsgemäße Wirkstoffe enthalten, in der Human- und Veterinärmedizin zur Verhütung, Besserung und/oder Heilung der oben angeführten Erkrankungen.

15 Die synergistischen Wirkstoffgemische oder ihre pharmazeutischen Zubereitungen können lokal, oral, parenteral, intraperitoneal und/oder rectal, vorzugsweise oral oder parenteral wie intravenös oder intramuskulär appliziert werden.

20 Im allgemeinen hat es sich sowohl in der Human- als auch in der Veterinärmedizin als vorteilhaft erwiesen, die erfindungsgemäßen Wirkstoffe in Gesamtmengen von etwa 5 bis etwa 1000, vorzugsweise 20 bis 200 mg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung der gewünschten Ergebnisse zu verabreichen. Eine Einzelgabe enthält das erfindungsgemäße Wirkstoff-
25 gemisch, vorzugsweise in Mengen von etwa 1 bis etwa 250, insbesondere 10 bis 100 mg/kg Körpergewicht. Es kann jedoch erforderlich sein, von den genannten Dosierungen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von der Art und dem Körpergewicht des zu behandelnden Objekts, der
30 Art und der Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung

und der Applikation des Arzneimittels sowie dem Zeitraum bzw. Intervall, 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 optimalen Dosierung und Applikationsart der Wirkstoffe kann durch jeden Fachmann aufgrund seines Fachwissens leicht erfolgen. Im Falle der intravenösen Anwendung enthält eine Ampulle beispielsweise 2 g D- α -[3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonyl-amino]-benzylpenicillin und 1 g 3-Phenyl-5-methyl-4-soxazolylnicillin. Im Falle der Anwendung als Futterzusatzmittel können die neuen synergistischen Wirkstoffgemische in den üblichen Konzentrationen und Zubereitungen zusammen mit dem Futter bzw. mit Futterzubereitungen oder mit dem Trinkwasser gegeben werden. Dadurch kann eine Infektion durch gramnegative oder grampositive Bakterien verhindert, verbessert und/oder geheilt werden und ebenso eine Förderung des Wachstums und eine Verbesserung der Verwertung des Futters erreicht werden.

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

Die Wirksamkeit der erfindungsgemäßen Wirkstoffkombinationen sei durch die folgende Tabelle erläutert :

Minimale Hemmkonzentration in mcg/ml :

Keim :	S u b s t a n z e n :									
	1	2	3	4	5	1+3	1+4	2+3	2+4	5+3
Proteus morg. 1102	>512	>512	>512	>512	>256	32+32	32+32	-	-	>256
Proteus mirabilis v468	>512	>512	512	512	>256	256+256	128+128	>256+256	>256+256	>256+256
Proteus rettgeri 985	128	>512	>512	512	>256	64+64	64+64	256+256	256+256	>256+256
E.coli v250	128	256	512	512	>256	32+32	32+32	128+128	128+128	>256+256
E.coli 1465	256	>512	>512	512	>256	128+128	128+128	>256+256	>256+256	>256+256
Proteus morgani v1306	2	32	512	>512	512	-	1+1	16+16	1+1	64+64
Proteus morgani 1272	16	128	>512	>512	>256	16+16	8+8	64+64	0,5+0,5	64+64
Klebsiella v1673	64	256	256	512	512	32+32	32+32	128	256	./.
Substanzen :										
5+4										
Proteus morg. 1102	> 256									
Proteus mirabilis v468	> 256+256									
Proteus rettgeri 985	256+256									
E.coli v250	256+256									
E.coli 1465	> 256+256									
Proteus morgani v1306	32+32									
Proteus morgani 1272	32+32									
Klebsiella v1673	256									
Erläuterung :										
Substanz 1 = D- α -[3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin.										
" 2 = D- α -[Imidazolidin-2-on-1-yl)-carbonylamino]-benzylpenicillin.										
" 3 = 3-Phenyl-5-methyl-4-isoxazolympenicillin.										
" 4 = 3-(2,6-Dichlorphenyl)-5-methyl-4-isoxazolympenicillin.										
" 5 = α -Amino-benzylpenicillin										

0000891

- Die minimalen Hemmwerte (MHK) der Tabelle wurden in Muller-Hinton-Nährbrühe im Reihenverdünnungstest bei einer Einsaat von $2 \cdot 10^5$ Bakterien pro ml nach 24 Stunden Bebrütung bestimmt. Bei der Prüfung der Wirkstoffgemische
- 5 war in jedem Teströhrchen das Gewichtsverhältnis von Substanz 1,2 oder 5 zu den Substanzen 3 oder 4 wie 1 : 1. Rechnet man die Gewichtsmengen in Einheiten (IU) um, dann ergeben sich für z.B. 1 mg Substanz 5 (abgerundet) = 1700 E und für Substanz 1=1100 E/ml.
- 10 Die Differenz zugunsten von Substanz 1 erhöht sich also um den Faktor 1,5 im Vergleich zu Substanz 5.

Patentansprüche

1. Wirkstoffkombination bestehend aus

- 5 (A) mindestens einem Penicillin aus der Gruppe D- α -
/[Imidazolidin-2-on-1-yl]-carbonylamino]-benzyl-
penicillin, D- α -/[3-Methylsulfonyl-imidazolidin-
2-on-1-yl]-carbonylamino]-benzylpenicillin und/oder
deren pharmazeutisch verwendbaren Salzen, und
- 10 (B) mindestens einem Penicillin aus der Gruppe 3-(2,6-
Dichlorphenyl)-5-methyl-4-isoxazoly]-penicillin,
3-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-5-methyl-4-isoxazoly]-
penicillin, 3-(2-Chlorphenyl)-5-methyl-4-isoxazoly]-
penicillin, 3-Phenyl-5-methyl-4-isoxazoly]penicillin,
2,6-Dimethoxyphenylpenicillin und/oder deren pharma-
zeutisch verwendbaren Salzen.
- 15 2. Wirkstoffkombination gemäß Anspruch 1 bestehend aus
D- α -/[3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl]-carbonyl-
amino]-benzylpenicillin und 3-Phenyl-5-methyl-4-isoxazoly]-
penicillin.
- 20 3. Wirkstoffkombination gemäß Anspruch 1 bestehend aus
D- α -/[3-Methylsulfonyl-imidazolidin-2-on-1-yl]-carbonyl-
amino]-benzylpenicillin und 3-(2,6-Dichlorphenyl)-5-methyl-
4-isoxazoly]penicillin.
- 25 4. Wirkstoffkombination gemäß Anspruch 1 bestehend aus
D- α -/[Imidazolidin-2-on-1-yl]-carbonylamino]-benzyl-
penicillin und 3-Phenyl-5-methyl-4-isoxazoly]penicillin.
5. Wirkstoffkombination gemäß Anspruch 1 bestehend aus
D- α -/[Imidazolidin-2-on-1-yl]-carbonylamino]-benzyl-
penicillin und 3-(2,6-Dichlorphenyl)-5-methyl-4-isoxa-
zoly]penicillin.

6. Wirkstoffkombination gemäß den Ansprüchen 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Wirkstoffe in Form der Natriumsalze vorliegen.
- 5 7. Wirkstoffkombination gemäß den Ansprüchen 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß das Gewichtsverhältnis von (A) zu (B) im Bereich von 9 zu 1 bis 1 zu 9, vorzugsweise im Bereich von 3 zu 1 bis 1 zu 3 liegt.
8. Wirkstoffkombination gemäß Anspruch 7, bei dem das Gewichtsverhältnis von (A) zu (B) 1 zu 1 ist.
- 10 9. Antibiotisches Mittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Wirkstoffkombination gemäß Anspruch 1.
10. Verfahren zur Herstellung eines antibiotischen Mittels gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Wirkstoffkombination gemäß Anspruch 1 gegebenenfalls
15 unter Zusatz pharmazeutisch geeigneter Träger- und/oder Hilfsstoffe zubereitet.
11. Verfahren zur Behandlung von durch Bakterien hervorgerufenen Erkrankungen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Wirkstoffkombination gemäß Anspruch 1 Menschen
20 oder Tieren appliziert, die an diesen Erkrankungen leiden.
12. Verwendung einer Wirkstoffkombination gemäß Anspruch 1 bei der Behandlung von durch Bakterien hervorgerufenen Erkrankungen.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT,
der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
Übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

Nummer der Anmeldung

0000891
EP 78 0 603

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int.Cl.)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
	<u>DE - A - 2 540 523</u> (BEECHAM) * Patentansprüche 1,5-8, 15-18 * --	1,9, 10	A 61 K 31/43
	<u>GB - A - 1 175 590</u> (BEECHAM) * Patentansprüche * ----	1,9, 10	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.)
			A 61 K 31/43 C 07 D 499/68 C 07 D 499/44 C 07 D 499/74 C 07 D 499/76
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE
Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen. Vollständig recherchierte Patentansprüche: Unvollständig recherchierte Patentansprüche: 11,12 Verfahren zur chirurgischen oder therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers. (Siehe Art. 52(4) des Europäischen Patentübereinkommens) Grund für die Beschränkung der Recherche:			X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund O: mündliche 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
Recherchenort	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer	
Den Haag	26-10-1978	CHOULY	