

417.947



PATENTE DE INVENCION
=====

Ref: P.55.274

AGIK

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos farmacéuticos a base de un ácido o derivado del mismo y un antibiótico.

=====

Solicitante: DOMINIQUE BOCHER, de nacionalidad francesa, residente en 11, rue du Moulin Vert, Paris 14, y CHARLES PILET, de nacionalidad francesa, residente en 8, avenue du Buisson (94), Parc-Saint-Maur, Francia.

=====

El presente invento tiene por objeto un procedimiento para la preparación de nuevas composiciones farmacéuticas a base de ciertos antibióticos y de ácido pirrolidón-carboxílico o de sus derivados.

5



Las composiciones obtenidas tienen la doble ventaja, por una parte, de aumentar la concentración sanguínea y la concentración en los tejidos de los antibióticos que están allí asociados y, por otra parte, prolongar en el tiempo la actividad antimicrobiana de los antibióticos.

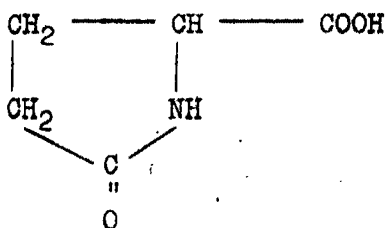
Estas composiciones son constituidas asociando el antibiótico con un compuesto químico ya conocido por otras propiedades fisiológicas, a saber, el ácido pirrolidón-carboxílico y sus diferentes derivados y, especialmente, sus sales y sus ésteres.

Los solicitantes han comprobado, en efecto, que cuando se administraban conjuntamente ciertos antibióticos y ácido pirrolidón-carboxílico o sus derivados, tomados solos o en mezcla, se constataba, en primer lugar, una potenciación notable de la actividad propia del antibiótico, habiéndose mostrado esta actividad en ciertos casos superior a diez veces la del antibiótico administrado solo y, además, una acción prolongada de la actividad del antibiótico en el tiempo.

Estas nuevas composiciones farmacéuticas según el invento aportan, pues, en el plano farmacéutico, un progreso innegable, porque permiten, por una parte, utilizar dosis de antibióticos menores y, por otra parte, disminuir el número de administraciones de antibióticos.

Según la invención los antibióticos son, preferentemente, los conocidos bajo la denominación de: ampicilina, gentamicina, minonociclina y tetraciclina.

En cuanto al ácido pirrolidón-carboxílico de fórmula bruta $C_5H_5O_3N$ y de fórmula desarrollada:



5

Este compuesto es conocido y ha sido ya utilizado como medicamento por su buena acción psiconormalizante, psicotónica euforizante y antitóxica.

10

El efecto de potenciación de la actividad antimicrobiana de las composiciones según el invento es función, naturalmente, de las cantidades de ácido pirrolidón-carboxílico o de sus derivados asociados a los antibióticos.

15

Habida cuenta de la diversidad de los antibióticos que pueden ser utilizados según el invento, se comprende fácilmente que estas cantidades de ácido pirrolidón-carboxílico o de sus derivados podrán variar dentro de proporciones muy amplias.

20

Sin embargo, de una manera general, la proporción de ácido pirrolidón-carboxílico o de sus derivados asociados a los antibióticos está comprendida entre 1/5 y 1/100 y, de preferencia, entre 1/10 y 1/50 en peso.

25

Se ha constatado en todos los casos que, en un cierto umbral, que puede ser, naturalmente, variable, según los diversos tipos de antibióticos, la concentración en ácido pirrolidón-carboxílico o de sus derivados, no tenía ninguna influencia sobre la potenciación y que, en consecuencia, no era necesario utilizar concentraciones superiores a estos umbrales respectivos.

30

Con el fin de mostrar el efecto potenciador de la



actividad antimicrobiana de las composiciones según el invento, se describirán ahora, a título de ejemplo, las pruebas realizadas a partir de antibióticos de estructura diferente.

5 La técnica operatoria para todos los antibióticos probados es la siguiente:

Lotes de diez ratones reciben por vía ósea, en el tiempo 0, una mezcla de 20 mg/kg de antibiótico y 1,5 g/kg de ácido pirrolidón-carboxílico.

10 Lotes testigos de diez ratones no reciben solamente más que el antibiótico a la dosis de 20 mg/kg.

Estos animales son sacrificados a 45 minutos, dos horas, tres horas, cinco horas y siete horas después de la administración de la mezcla o del antibiótico solo.

15 La proporción sanguínea y la proporción hepática del antibiótico es buscada entonces en el curso de estas diferentes tomas por dosificación según el método de GROVE Y RANDALL, Assay Methods of Antibiotic, Ed. Med. Ency, Nueva York 1955.

20 TETRACICLINA BASE

a) Dosificación en el suero

Al cabo de media hora, la cantidad de tetraciclina hallada por dosificación en el suero es diez veces superior en los animales que han recibido la mezcla tetraciclina base + ácido pirrolidón-carboxílico, que la hallada en los animales que han recibido la tetraciclina sola.

25 b) Dosificación en el hígado

Al cabo de cinco horas, los resultados siguientes han sido registrados:

30 1) Animales testigos: proporción de tetraciclina:



nula.

2) Animales que han recibido la mezcla tetraciclina + ácido pirrolidón-carboxílico: 1 μ .

5 Frente a una infección experimental provocada por la administración a ratones de una dosis fija de "Klebsiella pneumoniae" se ha observado:

1.- Que en los testigos que han recibido simultanea-
mente el ácido pirrolidón-carboxílico y la tetraciclina, los
porcentajes de supervivencia han sido de 2 a 8 veces superior a
10 los obtenidos por la tetraciclina sola.

2.- Que la dosis eficaz de tetraciclina había podi-
do ser reducida de 2,5 a 9,9 veces según la dosis de ácido
pirrolidón-carboxílico.

15 Esto confirma plenamente las observaciones relativas a la potencialización de la tetraciclina por el ácido pi-
rrolidón-carboxílico registradas anteriormente.

AMPICILINA

a) Dosificación en el suero

20 Al cabo de siete horas, la proporción de ampici-
lina presente en el suero en los animales que han recibido la
mezcla ampicilina + ácido pirrolidón-carboxílico era ocho ve-
ces superior a la de los animales testigos que han recibido
la ampicilina sola.

b) Dosificación en el hígado

25 Al cabo del mismo tiempo de siete horas, la pro-
porción de ampicilina presente en el hígado de los animales
tratados era diez veces superior a la de los animales testi-
gos.

MINOCICLINA O MINOCINA

30

Dosificación en el suero



Al cabo de cinco horas, la dosificación ha dado los resultados siguientes:

- 1) Animales testigos: Minociclina sola: 0,28 μ ,
- 2) Animales tratados con ayuda de la mezcla Minociclina + ácido pirrolidón-carboxílico: 1 μ .

GENTAMICINA

Dosificación en el suero

Al cabo de dos horas, la dosificación ha dado los resultados siguientes:

- 1) Animales testigos: Gentamicina sola: nula,
- 2) Animales tratados con ayuda de la mezcla gentamicina + ácido pirrolidón-carboxílico: 0,5 μ .

Estos resultados permiten mostrar de manera clara que existe, por una parte, potenciación del efecto antibiótico y, por otra parte, acción prolongada en el tiempo de este efecto.

Las composiciones según el invento permiten, pues, en ciertos casos, reducir considerablemente las dosis mismas de antibióticos, obteniendo, a la vez, los mismos resultados en el plano de la eficacia que si se utilizara el antibiótico solo.

- N O T A -

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una Solicitud de Patente, presentada en Luxemburgo, con fecha 18 de agosto de 1.972, bajo el número 65.921, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conce-



den los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre:
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE NUEVOS COMPUESTOS FARMACEUTICOS A BASE DE UN ACIDO O DERIVADO DEL MISMO Y UN ANTI-BIOTICO; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos farmacéuticos a base de un ácido o derivado del mismo y un antibiótico, caracterizado porque comprende combinar sinérgicamente ácido pirrolidón-carboxílico con un antibiótico elegido del grupo compuesto preferentemente por ampicilina, gentamicina, minociclina o tetraciclina, en un vehículo de administración apropiado, en una proporción de ácido pirrolidón-carboxílico al antibiótico comprendida entre 1:10 y 1:50.

2ª.- Procedimiento para la obtención de nuevos compuestos farmacéuticos a base de un ácido o derivado del mismo y un antibiótico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 7 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid 17 NOV. 1975

DOMINIQUE BOCHER y CHARLES PILET.

L. GÓMEZ AGUDO Y MUÑOZ
p.p. Firmador L. Gasia Fernández