



B. 1965

308870

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

por "PROCEDIMIENTO DE OBTENCIÓN DE PREPARADOS ANTIBIOTICOS Y SULFAMIDICOS DE VIA ORAL", a favor de la firma española INSTITUTO DE BIOLOGIA Y SUEROTERAPIA S. A., domiciliada en Madrid, calle de Bravo Murillo nº 53.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento de obtención de preparados antibioticos y sulfamidicos de via oral.

La finalidad de la misma es conseguir preparados antibióticos y sulfamídicos que no originen los trastornos de la flora intestinal normal que tienen lugar, hoy día, con estos preparados. Estos trastornos dan lugar a alteraciones gastrointestinales de tal importancia, en ocasiones, que algunos autores han informado de muertes que han tenido lugar por esta causa, después de una medicación antibiótica.

10. La flora intestinal humana, asi como la de los animales, es-

3 0 8 8 7 0



tá formada por una serie de poblaciones microbianas de distintas especies y variedades. Estas poblaciones microbianas se encuentran en equilibrio entre sí y, al mismo tiempo la flora, en conjunto, se halla en un equilibrio simbiótico con el huésped que la contiene. Los cambios de dieta dan lugar a alteraciones de la flora, sin significación patológica, generalmente. Por el contrario, las alteraciones de la flora debidas a otras causas, especialmente, a los tratamientos con antibióticos y sulfamidas, por vía oral, dan lugar a trastornos patológicos de diversa índole y gravedad. En este sentido hay que añadir, que algunos cuadros patológicos, cuya etiología se desconocía, encuentran su explicación en dicha causa.

Por este motivo, se ha estudiado, según muestra la presente invención, un procedimiento para obtener preparados antibióticos y sulfamídicos que no originen los trastornos patológicos debidos a alteraciones de la flora intestinal.

Nuestros trabajos de laboratorio se encaminaron a estudiar, la composición bacteriológica de la citada flora, las relaciones que existen entre las poblaciones microbianas que la constituyen, las relaciones entre esta flora y el hombre, y las relaciones de esta flora con el medio sobre el cual vive.

De nuestro estudio parece evidente que no todas las especies influyen del mismo modo. Parece ser que existen algunas especies, cuyas poblaciones son muy numerosas, que desempeñan una función primordial para el mantenimiento del equilibrio entre la flora y el hombre. Generalmente, estas especies pertenecen a los tramos más altos de la zona no estéril del intestino, y condicionan, por esta razón, la composición de la flora que reside en los niveles inferiores. A este grupo pertenecen diversas variedades de Lactobacillus acidophilus y de Lactobacillus fermenti y otras varia-

308870



des de los grupos coli, además de Lactobacillus bífidus. Estos gérmenes son afectados sensiblemente por un gran número de antibióticos y sulfamidas.

5. Pensamos que el modo más fisiológico para evitar los trastornos originados por la administración de estos compuestos, sería el asociarlos a una flora compuesta por los gérmenes antes indicados y resistentes al antibiótico o sulfamida con la que se asocia.

10. Sobre esta base se prepararon unas grageas con antibióticos o sulfamidas en cuyo interior contenían un núcleo de una flora intestinal artificial compuesta de Lactobacillus acidophilus resistentes a los correspondientes productos antibacterianos a altas concentraciones, y de los factores de crecimiento y vitaminas necesarios para la vida de estos gérmenes. Este núcleo se recubrió
15. de una película entérica que hace no comience a disolverse hasta llegar al ileum, tramo del intestino donde no peligra la vida de los gérmenes contenidos en dicho núcleo, ni tampoco se pierde el medio nutritivo que contiene, dado que en la parte inferior de este tramo es donde existen normalmente, en gran número, estos gérmenes y por consiguiente, donde debe realizarse la implantación.
20. La película entérica ha sido estudiada en clínica para que se cumpla la condición antes expuesta, mediante unos comprimidos semejantes a los del preparado, pero que, en vez de contener un núcleo con los gérmenes, contiene un núcleo de una sustancia de contraste recubierto con dicha película entérica, para seguir el proceso
25. de un comportamiento "in vivo" con una técnica de rayos X. Rodeando este núcleo va comprimido el antibiótico o sulfamida y todo ello grageado convenientemente. El núcleo contiene de 100 a 900 millones de gérmenes resistentes al producto antibacteriano a dosis
30. de 1000 gammas/c.c. en unión con un medio nutritivo compuesto



por todos aquellos factores esenciales para el crecimiento de estos gérmenes, en especial vitaminas tales como la B1, B2, B6, B12, nicotinamida, pantotenato cálcico, etc. en cantidad suficiente para este propósito.

5. Esta asociación, al sustituir inmediatamente la flora natural expuesta al antibiótico o sulfamida por la flora resistente al mismo contenida en el comprimido, tiene la ventaja de no permitir que los antibióticos o sulfamidas lleguen a producir trastornos irreversibles que después no podrían ser corregidos por un tratamiento con floras de sustitución o con otro tipo de fármacos.

10. Así pues, pueden considerarse como eficaces a los fines de establinvención la asociación de antibióticos y sulfamidas (oxitetra-ciclina, clorotetraciclina, clorhidrato de tetraciclina, eritromicina, bacitracina, cloramfenicol, gramicidina, griseofulvina, neomicina, novóbiocina, nistatina, oleandomicina, penicilina, polimixina B, estreptomina, tirotricina, fumagilina, carbomicina, cefalosporina, ftalilsulfacetamida, ftalilsulfatiazol, succinilsulfatiazol, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfadimetoxina, sulfacetidol, sulfameracina, sulfametacina, sulfametizol, sulfamexipiridazina, sulfisomidina, sulfisoxazol y todos aquellos derivados de estos compuestos de interés terapéutico, tanto si se utilizan solos como si se emplean asociados de ellos), con la flora artificial a base de Lactobacillus acidophilus que utilizamos en nuestras pruebas, así como con aquellas otras más complejas en las que intervienen, como ejemplos, otras especies de lactobacilos, (lactis, helveticus, bifidus, etc.), Streptococcus lactis, especies del grupo coli, bacillus subtilis, etc..

20. Así como también resulta eficaz, a los fines de esta invención el utilizar junto con la flora, tal como hicimos en nuestras pruebas, productos nutritivos, especialmente vitaminas tales como
- 30.

3 0 8 8 7 0



1965

B1, B2, B6, B12, nicotinamida, ácido paraminobenzoico, ácido fólico, inositol, pantotenato cálcico, etc., tanto si se dan como factores de crecimiento para los gérmenes, como si se administran a dosis terapéuticas, para corregir o evitar una avitaminosis que puede sufrir el paciente.

5. Todos los compuestos que acompañan a la flora en este tipo de preparados deben darse a dosis terapéuticas. El número de gérmenes que componen la flora depende de qué tipo de asociación se trate; como ejemplo, en el caso de utilizar una flora sencilla a base de Lactobacillus acidophilus, pueden considerarse como eficaces dosis comprendidas entre 10 y 1000 millones por comprimido.

10. Por último resulta también eficaz el uso de otras formas farmacéuticas para estas asociaciones.

N O T A

15. Hecha la descripción del presente invento se declaran como nuevas y de propia invención las reivindicaciones siguientes:

20. 1.- Procedimiento de obtención de preparados antibióticos y sulfamídicos de via oral, c a r a c t e r i z a d o porque a los precitados compuestos preparados en la forma habitual para su administración en cualquiera de sus formas farmacéuticas, se les asocia un medio protegido por una película entérica capaz de comenzar a disolverse en el ilium, estando constituido dicho medio por una flora intestinal de sustitución, compuesta por los gérmenes más influyentes en el mantenimiento del equilibrio de la flora normal, siendo los referidos gérmenes resistentes al antibiótico o a la sulfamida con el que se asocia, y entrando asimismo en el expresado medio protegido productos nutritivos que contengan, ante todo,

25.



los factores de crecimiento necesarios para la implantación de la referida flora de sustitución y, en ocasiones, suplementado este medio de tal modo que pueda corregir o evitar una avitaminosis que pueda sufrir el paciente.

5. 2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, con arreglo al cual se consideran como eficaces en la preparación de las referidas asociaciones los elementos siguientes; como antibióticos, oxitetraciclina, clorotetraciclina, clorhidrato de tetraciclina, eritromicina, bacitracina, cloramfenicol, gramisidina, griseofulvina, 10. neomicina, novobiocina, nistatina, oleandomicina, penicilinas, polimixina B, estreptomina, tirotricina, fumagilina, carbomicina, cefalosporina y como sulfamidas, ftalilsulfacetamida, ftalilsulfatiazol, succinilsulfatiazol, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfadimetoxina, sulfaetidol, sulfameracina, sulfametacina, sulfametizol, 15. sulfametoxipiridazina, sulfisomidina, sulfisoxazol, y todos aquellos derivados de estos compuestos de interés terapéutico, sean utilizables solos o mutuamente asociados

20. 3.- Procedimiento, según la reivindicación 1, con arreglo al cual, y como elementos constituyentes del referido medio protegido asociado a los precitados antibióticos y sulfamidas, se consideran como gérmenes de especial interés para formar la expresada flora de sustitución, de preferencia, el Lactobacillus acidophilus, bien solo o junto con otros gérmenes tales como, entre otros, ciertas especies de Lactobacilos (lactis, helveticus, bifidus), Streptococcus lactis, 25. gérmenes del grupo Coli, Bacillus subtilis, y otros, y si bien algunos de ellos no existen naturalmente en el intestino, tienen cierta acción en el restablecimiento de la flora intestinal, integrando también el referido medio protegido y como acompañantes de los precitados gérmenes, como factores de crecimiento para estos 30. últimos, y cuando así convenga, vitaminas tales como las B1, B2,

3 0 8 8 7 0



305

B6, B12, nicotinamida, ácido p-amino benzoico, ácido fólico, inositol, pantotenato cálcico y otros, tanto con el expresado carácter de factores de crecimiento como también, a dosis terapéuticas, para corregir o evitar avitaminosis que pueda sufrir el paciente.

5. 4.- Procedimiento, según las reivindicaciones precedentes, con arreglo al cual las proporciones en que entran los componentes que acompañan a la flora de sustitución en estas asociaciones, deben obedecer a las dosis terapéuticas establecidas, y en cuanto a las dosis de gérmenes integrantes de dicha flora de sustitución oscilan entre los 10 y 1000 millones como de eficacia comprobada con el referido germen Lactobacillus acidophilus.

10. 5.- Procedimiento, según las reivindicaciones precedentes, con arreglo al cual los gérmenes que componen la expresada flora de sustitución deben ser resistentes a las dosis de antibiótico o sulfamida que acompañan, en relación con las diluciones que, por término medio, tienen lugar en el intestino.

15. 6.- Procedimiento de obtención de preparados antibióticos y sulfamídicos de vía oral.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de siete hojas foliadas y mecanografiadas por una sola cara.

Madrid, a 2 de Febrero de 1965

INSTITUTO DE BIOLOGIA Y SUEROTERAPIA S.A.

p. a.

JAIMÉ ISERN

p. p.