

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

ES

11	NUMERO
21	472.729
22	FECHA DE PRESENTACION
	21.8.78

3 A1

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	A 61K	
64 TITULO DE LA INVENCION		
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNIDADES DE DOSIFICACION CONFIGURADAS DE UNA COMPOSICION ANTIBACTERIANA.		
71 SOLICITANTE (S)		
BRYSTOL-MYERS COMPANY		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
345 Park Avenue - New York, N.Y. 10022 - ESTADOS UNIDOS -		
72 INVENTOR (ES)		
George Redl.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. BERNARDO UNGRIA GOIBURU		

1 Esta invención se refiere a composiciones que compren-
den mezclas de ácido fosfanílico y trimetoprima que son agentes
antibacterianos oralmente eficaces que presentan actividad si-
nérgica contra varios microorganismos, incluyendo la Pseudomonas
5 aeruginosa.

Se ha indicado en la literatura que el ácido fosfaní-
lico [ácido p-aminofenilfosfónico] tiene actividad antibacteria-
na contra varios microorganismos. Se ha descubierto ahora que
mezclas de ácido fosfanílico y trimetoprima [2,4-diamino-5-
10 (3',4',5'-trimetoxibenzil)pirimidina] en relaciones de desde
aproximadamente 0,25:1 a aproximadamente 20:1 presentan acti-
vidad sinérgica sorprendentemente elevada contra muchas cepas
de bacterias.

La trimetoprima es un compuesto conocido, que se ha
15 descrito y reivindicado per se en la Patente Estadounidense
2.909.522. Se afirma en ésta que la trimetoprima y los compues-
tos relaciones son útiles en el tratamiento de enfermedades bac-
terianas y protozoarias.

Descripción de los dibujos

20 La figura 1 contiene cuatro isobogramas que demues-
tran la actividad antibacteriana sinérgica (tanto inhibidora
como bactericida) de mezclas de ácido fosfanílico y trimeto-
prima contra dos cepas de Pr. mirabilis.

La figura 2 contiene cuatro isobogramas que demues-
25 tran la actividad antibacteriana sinérgica (tanto inhibidora
como bactericida) de mezclas de ácido fosfanílico y trimeto-
prima contra dos cepas de Pr. vulgaris.

La figura 3 contiene cuatro isobogramas que demues-
tran la actividad antibacteriana sinérgica (tanto inhibidora
30 como bactericida) de mezclas de ácido fosfanílico y trimeto-

1 prima contra dos cepas de Ps. aeruginosa.

La figura 4 contiene cuatro isobogramas que presentan la actividad antibacteriana sinérgica (tanto inhibidora como bactericida) de mezclas de ácido fosfanílico y trimetoprima contra dos cepas adicionales de Ps. aeruginosa.

En su realización más general la presente invención se refiere a una composición antibacteriana oralmente activa que comprende desde aproximadamente 0,25 a aproximadamente 20 partes de ácido fosfanílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una parte de trimetoprima o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferiblemente en combinación con un soporte farmacéuticamente aceptable.

En una realización preferida, la composición comprende desde aproximadamente 2 a aproximadamente 7 partes (y muy preferiblemente aproximadamente 5 partes) de ácido fosfanílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una parte de trimetoprima o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En otro aspecto, esta invención se refiere a una composición antibacteriana para administración oral en forma de unidades de dosificación configuradas que comprende desde aproximadamente 100 a aproximadamente 1.600 miligramos de ácido fosfanílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y desde aproximadamente 20 a aproximadamente 320 miligramos de trimetoprima o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En una realización preferida la forma de las unidades de dosificación configuradas comprende desde aproximadamente 400 a aproximadamente 800 miligramos de ácido fosfanílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y desde apro-

1 ximadamente 80 a aproximadamente 160 miligramos de trimetoprima
o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

5 Esta invención también se refiere al proceso para pre-
parar una composición antibacteriana oralmente activa que com-
prende mezclar desde aproximadamente 0,25 a aproximadamente 20
partes de ácido fosfanílico o una sal farmacéuticamente acepta-
ble del mismo y una parte de trimetoprima o una sal farmacéuti-
camente aceptable de la misma.

10 En una realización preferida del proceso de la inven-
ción se incluye un soporte farmacéuticamente aceptable cuando
se mezclan el ácido fosfanílico o la sal del mismo y la trimeto-
prima o la sal de la misma.

15 En otro proceso preferido desde aproximadamente 2 a
aproximadamente 7 partes de ácido fosfanílico o una sal farma-
céuticamente aceptable del mismo se mezclan con una parte de
trimetoprima o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

20 En otro aspecto esta invención preve la producción
de una composición antibacteriana para administración oral en
forma de unidades de dosificación configuradas que comprende
mezclar ácido fosfanílico o una sal farmacéuticamente acepta-
ble del mismo y trimetoprima o una sal farmacéuticamente acep-
table de la misma y formar dicha mezcla en forma de unidades
de dosificación configuradas que comprende desde aproximada-
mente 100 a 1.600 miligramos del componente de ácido fosfaní-
lico y desde aproximadamente 20 a aproximadamente 320 miligra-
mos del componente de trimetoprima.

30 En otra realización del proceso anterior se forman
las unidades de dosificación configuradas que comprenden desde
aproximadamente 400 a aproximadamente 800 miligramos del compo-
nente de ácido fosfanílico y desde aproximadamente 80 a aproxi-

1 madamente 160 miligramos del componente de trimetoprima.

En otro aspecto más, esta invención se refiere a un método de tratar a un animal de sangre caliente afectado por una enfermedad bacteriana que comprende administrar oralmente a dicho animal de sangre caliente una cantidad terapéuticamente eficaz de una composición que comprende desde aproximadamente 0,25 a aproximadamente 20 partes de ácido fosfanílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una parte de trimetoprima o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

10 En una realización preferida del método, la cantidad terapéuticamente eficaz de la composición comprende desde aproximadamente 100 a aproximadamente 1.600 miligramos de ácido fosfanílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y desde aproximadamente 20 a aproximadamente 320 miligramos de trimetoprima o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15 En una realización más preferida del método, la cantidad terapéuticamente eficaz de la composición comprende desde aproximadamente 400 a aproximadamente 800 miligramos de ácido fosfanílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y desde aproximadamente 80 a aproximadamente 160 miligramos de trimetoprima o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

25 El término sales farmacéuticamente aceptables usado en la memoria y reivindicaciones en conexión con la trimetoprima denota sales formadas usando ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como el clorhídrico, sulfúrico, acético, cítrico, láctico, maléico y análogos.

30 El ácido fosfanílico contiene tanto grupos ácidos como básicos y así puede formar sales con bases o ácidos. Se utiliza preferiblemente en su forma libre en las composiciones

1 de esta invención pero, si se desea, puede utilizarse como una
sal de un ácido tal como los descritos anteriormente o una sal
de una base tal como hidróxido sódico, hidróxido potásico y aná-
logos. El término sal farmacéuticamente aceptable usado en la
5 memoria y reivindicaciones en conexión con el ácido fosfanílico
se emplea de forma que incluya tanto sales ácidas como básicas.

La relación en la que los dos ingredientes activos se
utilizan en las composiciones de esta invención puede variarse
dentro de límites bastante amplios. Como se muestra en la Tabla
10 2, el sinergismo puede demostrarse con cualquier ingrediente
activo en exceso, y la elección depende de varios factores, in-
cluyendo el microorganismo particular implicado. Se prefiere
generalmente que las composiciones contengan una relación de
5:1 de ácido fosfanílico:trimetoprima. Las formas preferidas
15 de dosificación de unidades son las que contienen aproximada-
mente 400 mg. de ácido fosfanílico y aproximadamente 80 mg. de
trimetoprima y una forma de dosificación de doble concentración
que contiene aproximadamente 800 mg. de ácido fosfanílico y
aproximadamente 160 mg. de trimetoprima. Un régimen típico de
20 dosificación es el de una unidad de dosificación de doble con-
centración (o 2-3 unidades de dosificación de concentración
simple) cada doce horas. No obstante esto, debe sobreentenderse
claramente que las relaciones o cantidades de ingredientes ac-
tivos y las dosificaciones expuestas en la presente son a modo
25 de ejemplo solamente, y de ninguna forma limitan el alcance
de la presente invención.

En la memoria y reivindicaciones se hace referencia
al uso de cantidades especificadas, por ejemplo, 400 mg. de
"ácido fosfanílico o una sal farmacéuticamente aceptable del
30 mismo" así como a cantidades especificadas, por ejemplo, 80 mg.

1 de "trimetoprima o una sal farmacéuticamente aceptable de la
misma". Con dichos términos se pretende significar la cantidad
especificada del ingrediente particular o la cantidad equiva-
lente de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Así,
5 por ejemplo, en lugar de 80 mg de trimetoprima, se utilizarían
90 mg de monohidrócloruro de trimetoprima.

A la mezcla se le da en último lugar una forma de
dosificación oral adecuada. Por ejemplo, las composiciones de
esta invención pueden comprimirse por métodos usuales en table-
10 tas de una capa o de capas múltiples. Además, pueden producirse
en forma de tabletas revestidas o facilitarse en forma de cáps-
ulas de vaina dura. También son útiles como suspensiones ora-
les o polvos para reconstituirse en suspensiones orales. En ge-
neral, las diversas formas de dosificación oral de las composi-
15 ciones presentes se preparan por los procedimientos y técnicas
convencionales en la materia. La aplicabilidad de dichos méto-
dos y técnicas a la formulación de las composiciones de la pre-
sente invención será fácilmente evidente a los expertos en la
materia.

20 Además de los ingredientes terapéuticamente activos
indicados anteriormente, las composiciones de esta invención
pueden contener como ingredientes opcionales alguno de los di-
versos adyuvantes que se usan de ordinario en la producción
de preparados farmacéuticos. Así, por ejemplo, al formular las
25 composiciones presentes en las formas de dosificación oral de-
seadas, puede usarse como ingredientes opcionales alguno de
los rellenos usuales, agentes desintegradores o agentes lubri-
cantes, por ejemplo, lactosa, goma arábiga, almidón, talco,
estereato magnésico o cálcico, gelatina, y análogos. Debe sobre-
30 entenderse claramente, sin embargo, que los ingredientes opcio-

1 nales aquí indicados se dan a modo de ejemplo solamente y que
 la invención no se limita al uso de los mismos. Por el contra-
 rio, otros adyuvantes tales como preservativos, estabilizado-
 res, agentes de suspensión o tampones, cuya identidad y uso
 5 son bien conocidos en la materia, pueden emplearse y se emplean
 al llevar a la práctica esta invención.

Las Concentraciones Inhibidoras Mínimas (MIC) del
 ácido fosfanílico y trimetoprima solos y en mezclas de 1:1,
 2,5:1 y 5:1 se determinaron contra un número de microorganismos,
 10 y los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1
Actividad Antibacteriana del Acido
Fosfanílico (P) y Trimetoprima (T)
Solos y en Combinaciones

Organismo	MIC (µg/ml) ³²					
			P:T	P:T	P:T	
	P	T	1:1	2,5:1	5:1	
<u>Staph. aureus</u>	A-9537	>125	0,25	0,5	1	1
" "	A-9606	>125	0,25	0,5	1	1
20 " "	A15097	>125	0,25	0,5	1	1
<u>E. coli</u>	A-9675	>125	0,06	0,13	0,5	0,5
" "	A-9671	>125	0,13	0,13	0,5	0,5
" "	A15119	>125	0,5	0,13	0,5	0,5
<u>Kl. pneumoniae</u>	A-9977	>125	0,25	0,13	0,5	0,5
25 " "	A15130	>125	0,5	1	2	4
" "	A20468	>125	8	8	8	8
<u>Fr. mirabilis</u>	A-9900	>125	2	0,25	1	1
" "	A-9696	>125	4	0,5	1	1
	A20119	>125	16	1	2	2

Tabla 2

Actividad Antibacteriana de la Trimetoprima (T)
y Acido Fosfanilico (P), Solos y en Combinaciones

Organismo	Nº de Cepas	P	T	MIC geométrica media (µg/ml) *								
				P:T	P:T	P:T	P:T	P:T	P:T	P:T	P:T	
<u>Staph. aureus</u>	5	>109	0,5	0,5	0,6	0,8	1	1	5,7	5,7	5,7	5,7
<u>E. coli</u>	1	6,4	0,1	0,1	0,1	0,01	0,1	0,3	0,5	0,6	0,6	0,6
"	2	18	0,3	0,3	0,3	0,4	0,3	0,6	2	1,6	1,6	1,6
"	2	>125	0,3	0,3	0,5	0,5	0,4	0,7	2	3	3	3
"	4	20	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,8	2	2	2	2
<u>Kl. pneumoniae</u>	5	18	0,4	0,5	0,5	0,6	0,6	0,8	1,7	2	2	2
"	1	40	25	13	13	10	8	10	13	8	8	8
"	2	40	0,4	0,5	0,6	0,8	0,6	1	2,2	4	4	4
"	1	>125	0,8	0,8	0,8	0,8	1	2	5	4	4	4

1

Tabla 2

Actividad Antibacteriana de la Trime
y Acido Fosfanílico,(P), Solos y en

5

Organismo	Nº de		MIC geométrica media (µg/ml) *						
	Cepas	P	T	P:T		P:T		P:T	P:T
				0,25:1	0,5:1	1:1	2:1		
<u>Staph. aureus</u>	5	>109	0,5	0,5	0,6	0,8	1	1	
<u>E. coli</u>	1	6,4	0,1	0,1	0,1	0,01	0,1	0,1	
" "	2	18	0,3	0,3	0,3	0,4	0,3	0,3	
" "	2	>125	0,3	0,3	0,5	0,5	0,4	0,4	
" "	4	20	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	
<u>Kl. pneumoniae</u>	5	18	0,4	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	
" "	1	40	25	13	13	10	8	1	
" "	2	40	0,4	0,5	0,6	0,8	0,6	1	
" "	1	>125	0,8	0,8	0,8	0,8	1	2	

10

15

20

25

Tabla 2

Actividad Antibacteriana de la Trimetoprima (T)
y Acido Fosfanílico (P), Solos y en Combinaciones

		MIC geométrica media (µg/ml) *							
n de repas	P	T	P:T	P:T	P:T	P:T	P:T	P:T	P:T
			0,25:1	0,5:1	1:1	2:1	4:1	8:1	16:1
5	>109	0,5	0,5	0,6	0,8	1	1	5,7	5,7
1	6,4	0,1	0,1	0,1	0,01	0,1	0,3	0,5	0,6
2	18	0,3	0,3	0,3	0,4	0,3	0,6	2	1,6
2	>125	0,3	0,3	0,5	0,5	0,4	0,7	2	3
4	20	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,8	2	2
5	18	0,4	0,5	0,5	0,6	0,6	0,8	1,7	2
1	40	25	13	13	10	8	10	13	8
2	40	0,4	0,5	0,6	0,8	0,6	1	2,2	4
1	>125	0,8	0,8	0,8	0,8	1	2	5	4

Tabla 2 (Cont.)

Organismo	Nº de Copas	MIC geométrica media (µg/ml) *											
		P	T	P:T	P:T	F:T	F:T	P:T	P:T	P:T	P:T	P:T	
<u>Ent. cloacae</u>	1	8	0,1	0,1	0,2	0,1	0,2	0,3	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
"	3	20	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,9	1,7	2			
"	1	>125	1	1,6	3	2,5	1	2,5	5	6			
"	2	63	0,6	0,8	0,6	0,7	0,8	1	2	2,5			
<u>Pr. mirabilis</u>	4	7,3	1,2	0,4	0,4	0,4	0,6	0,7	0,9	0,9			
"	2	>105	2	0,7	0,8	0,6	0,7	1,4	1,4	2,8			
"	1	11,3	2	1	1	0,7	0,7	1	1	1,4			
"	1	16	4	2	4	2	4	16	8	11,3			
<u>Pr. vulgani</u>	1	>125	1	0,7	1	1	1,4	2,8	4	4			
"	2	8	0,6	0,3	0,4	0,4	0,5	0,8	1	0,6			
<u>Pr. morgani</u>	1	>125	28	1	1	1	1	2	2	4			
"	2	11,3	2	0,7	1,4	1	1,4	0,2	1,4	0,6			
<u>Pr. rettgeri</u>	1	0,5	0,7	0,2	0,5	0,1	0,4	0,4	0,4	0,5			
"	1	>125	5,7	8	8	8	16	32	32	45			

* Las MIC se determinaron según se describió para la Tabla 1, a excepción de que se utilizó 5% de sangre de caballo laqueada.

1

Tabla 2 (Cont.)

Organismo	Nº de Cepas	MIC geométrica me				
		P	T	P:T 0,25:1	P:T 0,5:1	P:T 1:1
<u>Ent. cloacae</u>	1	8	0,1	0,1	0,2	0,1
" "	3	20	0,5	0,5	0,5	0,5
" "	1	>125	1	1,6	3	2,5
" "	2	63	0,6	0,8	0,6	0,7
<u>Pr. mirabilis</u>	4	7,3	1,2	0,4	0,4	0,4
" "	2	>105	2	0,7	0,8	0,6
" "	1	11,3	2	1	1	0,7
" "	1	16	4	2	4	2
<u>Pr. vulgaris</u>	1	>125	1	0,7	1	1
" "	2	8	0,6	0,3	0,4	0,4
<u>Pr. morgani</u>	1	>125	28	1	1	1
" "	2	11,3	2	0,7	1,4	1
<u>Pr. rettgeri</u>	1	0,5	0,7	0,2	0,5	0,1
" "	1	>125	5,7	8	8	8

10

15

20

* Las MIC se determinaron según se describió para 1 zó. 50 de sangre de caballo laqueada.

25

Tabla 2 (Cont.)

Nº de Cepas	MIC geométrica media (µg/ml) [§]								
	P	T	P:T 0,25:1	P:T 0,5:1	P:T 1:1	P:T 2:1	P:T 4:1	P:T 8:1	P:T 16:1
1	8	0,1	0,1	0,2	0,1	0,2	0,3	0,8	0,8
3	20	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,9	1,7	2
1	>125	1	1,6	3	2,5	1	2,5	5	6
2	63	0,6	0,8	0,6	0,7	0,8	1	2	2,5
4	7,3	1,2	0,4	0,4	0,4	0,6	0,7	0,9	0,9
2	>105	2	0,7	0,8	0,6	0,7	1,4	1,4	2,8
1	11,3	2	1	1	0,7	0,7	1	1	1,4
1	16	4	2	4	2	4	16	8	11,3
1	>125	1	0,7	1	1	1,4	2,8	4	4
2	8	0,6	0,3	0,4	0,4	0,5	0,8	1	0,6
1	>125	28	1	1	1	1	2	2	4
2	11,3	2	0,7	1,4	1	1,4	0,2	1,4	0,6
1	0,5	0,7	0,2	0,5	0,1	0,4	0,4	0,4	0,5
1	>125	5,7	8	8	8	16	32	32	45

[§] Las MIC se determinaron según se describió para la Tabla 1, a excepción de que se utilizó 5% de sangre de caballo laqueada.

1 Al interpretar los datos presentados en las Tablas
 1 y 2 (y en la Tabla 4 siguiente), debe tenerse presente que
 las composiciones de la presente invención son mezclas y que
 cada uno de los dos ingredientes activos diluye al otro. Así,
 5 tomando como ejemplo los resultados indicados en la Tabla 2
 para la primera cepa enumerada de Pr. vulgaris, la MIC del ácido
 fosfanílico es >125 µg/ml y la MIC de la trimetoprima es
 1 µg/ml. La MIC de la mezcla de 16:1 de ácido fosfanílico y tri-
 metoprima es 4 µg/ml que es cuatro veces más elevada, numéri-
 10 camente, que la MIC de la trimetoprima sola. Sin embargo, 4 µg/ml
 de la mezcla de 16:1 es 3,76 µg/ml del ácido fosfanílico (<3,0%
 de su MIC individual) y 0,235 µg/ml de trimetoprima (23% de su
 MIC individual). Así, dicha mezcla demuestra el sinergismo.

Un método de evaluar cuantitativamente el grado de
 15 sinergismo cuando se usan dos sustancias inhibitoras en combi-
 nación fue descrito por G. B. Elion, y otros, J. Biol. Chem.,
 208, 477-488 (1954) y K. Mashimo, y otros, J. Infect. Dis.,
 128 Sup., S502-S507 (1973). Dicho método se denomina método
 índice de concentración inhibitora fraccional (FIC), y el índice
 20 FIC se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Indice FIC} = \frac{\text{Fracción del primer inhibidor en la MIC en combinación}}{\text{MIC del primer inhibidor solo}} + \frac{\text{Fracción del segundo inhibidor en la MIC en combinación}}{\text{MIC del segundo inhibidor solo}}$$

25 Los índices FIC se clasifican arbitrariamente en tres grados,
 como sigue:

- El índice FIC ≤ 0,30 indica fuerte sinergismo
- El índice FIC de 0,31-0,60 indica sinergismo moderado
- 30 El índice FIC ≥ 0,61 indica sinergismo ligero o ausencia de

1 sinergismo

Usando la ilustración anterior de la mezcla de 16:1 de ácido fosfanílico y trimetoprima contra la primera cepa de Pr. vulgaris de la Tabla 2, el índice FIC se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Indice FIC} = \frac{3,76}{>125} + \frac{0,235}{1}$$

$$= < 0,030 + 0,235$$

$$= < 0,265$$

10 Puede verse que el índice FIC indica fuerte sinergismo.

La actividad antibacteriana de una de las realizaciones de esta invención, una mezcla de 5:1 de ácido fosfanílico: trimetoprima se comparó con un producto antibacteriano comercializado que comprende una mezcla de 5:1 de sulfametoxazol: trimetoprima . Las pruebas se realizaron por el método de dilución de agar usando el Medio de Mueller-Hinton con 5% de sangre de caballo laqueada. Una dilución de 10^{-3} de cultivo de caldo nocturno se usó como inóculo. Las MIC del producto comercial se corrigieron en lo referente a los excipientes contenidos en el mismo. La Tabla 3 muestra el número de cepas de cada organismo que se inhiben por cada una de las mezclas a concentraciones variables. Se afirma que el producto comercial es activo contra los patógenos comunes del tracto urinario a excepción de la Pseudomonas aeruginosa, y esto se confirma por los resultados mostrados en la Tabla 3. Puede observarse que la composición de esta invención presentó buena actividad contra las cepas de la Pseudomonas aeruginosa.

1

Tabla 3

Actividades Antibacterianas de Mezclas de 5:1 de

Acido fosfenilico (P) o Sulfametoxazol (S) con

Trimetoprima (T)

<u>Organismo</u>	<u>Nº de</u>	<u>Número de cepas inhibidas a la Concentración Indicada (µg/ml)</u>												
<u>Concentración</u>	<u>cepas</u>	<u>0,063</u>	<u>0,13</u>	<u>0,25</u>	<u>0,5</u>	<u>1</u>	<u>2</u>	<u>4</u>	<u>8</u>	<u>16</u>	<u>32</u>	<u>63</u>	<u>125</u>	<u>>125</u>
<u>S. aureus</u>	5													
S/T (5:1)					2	3	5							
P/T (5:1)							5							
<u>E. coli</u>	9													
S/T (5:1)				2	4	8	9							
P/T (5:1)					1	9								
<u>K. pneumoniae</u>	9													
S/T (5:1)				1	4	5	7	8	9					
P/T (5:1)						2	7	8		9				

10

15

20

25

Tabla 3

Actividades Antibacterianas de Mezclas de
Acido fosfanílico (P) o Sulfametoxazol (S)
Trimetoprima (T)

Organismo	Número de cepas	Número de cepas inhibidas a la Concentración Ind							
		0,063	0,13	0,25	0,5	1	2	4	8
<u>S. aureus</u>	5								
S/T (5:1)					2	3	5		
P/T (5:1)							5		
<u>E. coli</u>	9								
S/T (5:1)				2	4	8	9		
P/T (5:1)					1	9			
<u>K. pneumoniae</u>	9								
S/T (5:1)				1	4	5	7	8	9
P/T (5:1)						2	7	8	

1

5

10

15

20

25

Tabla 3

Actividades Antibacterianas de Mezclas de 5:1 de

Acido fosfanílico (P) o Sulfametoxazol (S) con

Trimetoprima (T)

mero de cepas inhibidas a la Concentración Indicada (µg/ml)

063	0,13	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	63	125	>125
			2	3	5							
					5							
	2	4	8	9								
		1	9									
	1	4	5	7	8	9						
			2	7	8			9				

1

Tabla 3 (Cont.)

Organismo	Concentración de la droga	Nº de cepas	<u>Número de cepas inhibidas a la Concentración</u>							
			0,063	0,13	0,25	0,5	1	2	4	8
<u>E. cloacae</u>		9								
	S/T (5:1)			1		5	6	7	8	9
	P/T (5:1)					1	3	7	9	
<u>P. mirabilis</u>		7								
	S/T (5:1)					2	5	6		7
	P/T (5:1)				1		5	7		
<u>Indole - Proteus</u>		9								
	S/T (5:1)						3	5	6	7
	P/T (5:1)				1	2	4	7		8
<u>P. aeruginosa</u>		12								
	S/T (5:1)									
	P/T (5:1)		1	3	4		8	10	12	

20

25

Tabla 3 (Cont.)

Número de cepas inhibidas a la Concentración indicada (µg/ml)

0,063	0,13	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	63	125	>125
	1		5	6	7	8	9					
			1	3	7	9						
			2	5	6		7					
	1			5	7							
		3		5	6		7		8		9	
		1	2	4	7		8		9			
									4	7	8	12
1	3	4		8	10	12						

1 Los isobogramas de las figuras 1-4 demuestran el
sinergismo in vitro de las mezclas de ácido fosfanílico y trimetoprima
contra varias cepas de Pr. mirabilis, Pr. vulgaris y
5 Ps. aeruginosa. Un isobograma consiste en representar en es-
cala aritmética las cantidades de droga A y droga B que solas,
o en varias combinaciones, producen el mismo efecto biológico.
Los efectos biológicos representados en las figuras 1-4 son las
Concentraciones Inhibidoras Mínimas (MIC) y las Concentraciones
Bactericidas Mínimas (MBC). En cada isobograma, la intercep-
10 tación en el eje horizontal es la MIC o MBC del ácido fosfaní-
lico solo contra el organismo particular, mientras que la inter-
ceptación en el eje vertical es la MIC o MBC de la trimetoprima
sola contra el mismo organismo. La línea recta que une dichos
dos puntos es el gráfico que se obtendría si el efecto de las
15 dos drogas fuese meramente aditivo en sus diversas mezclas.
Si el gráfico de las MIC o MBC reales de las diversas mezclas
de los dos ingredientes se dobla hacia arriba (es decir, es
cóncavo hacia abajo), los dos ingredientes son antagónicos en
la mezcla. Si el gráfico de las MIC o MBC reales de las diver-
20 sas mezclas de los dos ingredientes se dobla hacia abajo (es
decir, es cóncavo hacia arriba), los dos ingredientes son si-
nérgicos en la mezcla. Debe notarse que las mezclas de ácido
fosfanílico y trimetoprima presentaron fuerte actividad sinér-
gica, tanto para las MIC como para las MBC contra cada uno de
25 los organismos.

 Para dichos estudios, células de las cepas bacteria-
nas indicadas se expusieron a una serie doble de concentracio-
nes antibióticas (separadamente y en combinaciones variables)
en el Caldo de Mueller-Hinton que contenía 2% de sangre de ca-
30 ballo laqueada. El inóculo era un cultivo nocturno diluido de

1 forma que produjese una concentración inicial de células de
10⁵-10⁶ células/ml. Al terminarse un periodo de incubación de
20-24 horas a 37°C, se leyeron las determinaciones MIC y los
cultivos se enfriaron después en hielo. Después de esto, mues-
5 tras de 0,1 ml de cada tubo sin turbiedad se colocaron en
placas sobre un medio sólido para las determinaciones bacteri-
cidas. Después de la incubación de las placas durante 18-24
horas, se contaron las colonias para determinar el número de
células viables en los tubos de MIC originales. Se determinaron
10 las MIC sobre la base de una pérdida de 99,9% en el número de
células viables.

La Dosis de Protección 50 (PD₅₀) del ácido fosfani-
lico y trimetoprima solos y en una mezcla de 5:1 se determinó
en ratones contra un número de organismos, y los resultados
15 se muestran en la Tabla 4.

20

25

30

1

Tabla 4
Eficacia Terapéutica del Acido Fosfanílico (P),
Trimetoprima (T), y Combinación de P:T (5:1) des-
pués de la Administración oral a ratones

Organismo	Desafío (No de Organismos)	Programa de tratamiento (hr Post-Tratamiento)	Tratamiento/ED ₅₀ (mg/kg)			
			P	T	P:T (5:1)	
5	<i>S. aureus</i> A9537	1x10 ⁵	0 y 4	>100	38	87
		3x10 ⁵	0 y 4	>400	100	200
10	<i>S. Pyogenes</i> A9604	0,3-2x10 ⁴	0, 6, 22 y 26	>400	>400	>400
	<i>E. coli</i> A15119	1x10 ⁶	0 y 2	>400	262	348
		6x10 ⁵	-2, 1, y 3	>400	200	200
	<i>K. pneumoniae</i> A9977	3x10 ⁵	0 y 6	>400	-	151
15		3x10 ⁵	0, 6, 22, 26, 48 y 54	>400	348	151
	<i>P. mirabilis</i> A9900	8x10 ⁶	0 y 2	>800	-	33
		6x10 ⁶	0 y 2	>200	-	25
		8x10 ⁶	0 y 2	>200	>200	25
	<i>P. aeruginosa</i> A9843A	1x10 ⁴	0 y 2	4,8 ^a	-	-

(a) En el mismo experimento, el tratamiento/ED₅₀ de carbenicilina, dado im., fue 77 mg/kg.

20

25

1

Tabla 4

Eficacia Terapéutica del Acido Fosfanílico (F)
Trimetoprima (T), y Combinación de P:T (5:1)
pués de la Administración oral a ratones

5

Organismo	Desafío (Nº de Organismos)	Programa de tratamiento (hr Post-Tratamiento)	
S. aureus A9537	1×10^5	0 y 4	>
	3×10^5	0 y 4	>
S. pyogenes A9604	$0,3-2 \times 10^4$	0, 6, 22 y 26	>
E. coli A15119	1×10^6	0 y 2	>
	6×10^5	2, 1, y 3	>
K. pneumoniae A9977	3×10^5	0 y 6	>
	3×10^5	0, 6, 22, 26, 48 y 54	>
P. mirabilis A9900	8×10^6	0 y 2	>
	6×10^6	0 y 2	>
	8×10^6	0 y 2	>
P. aeruginosa A9843A	1×10^4	0 y 2	>

10

15

20

(a) En el mismo experimento, el tratamiento/PD₅₀ de
fue 77 mg/kg.

25

Tabla 4

Eficacia Terapéutica del Acido Fosfanílico (P),
Trimetoprima (T), y Combinación de P:T (5:1) des-
pués de la Administración oral a ratones

Desafío (Nº de Organismos)	Programa de tratamiento (hr Post-Tratamiento)	Tratamiento/PD ₅₀ (mg/kg)		
		P	T	P:T (5:1)
1x10 ⁵	0 y 4	>100	38	87
3x10 ⁵	0 y 4	>400	100	200
0,3-2x10 ⁴	0, 6, 22 y 26	>400	>400	>400
1x10 ⁶	0 y 2	>400	262	348
6x10 ⁵	-2, 1, y 3	>400	200	200
3x10 ⁵	0 y 6	>400	-	151
3x10 ⁵	0, 6, 22, 26, 48 y 54	>400	348	151
8x10 ⁶	0 y 2	>800	-	33
6x10 ⁶	0 y 2	>200	-	25
8x10 ⁶	0 y 2	>200	>200	25
1x10 ⁴	0 y 2	4,8 ^a	-	-

el mismo experimento, el tratamiento/PD₅₀ de carbenicilina, dado im.,
: 77 mg/kg.

1 La invención se comprenderá mejor por referencia a los ejemplos siguientes que se ofrecen con lines ilustrativos y no pretenden limitar la invención.

Ejemplo 1

5 Acido fosfanílico (4.000gms) y trimetoprima (800 gms) se mezclan íntimamente y se introducen en 10.000 cápsulas de gelatina dura interconectadas, conteniendo cada una 400 mg de ácido fosfanílico y 80 mg de trimetoprima.

Ejemplo 2

10 El procedimiento general del Ejemplo 1 se repite a excepción de que la mezcla resultante se introduce en 5.000 cápsulas interconectadas, conteniendo cada una 800 mg de ácido fosfanílico y 160 mg de trimetoprima.

Ejemplo 3

15	Formulación de las cápsulas:	Por cápsula, mg.
	ácido fosfanílico.....	400
	trimetoprima.....	80
	lactosa.....	45
	almidón de maiz.....	40
20	estereato magnésico.....	<u>5</u>
	Total	570

Preparación: 400 partes de ácido fosfanílico, 80 partes de trimetoprima, 45 partes de lactosa, 40 partes de almidón de maiz y 5 partes de estereato magnésico se mezclan profundamente, y la mezcla se introduce en cápsulas de gelatina dura de tamaño adecuado hasta un peso de relleno aproximado de 570 mg.

Ejemplo 4

30	Formulación de las tabletas	Por tableta, mg.
	ácido fosfanílico.....	800
	trimetoprima.....	160

1	almidón de maiz.....	35
	lactosa.....	90
	gelatina.....	12
	talco.....	16
5	estereato magnésico.....	<u>7</u>
	Total	1120

Preparación: 800 partes de ácido fosfanílico, 160 partes de trimetoprima, 35 partes de almidón de maiz y 90 partes de lactosa se mezclan profundamente en equipo mezclador adecuado y se granulan con una solución acuosa que contiene 12 partes de gelatina. El material húmedo se pasa por un tamiz Nº 12 y los gránulos se secan durante la noche en bandejas revestidas con papel. Los gránulos secos se pasan por un tamiz Nº 14 y se colocan en una mezcladora adecuada. Después, 16 partes de talco y 7 partes de estereato magnésico se añaden y la mezcla se mezcla. La granulación se comprime después en tabletas que pesan aproximadamente 1120 mg cada una, usando punzones rayados, de borde biselado, planos que tienen un diámetro de 1/2 pulgada (12,7 ml).

20 Ejemplo 5

Formulación de las tabletas	Por tableta, mg
ácido fosfanílico.....	400
trimetoprima.....	80
lactosa.....	95
25 almidón de maiz U.S.P.....	100
almidón de maiz prehidrolizado.....	105
talco.....	15
estereato magnésico.....	<u>5</u>
Total	800

30 Preparación: 400 partes de ácido fosfanílico, 80 partes de tri-

1 metoprima, 95 partes de lactosa, 100 partes de almidón de
maiz U.S.P. y 105 partes de almidón de maiz prehidrolizado
se colocan en una mezcladora adecuada y se mezclan hasta -
obtener una mezcla uniforme. Los polvos mezclados se pasan
5 por un Fitzmill Modelo D a gran velocidad con martillos -
delanteros usando un tamiz Nº 00. Dicha premezcla se trans-
fiere a una mezcladora adecuada. Los polvos mezclados se -
granulan con agua destilada y la granulación húmeda se pa-
sa por un Fitzmill Modelo D con cuchillas delanteros a ba-
10 ja velocidad usando un tamiz Nº 4B. Los gránulos molidos,
húmedos se secan y los gránulos secos se pasan por un Fitz-
mill Modelo D a velocidad media con cuchillas delanteras -
usando un tamiz Nº 12. La granulación molida, seca se trans-
fiere a una mezcladora adecuada y 15 partes de talco y 5 -
15 partes de estereato magnésico se añaden y mezclan hasta ob-
tener una mezcla uniforme. La granulación se comprime en -
tabletas que pesan aproximadamente 800 mg cada una, usando
punzones rayados, de borde biselado, planos que tienen un
diámetro de 15/32 pulgadas (11,906 ml).

20 En resumen, la Patente de Invención que se solicita
deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de unidades
de dosificación configuradas de una composición antibacte-
25 riana, para la administración oral, constituida por 0,25 a
20 partes aproximadamente de ácido fosfánilico o una sal -
farmacéuticamente aceptable del mismo y una parte de trime-
toprima o una sal farmacéuticamente aceptables de la misma;
cuyo procedimiento comprende combinar profundamente el áci-
30 do fosfánilico, la trimetoprima y los ingredientes adiciona

1 les necesarios en un equipo mezclador adecuado; granular la
combinación obtenida y, posteriormente, tamizarla y compri-
mirla.

5 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
la composición incluye un soporte farmacéuticamente acepta-
ble.

10 3. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde
la composición comprende desde aproximadamente 2 a aproxima-
damente 7 partes de ácido fosfanílico o una sal farmacéuti-
camente aceptable del mismo y una parte de trimetoprima o -
una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

15 4. Un procedimiento según la reivindicación 2, donde
la composición comprende aproximadamente 5 partes de ácido -
fosfanílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo
y una parte de trimetoprima o una sal farmacéuticamente -
aceptable de la misma.

20 5. Un procedimiento según la reivindicación 1, donde
las unidades de dosificación configuradas comprende desde -
aproximadamente 100 a aproximadamente 1600 miligramos de -
ácido fosfanílico o una sal farmacéuticamente aceptable -
del mismo y desde aproximadamente 20 a aproximadamente 320
miligramos de trimetoprima o una sal farmacéuticamente acep-
table de la misma.

25 6. Un procedimiento según la reivindicación 5 donde
las unidades comprenden desde aproximadamente 400 a aproxi-
madamente 800 miligramos de ácido fosfanílico o una sal far-
macéuticamente aceptable del mismo y desde aproximadamente -
80 a aproximadamente 160 miligramos de trimetoprima o una -
sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

1 7. Se reivindica por último como objeto sobre el que
ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: UN PRO
CEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNIDADES DE DOSIFICACION -
CONFIGURADAS DE UNA COMPOSICION ANTIBACTERIANA.

5 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la pre-
sente memoria descriptiva que consta de veintitrés páginas -
mecnografiadas y dibujos adjuntos.

Madrid, 21 Agosto 1.978

BERNARDO UNGRIA

P. D.

10

15

20

25

30

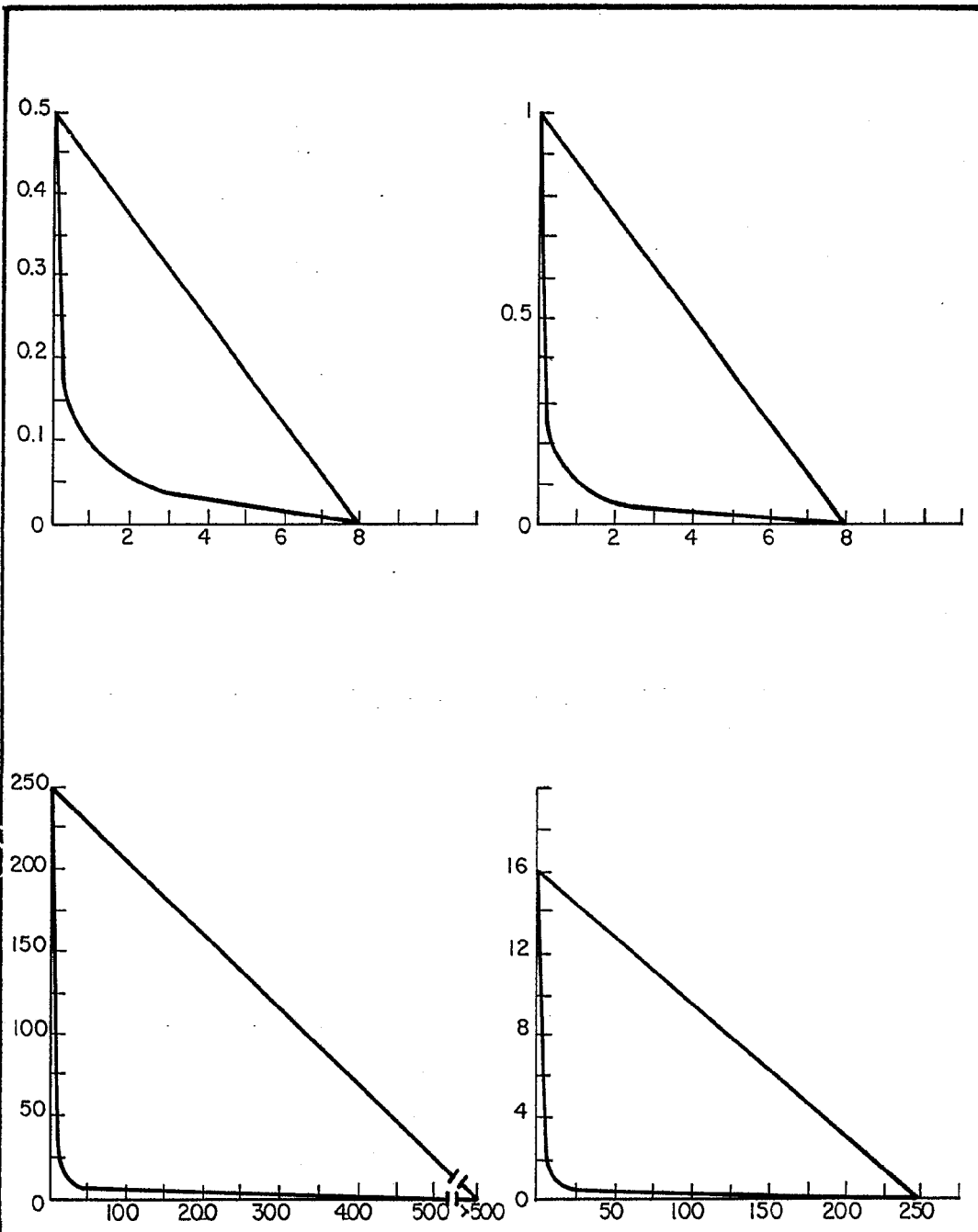


FIG - 1

ESCALA VARIABLE

Madrid, 21 de Agosto de 1978

BERNARDO UNGRIA

P.P.

4F2729

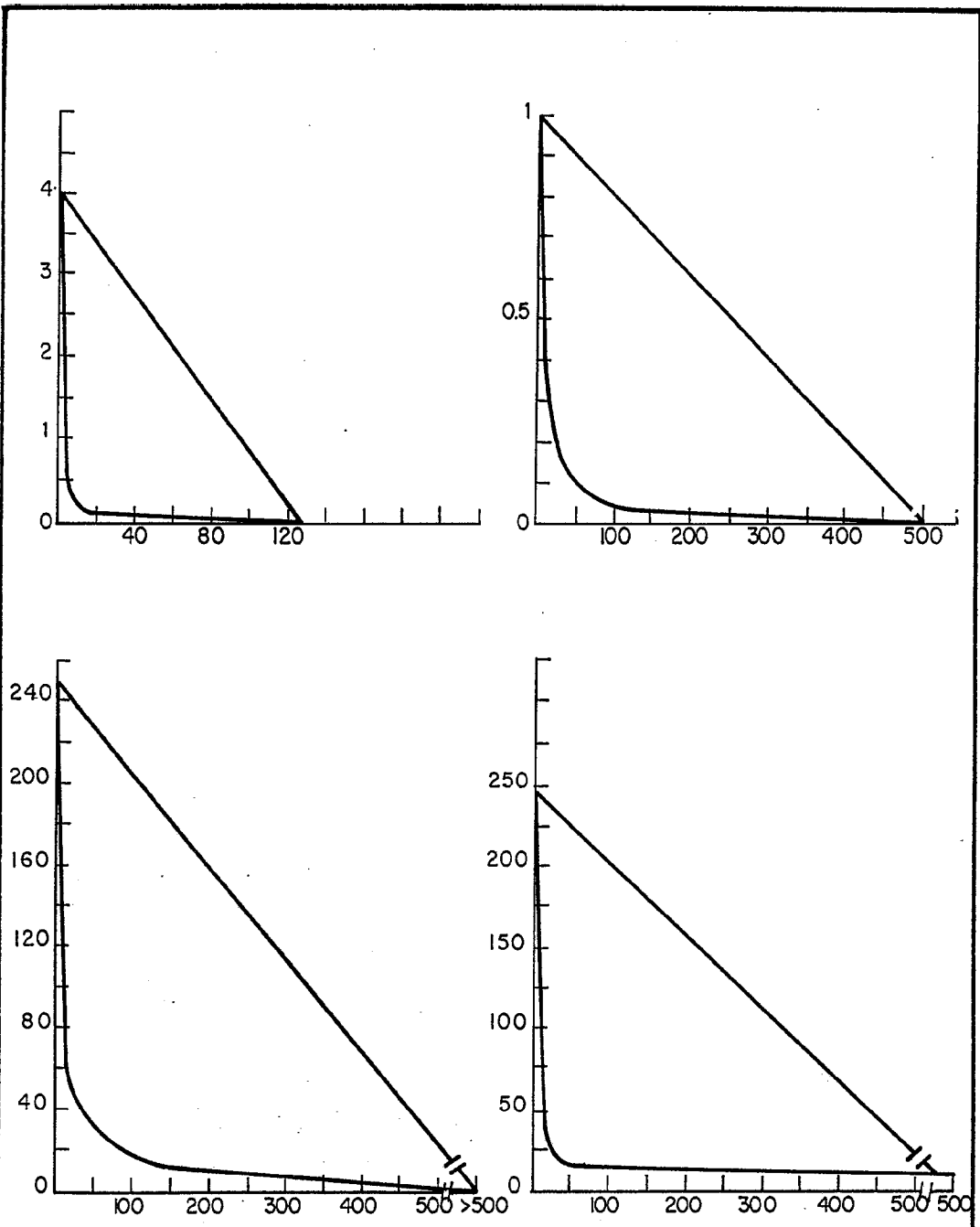


FIG - 2

ESCALA VARIABLE

Madrid, 21 de Agosto de 1978

BERNARDO UNGRÍA

[Handwritten signature]

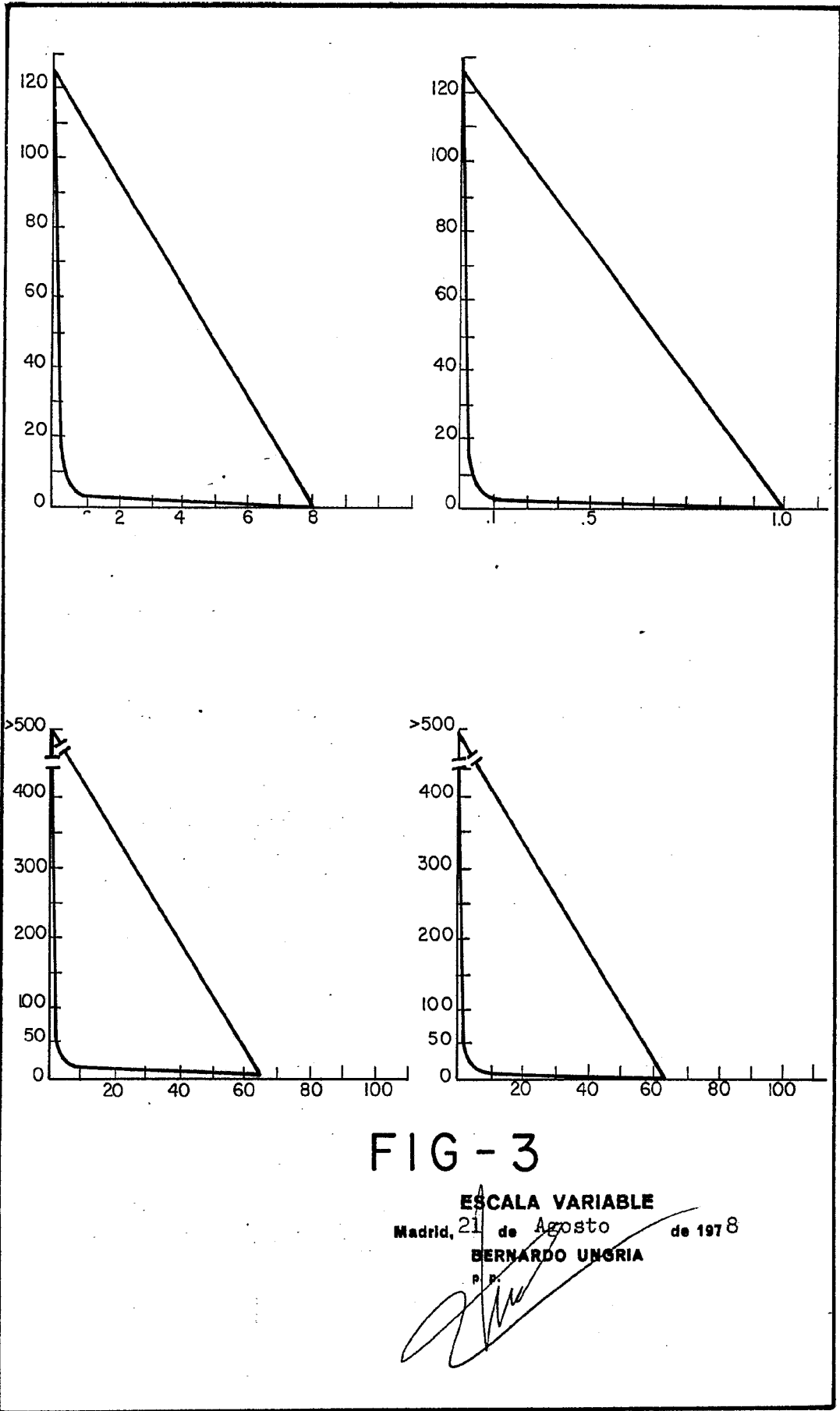


FIG - 3

ESCALA VARIABLE

Madrid, 21 de Agosto de 1978

BERNARDO UNGRIA

P. P.

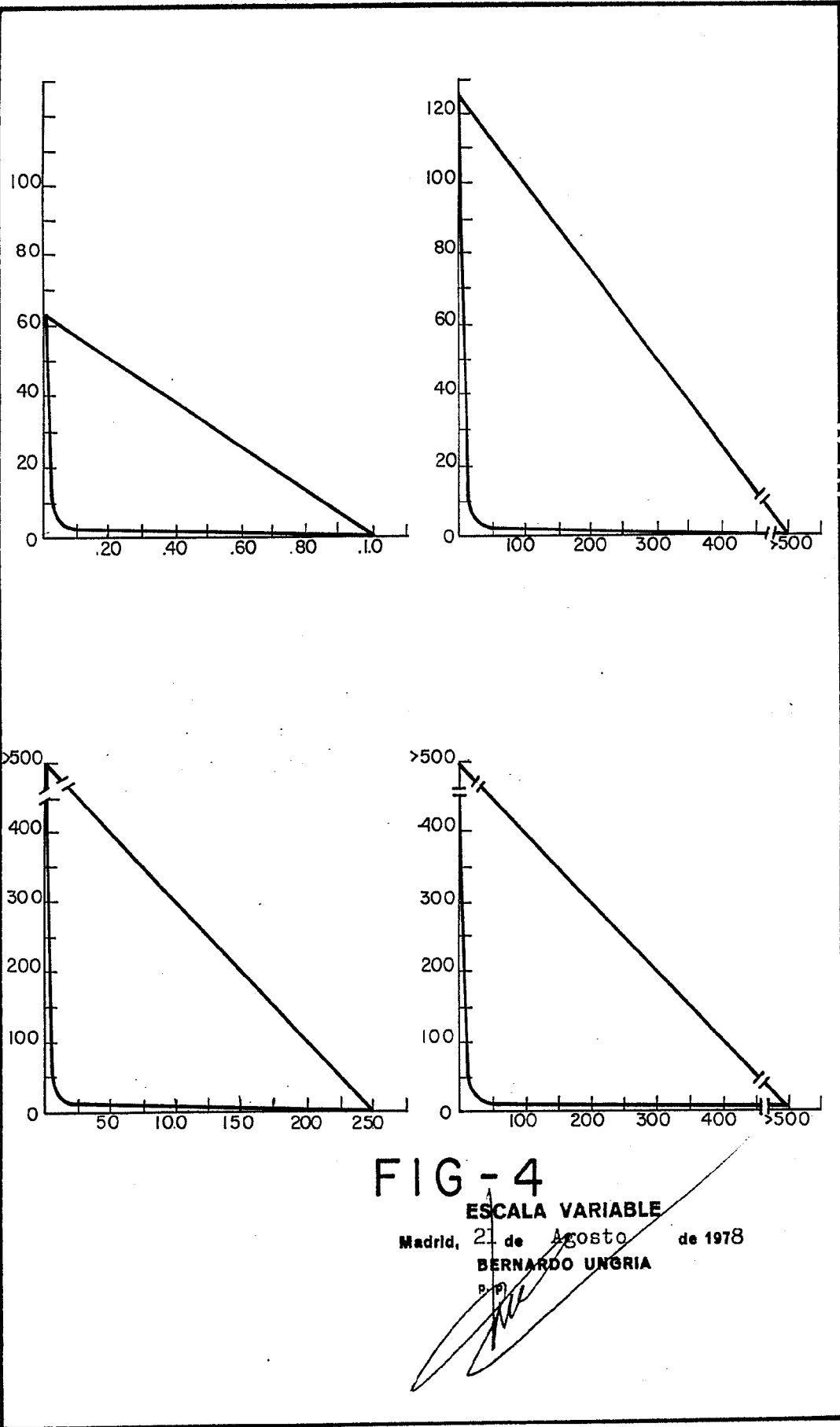


FIG-4

ESCALA VARIABLE

Madrid, 2 de Agosto de 1978

BERNARDO UNGRIA

[Handwritten signature]