

(12)

PATENTSCHRIFT

(21) Anmeldenummer: 75/84

(51) Int.Cl.⁵ : **A61K 31/35**
A23K 1/17

(22) Anmeldetag: 12. 1.1984

(42) Beginn der Patentdauer: 15. 1.1992

(45) Ausgabetag: 27. 7.1992

(30) Priorität:

17. 1.1983 US 458381 zuerkannt.

(56) Entgegenhaltungen:

US-PS 4185091 US-PS 3131126 US-PS 4027034 US-PS 4331658
GB-PS 1560144 US-PS 4041175 GB-PS 2025226
EP-A1-0079707 (25.05.83)

(73) Patentinhaber:

ELI LILLY AND COMPANY
46285 INDIANAPOLIS (US).

(54) VERFAHREN ZUR BEHANDLUNG VON AN PRIMÄR DURCH TREPONEMA HYODYSENTERIAE VERURSACHTER SCHWEINEDYSENTERIE LEIDENDEN SCHWEINEN

(57) Beschrieben wird ein Verfahren zur Behandlung von an primär durch *Treponema hyodysenteriae* verursachter Schweinedysenterie leidenden Schweinen durch Verabreichung von Avilamycin.

AT 394 946 B

Die vorliegende Erfindung betrifft die Behandlung von Schweinedysenterie.

Schweinedysenterie hat die Schweineerzeuger seit vielen Jahren geplagt und verursacht diesen jährlich Kosten von Millionen Dollar. Die Erkrankung ist pathologisch durch eine deutliche Entzündung der Colon- und Cöcalschleimhaut und klinisch durch Entwässerung, Verlust an Körpergewicht und üblicherweise mucohämorrhagischer Diarrhöe gekennzeichnet. Eine der Hauptursachen für Schweinedysenterie scheint *Treponema hyodysenteriae* zu sein.

Viele chemotherapeutische Mittel und Antibiotika sind hinsichtlich ihrer prophylaktischen oder therapeutischen Wirksamkeit gegen Schweinedysenterie ausgewertet worden. Arsenverbindungen, wie Arsanilsäure, waren unter den ersten Verbindungen, die sich in den Vereinigten Staaten als wirksam erwiesen haben. Tiere, die mit wirksamen Mengen von arsenhaltigen Mitteln behandelt worden sind, entwickeln jedoch Anzeichen von Arsenvergiftung. Sulfonamide und Nitrofurane haben begrenzte Wirksamkeit gezeigt. Antibiotika, wie Bacitracin, Penicillin, Streptomycin, Chlortetracyclin, Oxytetracyclin und Tylosin, sind mit einiger Wirkung verwendet worden.

In der US-PS 4,027,034 wird ein Verfahren zur Verhütung von Schweinedysenterie durch orale Verabreichung des Antibiotikums Monensin an für diese Erkrankung anfällige Schweine beschrieben und beansprucht. Von Salinomycin wird in der US-PS 4,291,053 ebenfalls angegeben, daß es bei der Behandlung von Schweinedysenterie wirksam ist. In den US-PS 4,041,175, 4,124,626, 4,261,978 und 4,331,658 werden weitere Antibiotika (Pleuromutilin, AV 290, Carriomycin und A-32887) zur Bekämpfung von Schweinedysenterie angegeben.

Avilamycin ist ein bekanntes Antibiotikum, dessen Herstellung ebenfalls bekannt ist. Beispielsweise ist die Herstellung von Avilamycin in der US-PS 3,131,126 beschrieben. In der US-PS 4,185,091 wird angegeben, daß Avilamycin zur Wachstumsförderung von Haustieren von Nutzen ist, wenn es dem Futter für solche Tiere einverleibt wird. Schweine gehören zu den Tieren, von denen angegeben wird, daß deren Wachstum durch die Verabreichung von Avilamycin verbessert wird.

Diese Erfindung beruht auf der Entdeckung, daß Avilamycin ein wirksames therapeutisches Mittel gegen Schweinedysenterie ist, und zwar ist gefunden worden, daß Schweine, die an Schweinedysenterie leiden, vorteilhafterweise mit Avilamycin bei einer Dosierung von 5 bis 25 mg je kg Körpermasse und Tag behandelt werden können. Avilamycin wird zweckmäßigerweise den Tieren im Futter oder Trinkwasser verabreicht. Falls die Verabreichung im Futter erfolgt, soll Avilamycin dem Futter in einer Konzentration von 100 bis 500 g Avilamycin je 907 kg Futter (110 bis 550 TpM) zugesetzt werden. Falls die Verabreichung im Trinkwasser erfolgt, soll Avilamycin dem Wasser in einer Konzentration von 0,2 bis 1 g je 3,78 l Wasser (0,053 bis 0,26 g/l) zugesetzt werden.

Avilamycin ist zur Behandlung von Schweinedysenterie bzw. zur Verringerung der Schwere der aufgetretenen Infektionen durch *Treponema hyodysenteriae* nützlich.

Die Tatsache, daß andere Antibiotika wirksame Mittel zur Behandlung von Schweinedysenterie darstellen, legt es keinesfalls nahe, daß Avilamycin zur Behandlung von an einer Infektion durch *Treponema hyodysenteriae* leidenden Schweinen wirksam sein würde. In gleicher Weise legt die Tatsache, daß Avilamycin zur Förderung des Wachstums von Schweinen verwendet werden kann, nicht die Verwendung von Avilamycin zur Behandlung von an einer Infektion durch *Treponema hyodysenteriae* leidenden Schweinen nahe.

Die in vitro-Aktivität von Avilamycin gegen *Treponema hyodysenteriae*, die primäre Ursache von Schweinedysenterie, wurde in einem Medium aus 5%igem Schafblutagar bestimmt. Es wurden Konzentrationen von Avilamycin getestet, die im Bereich von 62,5 mg je ml Agar bis herunter zu 0,78 mg je ml Agar lagen. Zu jeder Avilamycin enthaltenden Agarplatte wurde ein 0,1 ml Inokulat einer Kultursuspension von *Treponema hyodysenteriae* zugesetzt und die Platten wurden drei Tage unter anaeroben Bedingungen bebrütet. Es wurde gefunden, daß Avilamycin gegen *T. hyodysenteriae* bei Konzentrationen wirksam ist, die so niedrig wie 7,8 mg je ml sind.

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Verwendung von Avilamycin zur Verhütung von Schweinedysenterie.

Beispiel 1:

Aus einer für kommerzielle Zwecke gezüchteten Herde wurden 48 gesunde, entwöhnte Schweine erhalten. Sie wurden durch ein Ohrband identifiziert und einzeln gewogen. Es wurden 8 Gruppen zu je sechs Schweinen so gebildet, daß jede Gruppe das gleiche mittlere Schweinegewicht hatte. Jede Gruppe wurde in einen Isolierraum gebracht. Zwei der Gruppen wurden mit Futter gefüttert, das Avilamycin in einer Menge von 10 TpM enthielt, zwei Gruppen wurden mit Avilamycin in einer Menge von 20 TpM gefüttert und zwei Gruppen wurden mit Avilamycin in einer Menge von 40 TpM gefüttert. Den restlichen zwei Gruppen wurde Futter gegeben, das nicht mit Heilmittel versetzt war. Fünf Tage nach dem Beginn der Behandlung mit Avilamycin wurde jedes Schwein oral mit 5 ml einer Colongewebekochsalzsuspension infiziert, die aus zwei Schweinen mit Schweinedysenterie hergestellt wurde. Das Impfmateriale wurde bezüglich Salmonellen gezüchtet, um sicher zu gehen, daß die Krankheitssymptome nicht auf eine Salmonelleninfektion sondern tatsächlich auf durch *Treponema hyodysenteriae* verursachte Schweinedysenterie zurückzuführen waren.

Die Schweine wurden täglich beobachtet, ob sie Anzeichen von Diarrhöe zeigen. Etwaige verendete Schweine

wurden nekropsiert und die Todesursache wurde festgestellt. Die Colonläsionen der nekropsierten Schweine wurden aufgezeichnet. Milz, Lymphknoten und Colongewebe und -inhalte wurden bezüglich Salmonellen gezüchtet. Die Schweine wurden einzeln alle sieben Tage, beginnend mit dem Tag der Infektion gewogen. Alle Schweine wurden wie oben beschrieben am 26. Tag nach der Infektion der Nekropsieprüfung unterworfen.

5 Salmonellen wurden weder in dem Impfmateriale, noch in irgendeinem der Gewebe der Schweine bei der Nekropsie gefunden; die Infektion war somit ausschließlich auf *Treponema hyodysenteriae* zurückzuführen. Avilamycin war in dosisabhängiger Weise bei der Verhütung von Schweinedysenterie wirksam. Avilamycinspiegel von 20 und 40 TpM führten zu einer Verringerung der Anzahl von verendeten Schweinen und zu einer deutlichen Verbesserung der Gewichtszunahme. Die Spiegel zu 40 TpM bewirkten eine Verringerung des Auftretens von Colonläsionen und eine Verzögerung und Verringerung der Schwere der Diarrhöe. Die beim Versuch gesammelten Ergebnisse sind in Tabelle I zusammengefaßt, wobei die Daten je nachdem entweder als Summe der zwei Gruppen bei jedem Behandlungsspiegel oder als Mittelwert für die zwei Gruppen angegeben sind.

15

Tabelle I

20

Dosierungs- menge	Anzahl der Todes- fälle/Anzahl der Tiere in der Gruppe	Durchschnittl. Massenzunahme in kg (lb) ¹	Anzahl der Tiere mit Läsionen/Anzahl der geprüften Tiere	Tage mit Diarrhöe
0	5/12	1,49 (3,3)	9/12	20,0
10 TpM	4/12	4,35 (9,6)	10/12	17,5
20 TpM	2/11 ²	7,07 (15,6)	9/11	10,0
40 TpM	0/12	9,89 (21,8)	2/12	15,5

25

30

¹ Durchschnittliche Massenzunahme je Schwein vom Tag der Infektion bis zur Beendigung des Versuches - 26 Tage.

35

² Aus dieser Gruppe wurde ein Schwein frühzeitig aus dem Versuch wegen eines schweren Beinproblems, das mit der Behandlung nicht im Zusammenhang steht, herausgenommen.

Beispiel 2:

40

Die in diesem Beispiel angewendete Verfahrensweise war die gleiche wie jene, die in Beispiel 1 angewendet wurde, ausgenommen die Avilamycinmengen im Futter der Tiere und die Größe des Infektionsinokulats. Avilamycin wurde in Mengen von 50, 75 und 100 TpM gefüttert, während die Infektion mit 10 ml eines Colongewebeinokulats erfolgte. Alle bei diesem Versuch überlebenden Schweine wurden am 27. Tag nach der Infektion nekropsiert.

45

50

Wie in Beispiel 1, wurden im Inokulat oder bei irgendeinem Schwein bei der Nekropsie Salmonellen nicht gefunden. Avilamycin schien bei der Konzentration von 50 TpM hinsichtlich der Bekämpfung von Schweinedysenterie bei diesem Versuch nicht wirksam zu sein. Sowohl bei der 75- als auch bei der 100 TpM-Menge war Avilamycin bei der Bekämpfung von Schweinedysenterie im wesentlichen gleich wirksam. Die Bekämpfung war jedoch insofern nicht vollständig, als eines der mit Avilamycin in einer Menge von 100 TpM behandelten Schweine verendete, wobei festgestellt wurde, daß es im Colon Schleim und Blutung aufwies. Die Massenzunahme war bei jeder dieser behandelten Gruppe fast dreimal größer als bei den nicht mit Arzneimittel behandelten infizierten Kontrollen. Die Colons von 21 der 24 mit entweder 75 oder 100 TpM Avilamycin behandelten Schweine waren normal. Außerdem war bei diesen zwei Avilamycinspiegeln die Anzahl der Tage, an welchen Schleim oder Blut in den Fäzes beobachtet wurde, verglichen mit den nicht mit Heilmittel behandelten infizierten Kontrollen, deutlich verringert. Die Daten aus diesem Versuch sind in Tabelle II zusammengefaßt.

55

60

Tabelle II

5	Dosierungs- menge	Anzahl der Todes- fälle/Anzahl der Tiere in der Gruppe	Durchschnittl. Massenzunahme in kg (lb) ¹	Anzahl der Tiere mit Läsionen/Anzahl der geprüften Tiere	Tage mit Diarrhöe
10	0	3/12	4,88 (10,75)	10/12	18,5
	50 TpM	4/12	7,64 (16,85)	10/12	15,5
	75 TpM	0/12	9,43 (20,8)	1/12	0,5
	100 TpM	1/12	9,82 (21,65)	2/12	5

15

PATENTANSPRÜCHE

20

25 1. Verfahren zur Behandlung von an primär durch *Treponema hyodysenteriae* verursachter Schweinedysenterie leidenden Schweinen, dadurch gekennzeichnet, daß einem Schwein eine wirksame Menge Avilamycin verabfolgt wird.

30 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Avilamycin in dem Futter des Schweines verabreicht wird, wobei das Futter 22 bis 550 TpM Avilamycin enthält.

35 3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Avilamycin im Trinkwasser des Schweines verabreicht wird, wobei das Wasser 0,011 bis 0,26 g Avilamycin je Liter Wasser enthält.