

194870

P - 8.460.-

Nº - 56.408 U.S.
120.811.



50

- 7 OCT. 1950

**MALA REPRODUCCION
POR DEFECTO DEL ORIGINAL**

194870

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de CHAS. PFIZER & CO., INC, entidad norteamericana, establecida en 11 Bartlett Street, Brooklyn, Nueva York, Estados Unidos de América, por:

"UN METODO DE HACER UNA COMPOSICION
ANTIBACTERIANA".-

5 El presente invento se refiere a una composición antibacteriana y, más especialmente, a una composición que es particularmente adecuada para el tratamiento pre-operatorio y post-operativo de pacientes antes y después de una operación quirúrgica abdominal, ya que reduce de modo marcado el



194870

número de bacterias en el conducto intestinal. A causa de su actividad bactericida y bacteriostática, esta composición farmacéutica es también adecuada para el tratamiento de una gran variedad de infecciones de la vía intestinal.-

5 En la cirugía abdominal y para el tratamiento de infecciones de la vía intestinal se han empleado diversos preparados antibacterianos. Se ha usado la estreptomycin, pero la misma es ineficaz contra los organismos anaerobios y muchos organismos Gram-negativos desarrollan resistencia

10 a esta droga rápidamente y, aunque inicialmente se reduce el contenido bacteriano del intestino, al cabo de dos o tres días la flora bacteriana ha sido reemplazada por organismos resistentes a la droga. Esto es especialmente cierto respecto al tipo coliforme de las bacterias. (véase, R.A. Herfort y Samuel Standard: Annals of Surgery, 2854 : 128 : 1948).

15

Se ha usado la penicilina intentando destruir bacterias del conducto intestinal, pero la misma es eficaz solamente contra los organismos Gram-positivos y, de hecho, queda inactivada por enzimas producidos por los organismos Gram-

20 negativos. Por tanto, no se ha comprobado que sea muy útil para reducir la flora bacteriana intestinal.-

La polimixina se ha usado con algún éxito para suprimir las bacterias intestinales, pero su espectro bacteriano no es suficientemente amplio para determinar una marcada

25 reducción en la flora bacteriana total.-

La aureomicina no ha resultado satisfactoria como antiséptico intestinal, ya que parece ser menos que la es-



1950

194870

treptomocina o las sulfamidas. (Véase Edwin J. Pulaski, Bulletin of U.S. Army Medicine, 9:49). Estas últimas drogas se han usado extensamente como agentes antibacterianos intestinales, asimismo, pero su acción es muy selectiva (Véase, I. S. Ravdin, H. A. Zintel y D. H. Bender, Annals of Surgery, 126 : 1947).-

La combinación de la estreptomocina y la glucuronolactona se ha usado para "esterilizar" el conducto intestinal con éxito considerablemente mayor que la estreptomocina sola, pero esta combinación no suprime los clostridium o bacteroides y, además, después del tratamiento pueden demostrarse en las muestras fecales cepas resistentes de organismos coliformes. (Ref. E. J. Pulaski: Bulletin of U.S. Army Medicine, 9 : 49).-

De acuerdo con el invento se crea una composición antibacteriana mezclando estreptomocina, polimixina y bacitracina. La composición antibacteriana del invento, según ensayos clínicos y bacteriológicos, se aproxima al compuesto ideal para reducir la flora bacteriana del conducto intestinal. Esta composición tiene una importante ventaja sobre otras propuestas en el sentido de que sólo proporciona una rápida reducción en las bacterias intestinales, sino que es satisfactoria para mantener un recuento bacteriano marcadamente reducido en el conducto intestinal durante largos períodos de tiempo.-

La composición puede hacerse en forma líquida o seca. Además de los ingredientes activos de la composición, se pue-



194870

den usar diversos sólidos inertes, particularmente cuando la composición se hace en la forma seca.-

La composición puede usarse convenientemente en forma de tabletas o cápsulas, o puede ponerse en suspensión en forma líquida en un vehículo de gelatina aromatizada. Las tabletas pueden prepararse mezclando los ingredientes activos (estreptomicina, polimixina, y bacitracina) con excipientes tales como lactosa, talco, almidón de maíz, aglutinantes, lubricantes (estearato de calcio) y, si es necesario, aceites aromáticos tales como salicilato de metilo.-

La tableta puede prepararse por procedimientos bien conocidos en la industria farmacéutica, tal como por compresión de cargas o por un proceso de granulación en húmedo. La tableta hecha por el procedimiento de granulación en seco tiene la composición siguiente:

	<u>Por tableta</u>
Estreptomicina	250 mgrs.
Polimixina	20 "
Bacitracina	5.000 unidades
Materiales inertes, con inclusión de excipientes, aglutinantes y lubricantes	c.s para 0,5 gr.

Las capsulas se preparan sin excipientes, lubricantes ni aglutinantes, pero usando la anterior fórmula con los ingredientes activos (estreptomicina, polimixina, bacitracina) encerrados en una cápsula de gelatina dura de tamaño adecuado.-



La composición puede prepararse disolviendo en agua 3 gramos de estreptomina, 240 mgrs. de polimixina y 60.000 unidades de bacitracina con una caja de gelatina del comercio, marca Jello sabor cereza. Esta última preparación fué la primera utilizada en estudios clínicos y se eligió a causa de su aptitud para neutralizar el sabor de los antibióticos, dos de los cuales (la bacitracina y la polimixina) son en extremo desagradables.-

Las proporciones de los diversos ingredientes en nuestra composición pueden variarse ampliamente, con tal de que el paciente reciba la dosis apropiada de la cápsula, tableta o mezcla de Jello terminadas. Así, en el caso de las tabletas, se obtienen resultados satisfactorios dando al paciente dos tabletas dos veces al día y, análogamente, en el caso de las capsulas, dos cápsulas dos veces al día. En el caso de la mezcla de Jello, se dan instrucciones al paciente para que divida el Jello preparado a partir de una sola caja en seis porciones iguales y para que tome una porción dos veces al día. La cantidad de antibióticos en las tabletas y capsulas es controlada en primer lugar por el tamaño de la tableta o cápsula.-

Quando en la composición se hace referencia a la estreptomina, se entiende por ello cada una de las diversas sustancias antibióticas producidas por el cultivo de Streptomyces griseus, con inclusión de la dihidroestreptomina. Quando se hace referencia a la polimixina, se entienden cada una de las diversas sustancias antibióticas producidas por el

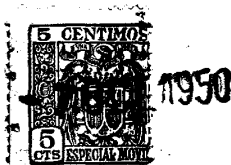


194870

cultivo de Bacillus polymixa. Análogamente, cuando se hace referencia a la bacitracina, se entiende cada una de las diversas sustancias antibióticas producidas por el cultivo de Bacillus subtilis Var. Tracy.

5 El efecto de esta composición de estreptomycin, polimixina y bacitracina sobre la flora bacteriana intestinal del hombre, se determinó usando seis varones adultos normales. Al mismo tiempo se ensayó otro preparado farmacéutico denominado Glucomicina, para comparación sobre el mismo número de
10 sujetos. La glucomicina es una mezcla de estreptomycin y glucuronolactona, y se dice que vence las deficiencias de la estreptomycin porque la porción coliforme de la flora intestinal no vuelve a su número inicial bajo tratamiento, incluso cuando se interrumpe éste y el número de los coliformes vuel-
15 ve al normal y los organismos resultan ser muy resistentes a la estreptomycin. Como control ulterior y para mostrar el efecto aditivo de la composición sobre la polimixina sola, se trató con polimixina otro grupo de seis pacientes. No se ensayaron en este estudio ni la estreptomycin ni la bacitri-
20 na ya que la primera, cuando se usa sola, se ha demostrado que determina el desarrollo de cepas resistentes de bacterias en la vía intestinal y la última (bacitracina) se activa solamente contra el tipo Gram-positivo de organismos.-

25 La dosis de Glucomicina fué de 20 tabletas de medio gramo, haciendo un total de dos grs. de estreptomycin y ocho gramos de glucuronolactona. La dosis diaria de polimixina fué de una tableta de 100 mgrs., mientras que la dosis



194870

diaria de composición de estreptomocina-bacitracina-polimixina fué de cuatro tabletas, un total de un gr. de estreptomocina, veinte mil unidades de bacitracina y ochenta miligramos de polimixina.-

5 El efecto sobre la flora bacteriana intestinal en cada voluntario se determinó obteniendo primero los recuentos bacteriales de control, seguido por la administración del material apropiado durante un período de diez días y estudiando la flora bacteriana en muestras fecales diariamente. El programa de tratamiento se interrumpió entonces durante ocho días para permitir que la flora bacteriana intestinal volviera a la normalidad, luego se inició de nuevo el programa de tratamiento y se continuó durante esis días para determinar si el primer régimen había dado como resultado tipos de bacterias resistentes que dejarían de responder a un segundo curso del mismo agente terapéutico. En numerosas investigaciones de este tipo de que se da cuenta en la blbliografía, se han usado los organismos coliformes como indice del efecto de agentes antibacterianos sobre la flora intestinal del hombre.

10

15

20

25

Estos organismos intervienen usualmente de modo directo en las infecciones que siguen a la cirugía abdominal y están asociados no raramente con la patología gastro-intestinal. (Véase, Bulletin, Johns Hopkins Hospital 71 : 213 : 234 1942). Por consiguiente, se eligieron los organismos coliformes para estudiar la eficacia comparativa de los tres preparados. Los resultados se ilustran en la Tabla I.-



1954

194870

T A B L A I

Recuentos bacterianos que muestran el efecto comparativo de la Glycomicina, Polimixina y la composición de Estreptomicina-polimixina-bacitracina sobre bacterias coliformes en el conducto intestinal de 18 varones voluntarios.-

Número de bacterias coliformes por Gr. de cultivo húmedo.

<u>Fecha</u>	<u>Tratamiento</u>	<u>Glucomicina</u>	<u>Polimixina</u>	<u>Composición de estreptomicina-polimixina-bacitracina.</u>
19/8	(control sin droga)	350.000.000	350.000.000	350.000.000
20/8	droga administrada	36.600.000	2.430.000	2.170.000
21/8	id.	186.000	4.000.000	200 +
22/8	id.	160 +	2.000.000	160 +
23 a 29/8	id.	23 +	567.000	50 +
30/8	sin droga	2 +	3.700.000	0
31/8	id.	0	3.700.000	0
1/9	id	3.600	16.700.000	0
2 a 6/9	id	49.200.000	53.000.000	50.000.000
7/9	droga administrada	24.020.000	37.000.000	840.000
8/9	id	2.000.000	20.000.000	70 +
9/9	id	2.020.000	2.200.000	20 +
10/9	id	0	1.700.000	0
11/9	id	0	1.700.000	0
12/9	id	0	40.000	0
13/ a 15/9	sin droga	5.625	2.150.000	1.750.000



1950

194870

Dosis dadas:

GLUCOMICINA : veinte tabletas de 0,5gr. diariamente
(2 grs. de estreptomycin, 8 grs. de glucuronolactona)

COMPOSICION DE ESTREPTOMICINA-BACITRACINA-POLIMIXINA : cuatro
5 tabletas de 0,5 grs. (1 gr. de estreptomycin, 80 mgrs. de
polimixina, 40.000 u. de bacitracina).

POLIMIXINA : una tableta de 100 mgrs. diariamente.

- cinco de los seis pacientes tratados mostraron ausencia de
bacterias coliformes.-

10

La inspección de la Tabla I muestra que tanto la
glucomicina como la composición de estreptomycin-bacitracina-
polimixina dieron como resultado durante la terapia una re-
ducción de los organismos coliformes a cero. Sin embargo,
15 la composición de estreptomycin-bacitracina-polimixina, dió
como resultado una reducción más rápida del recuento colifor-
me. Debe observarse que el contenido en estreptomycin de
la composición fué sólo de la mitad del que tenía la Gluco-
micina. Así, es evidente el efecto aditivo de la composi-
20 ción de las tres drogas. Esta eficacia incrementada de la
composición es evidente una vez más cuando se inició el se-
gundo programa de dosis (7/9). El recuento con la composi-
ción de estreptomycin-bacitracina-polimixina cayó desde
50.000.000 a menos de un millón en un día, y fué en esencia
25 de cero al segundo día. Con la Glucomicina la caída fué
mucho más lenta, dejando 24.000.000, el recuento del primer
día con 2.000.000 de coliformes presentes en el segundo y



194870

tercer días; la supresión completa de los organismos coliformes ocurrió sólo después del cuarto día de tratamiento.

La administración de polimixina sólo dió como resultado un marcado descenso de las bacterias coliformes en la vía intestinal, pero en ningún momento durante el curso del tratamiento efectuó una eliminación completa de los organismos coliformes. Debe observarse también que el recuento coliforme tiene tendencia a aumentar, incluso durante la administración de polimixina.-

Además del efecto de estos tres preparados sobre las bacterias coliformes, se hicieron estudios con los 18 voluntarios varones acerca de los estreptococos fecales, los organismos resistentes al calor (Cultivos tratados a 80° C., durante 30 minutos) y el recuento total de cada espécimen de cultivo. En general, la reducción en los números de organismos seguía un modelo similar a la obtenida con las bacterias coliformes. Debe observarse que a medida que fué eliminada la flora bacteriana, aparecieron fermentos en los cultivos siguiendo al tratamiento con los tres preparados y, con ello, aumentaron los recuentos totales de micro-organismos.-

Siguiendo a la demostración de que la composición de estreptomycin-polimicina-batricina reduce marcadamente el número de bacterias en el conducto gastro-intestinal, y especialmente de bacterias coliformes Gram-negativas, se usó en el tratamiento de diez casos de mal funcionamiento gastro-intestinal. En nueve de estos diez casos no fué aislado un agente etiológico específico. El décimo caso se diagnosticó



1950

194870

como disentería amoébrica. La disentería amoébrica es una enfermedad en la cual el organismo causativo, Endamoeba histolytica, queda relativamente inafectado por los tres antibióticos de la composición. Sin embargo, las lesiones intestinales causadas inicialmente por el amoeba son agravadas de modo marcado por infecciones secundarias causadas por bacterias normalmente presentes en la vía intestinal. Así, desde este punto de vista, la composición de estreptomycinapolimixina-bacitracina alivia los síntomas de la disentería amoébrica y ayuda a curar la enfermedad. Además, como quiera que el Endamoeba histolytica utiliza ciertas bacterias de la vía intestinal para su alimentación, la reducción en el número total de bacterias reduce la reserva alimenticia necesaria para el crecimiento del amoeba y ayuda a su eliminación. La queja principal en los diez casos fué una diarrea persistente con síntomas secundarios de naturaleza variada, tales como dolor abdominal, anorexia, y pérdida de peso. Se reconoce en general que en la mayoría de los casos que presentan los citados síntomas no se identifica usualmente un agente etiológico específico.- La opinión es que, en tales casos, las bacterias que habitan normalmente en el conducto intestinal causan irritación del intestino, dando como resultado los mencionados síntomas.- Como quiera que el organismo causativo preciso no se conoce en la mayoría de los casos, la composición antibiótica aquí descrita está designada para eliminar o suprimir el mayor número de las especies bacterianas normalmente presentes en el conducto gastro-intestinal.- Sin embargo,



1950

esta composición antibiótica es también activa contra cualesquiera gérmenes patógenos intestinales conocidos, tales como los organismos causativos de la fiebre tifoidea, la fiebre paratífica, y la disentería bacilar.-

5 La dosificación usada fué la misma en todos los casos.- Las drogas se administraron en forma de tableta comprimida, en cápsulas, o los antibióticos separados se incorporaron en una preparación de gelatina aromatizada con sabor cereza. En cualquier caso, la dosis diaria total de
10 la composición antibiótica fué: estreptomocina, 1 gr.; bacitracina, 20.000 unidades; y polimixina, 80 miligramos.-

Esta dosis total fué administrada oralmente en dos o tres subdivisiones diariamente durante varios periodos de tiempo, usualmente una a dos semanas.- Se resumen dos historiales
15 ilustrativos:

Caso nº 1.- Sra. M.K. Edad, 37, había tenido diarrea y dolor abdominal y sensibilidad durante los últimos cinco años.- La medicación anterior consistió en sulfato de codeína, paregórico, y otras varias drogas antibacterianas
20 que aliviaban los síntomas pero que fracasaron en llevar a cabo un alivio completo o la cura.- Se dió a la paciente la composición de streptomocina-polimixina-bacitracina, dos cápsulas después de cada comida por un total de 24 cápsulas.- Cuarenta y ocho horas después de que se dió a la paciente la
25 droga, habían desaparecido el dolor, el mal y la diarrea.- Esta fué la primera vez en cinco años en que la paciente se vió libre de síntomas.- Desde entónces ha quedado bien hasta



OCT. 1950

194870

la fecha.- No se observaron efectos tóxicos de la composición antibiótica.-

5 Caso nº 2.- Sr. E.P. Jr., había tenido diarrea crónica, anemia, dolor abdominal bajo, y pérdida de peso y vigor corporales.- El exámen por rayos X del colon mostró una imagen patológica compatible con un diagnóstico de colitis ulcerativa crónica.- La medicación anterior consistía en streptomina, descanso, hierro y vitaminas.- La iniciación de éste estado fué en octubre de 1.946 mientras servía en la Armada del Pacífico Meridional y finalmente fué dado de baja a causa de su enfermedad.- Este paciente recibió la composición antibiótica durante un mes.- Mientras estuvo bajo tratamiento su estado mejoró y, finalmente, quedó libre de síntomas.- No se observaron efectos tóxicos.-

10

15 La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América con fecha 11 de Octubre de 1.949, bajo el número 120.811, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.-

- N O T A -

20 Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de la presente solicitud de



1950

194870

Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

5 19.- Un método de hacer una composición antibacteriana, que comprende mezclar estreptomicina, polimixina, y bacitracina.-

10 20.- Un método de hacer una composición antibacteriana, que comprende mezclar estreptomicina, polimixina y bacitracina en las proporciones siguientes; 250 miligramos de estreptomicina, 20 miligramos de polimixina y 5.000 unidades de bacitracina.-

15 30.- Un método de hacer una composición antibacteriana, que comprende disolver en agua estreptomicina, polimixina, bacitracina y gelatinas comestible en las proporciones siguientes: 3 gramos de estreptomicina, 240 miligramos de polimixina, 60.000 unidades de bacitracina, una caja de la gelatina comestible vendida en el comercio, bajo la marca "Jello".-

20 40.- Un método de preparar una composición antibacteriana, en esencia como se ha descrito en esta Memoria.-

50.- Un método de hacer una composición antibacteriana.-

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.-

25 La presente memoria consta de catorce hojas escritas a máquina por una sola de sus caras

Madrid, - 2 NOV. 1950

P. A.

Alberto de Elizaburu

Por Poder