

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA

Registro de la Propiedad Industrial



ESPAÑA

10 ES	11 NUMERO	12 AI
21	479.636	
22	FECHA DE PRESENTACION	
	17-4-79	

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

50 PRIORIDADES:	52 FECHA	53 PAIS
51 NUMERO		
4194/78-8	19 abril 1978	SUIZA

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	A61M 31/54	

54 TITULO DE LA INVENCION
PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN ANTIBIOTICO DE EFECTO SINERGISTICO. CADUCADO

71 SOLICITANTE (S)
CIBA-GEIGY AG.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Klybeckstrasse 141, 4002 Basilea, Suiza

72 INVENTOR (ES)
Dr. Friedrich Kradolfer., Dr. Otoka Zak.

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. José Miguel Gómez-Acebo y Pombo.

La presente invención se refiere a nuevas mezclas sinérgicas de compuestos de efecto antibiótico con propiedades ventajosas en comparación con los componentes individuales, a los preparados farmacéuticos conteniendo éstas mezclas y a procedimiento para su obtención, así como al empleo de éstos preparados para combatir infecciones.

Las mezclas sinérgicas de la presente invención contienen como componentes activos el antibiótico cefsulodina-sodio y un segundo antibiótico conocido de los grupos de los inhibidores de las β -lactamasas, penicilinas, cefaloespirinas ó aminoglicósidos.

El cefsulodin-sodio es la denominación libre internacional (International Nonproprietary Name, INN) para la sal sódica del 4-carboxilato de N- β -(α -sulfofenilacetamido)-cef-3-en-3-ilmetil-4'-carbamoilpiridinium. El compuesto se conoce por la publicación alemana DOS 2 234 280. Su actividad antibiótica está dirigida a los cocos gram-negativos, a los cocos gram-positivos y a las bacterias y en especial a las cepas Pseudomonas, tanto a las sensibles a la carbenicilina, como también a las resistentes a la carbenicilina. El cefsulodin-sodio tiene una eficacia relativamente reducida contra las enterobacterias, tales como Escherichia coli y Klebsiella pneumoniae y Anaerobier, por ejemplo, bacteroides.

Sorprendentemente se ha descubierto ahora que los efectos antibióticos de los antibióticos de los grupos de los inhibidores de β -lactamasa, penicilinas, cefaloesporinas y aminoglicósidos y aquellos del cefsulodin-sodio se incrementan en las mezclas de la presente invención en forma sinérgica, y que, en caso dado, hasta se presenta un incremento de la compatibilidad en comparación con los componentes individuales. Este sinérgismo se apreció sorprendentemente también en las enterobacterias, anaeróbicos

y en las infecciones mixtas.

Las ventajas de las mezclas sinérgicas en comparación con los componentes individuales son en general conocidas y se pueden aprovechar de distintas formas. En las presentes mezclas de antibióticos consisten tanto en una reducción de la dosis con efecto antibiótico igual, lo que significa una solicitud más reducida del organismo por las sustancias extrañas y con ello menores efectos secundarios, así como también una ampliación del espectro de eficacia, lo que es de importancia en el tratamiento de las infecciones mixtas, especialmente en las infecciones secundarias en las infecciones por *Pseudomonas*. Además es de esperar una tendencia reducida en el desarrollo de cepas resistentes. Mediante la combinación adecuada se pueden combatir también cepas que son influenciadas por los distintos componentes individuales.

Inhibidores de β -lactamasa adecuados para las mezclas sinérgicas de la presente invención que por sí mismos como es sabido, tienen reducidos efectos antibióticos, por ejemplo, el ácido clavulánico (patente US 4 078 067) y el 4,4-dióxido de ácido penicilánico (CP-45 899, *The Journal of Antibiotics*, volumen XXXI, Nr. 12, 1978 1238).

Penicilinas y cefalosporinas adecuadas se desprenden de las publicaciones resumidoras de E. H. Flynn, *Cephalosporins and Penicillins*, Academic Press, New York y London, 1972, P.G. Sammes, *Chem. Rev.* 1976, volumen 76, Nr. 1, pag. 113 - 155, J. Cs. Jászberényi and T.E. Gunda, *Progr. Med. Chem.*, Vol. 12, 1975, pag. 395 - 477, J. Elks, *Recent Advances in the Chemistry of β -Lactam Antibiotics*, The Chemical Society, Burlington House, London W1V 0BN, 1977, de las patentes más abajo citadas del índice Merck, 9ª Ed., Merck & Co., Inc., Rahway, N.J., U.S.A., 1976.

Penicilinas adecuadas son, por ejemplo, aquellas

de los grupos de las carboxipenicilinas, sulfopenicilinas, ureido-
penicilinas y metilenaminopenicilinas.

Entre el grupo de las carboxi- y sulfopenicilinas
se encuentran, por ejemplo, los ácidos 6β -(2- R_1 -2- R_2 -acetilamino)-
5 penicilánicos, donde R_1 significa fenilo, tienilo, tal como 2- ó 3-
tienilo, ó furilo, tal como 2- ó 3-furilo, y R_2 significa carboxi
ó sulfo, en caso dado esterificado, por ejemplo, por fenilo ó inda-
nilo ó sus sales, por ejemplo, las sales sódicas.

Son de destacar la carbenicilina (R_1 = fenilo,
10 R_2 = carboxi, sal sódica), carfecilina (R_1 = fenilo; R_2 = fenoxi-
carbonilo), indanilcarbenicilina (R_1 = fenilo, R_2 = indaniloxicarbo-
nilo), ticarcilina (R_1 = 3-tienilo, R_2 = carboxi, sal disódica),
y sulfocilina (sulbenicilina) (R_1 = fenilo, R_2 = sulfo).

Ureidopenicilinas adecuadas para las mezclas siner-
15 gísticas de la presente invención se conocen, por ejemplo, por las
publicaciones alemanas 2 152 967 y 2 152 968 y por las patentes
belgas 843 342 y 862 273.

Son de destacar los ácidos 6β - \overline{D} -2-(2-oxo-3-X-
imidazol-1-il-carbonilamino)-fenilacetilamino- \overline{D} -penicilánicos, per-
20 tenecientes a éste grupo, donde X significa hidrógeno ó un sustituye-
niente, por ejemplo, un grupo acilo, tal como alcanilo inferior, por
ejemplo, formilo ó acetilo, arilcarbonilo, por ejemplo, benzoilo ó
furoilo, alcoxi inferior-carbonilo, por ejemplo, metoxi- ó isopro-
poxicarbonilo, ariloxicarbonilo, por ejemplo, feniloxicarbonilo,
25 carbamoilo en caso dado N-sustituido, por ejemplo, carbamoilo, N-
metilcarbamoilo ó 1-pirrolidilcarbonilo, ó especialmente alquilo in-
ferior-sulfonilo, por ejemplo, metil- ó etilsulfonilo ó donde X sig-
nifica un grupo metilidenimino, en caso dado sustituido, donde el
grupo metilideno está sustituido, por ejemplo, por cicloalquilo, por
30 ejemplo, ciclopropilo, por heterocicilo aromático de 5 ó 6 miembros,

por ejemplo, furilo ó piridilo, y donde el grupo fenilo está en caso dado sustituido por nitro, alquilo inferior, tal como metilo, halógeno, tal como cloro, amino, en caso dado sustituido, tal como acetilamino, hidroxí, alcoxi inferior, tal como metoxi ó alquilo inferior-sulfonilo, especialmente metilsulfonilo, preferentemente en la posición p. Es de destacar especialmente la azlocilina (X = hidrógeno); la mezlocilina (X = metilsulfonilo) y Bay k4999 (X = 3-furil-metilidenimino; fenilo sustituido en la posición 4 por hidroxí). Otras ureidopenicilinas se conocen por la publicación holandesa 7 609 539. Son de destacar los ácidos 6β - \overline{D} -2-(4-A-2,3-dioxo-1-piperazincarboxamido)-fenilacetamido-7-penicilánico, donde A significa hidrógeno ó un sustituyente, por ejemplo, uno de los sustituyentes X arriba mencionados, ó especialmente alquilo inferior, tal como metilo ó etilo. Es de destacar especialmente la piperacilina (A = etilo). Las ureidopenicilinas se emplean preferentemente como sales, en especial como sales sódicas.

Las metilaminopenicilinas adecuadas se conocen, por ejemplo, por las publicaciones alemanas DOS 2 055 531 y 2 123 111. Son de destacar los ácidos 6β -(1-azaciclilmetilnamino)-penicilánicos especialmente la mecilinamá (1-azaciclilo = hexahidro-1H-azepin-1-ilo), y sus sales, tales como las sales sódicas.

Cefaloesporinas adecuadas son aquellas que actúan en aplicación parenteral.

Son de destacar los ácidos 7β -(2-R₁-2-R₂-acetamido)-7 α -R₃-3-R₄-3-cefem-4-carboxílicos, donde R₁ significa hidrógeno ó un sustituyente mono- ó divalente, por ejemplo, hidroxí, amino, en caso dado acilado, hidroxíimino ó alcoxi inferior-imino, tal como sic-metoxíimino, R₂ significa ciano ó amino, en caso dado sustituido por hidroxí, en caso dado sustituido, tal como alquilo inferior-sulfonilamino, por ejemplo, metilsulfonilamino ó fenilo, sus-

tituido por aminometilo, tienilo, furilo, tetrazolilo ó tiazolilo, tal como fenilo, p-hidroxifenilo, m-metilsulfonilaminometilo, 2-tienilo, 5-aminometil-2-tienilo, 2-furilo, 1-tetrazolilo, y especialmente 2-amino-tiazol-4-ilo (isómero con 2-imino-4-tiazolin-4-ilo),

5 R_3 significa hidrógeno ó alcoxi inferior, tal como metoxi y R_4 significa alcoxi inferior, tal como metoxi, alcanoloxi inferior-metilo, tal como acetoximetilo, carbamoiloximetilo, ó heterocicliiltiommetilo, donde el heterocicliilo es carboxi-alquilo inferior, por ejemplo, insustituido ó, en caso dado, esterificado ó amidado, por ejemplo,

10 por alquilo inferior, tal como metilo, dialquilo inferior-amino-alquilo inferior, tal como 2-dimetilaminoetilo, acilamino-alquilo inferior, tal como 2-acetilaminoetilo, tal como carboximetilo, 2-carboxietilo, carbamoilmetilo ó 2-carbamoiletilo, ureidoetilo ó sulfonalquilo inferior, tal como sulfometilo ó 2-sulfoetilo, piridilo sustituido, N-oxopiridilo, pirimidilo, piridazinilo, N-oxopiridazinilo,

15 pirazolilo, imidazolilo, tiazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1H-tetrazolilo ó 2H-tetrazolilo, tal como especialmente 5-metil-1,2,3-tiadiazolilo-2-iltiommetilo, 1-metil-1H-tetrazol-5-iltiommetilo ó 1-(2-dimetil-aminoetil)-1H-tetrazol-5-iltiommetilo. Son de destacar especialmente el cefacetrilo

20 (R_1 = hidrógeno, R_2 = ciano, R_3 = hidrógeno, R_4 = acetoximetilo; The Merck Index, página 247), la cefoxitina (R_1 = hidrógeno, R_2 = tien-2-ilo, R_3 = metoxi, R_4 = carbamoiloximetilo; The Merck Index, pag. 245), la cefuroxima (R_1 = cis-metoxiimino, R_2 = fur-2-ilo,

25 R_3 = hidrógeno, R_4 = carbamoiloximetilo, J. Antibiotics, 29, 29 (1976), Antimicrob. Agents Chemother. 9, 510 (1976)), la cefazolina (R_1 = hidrógeno, R_2 = tetrazol-1-ilo, R_3 = hidrógeno, R_4 = 5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-iltiommetilo; The Merck Index, pag. 245), el cefamandol

30

(R₁ = hidroxí, R₂ = fenilo, R₃ = hidrógeno, R₄ = 1-metil-tetrazol-5-iltiométilo, publicación alemana DOS 2 162 575), la CGP 11 481 (R₁ = m-metilsulfonilaminofenilo, R₂ = amino, R₃ = hidrógeno, R₄ = metoxi, publicación alemana DOS 2 636 962) ó bien sus sales, tales como las sales sódicas, ante todo, el cefotiam (= SCE - 963 = CGP 14 221 / E, R₁ = hidrógeno, R₂ = 2-imino-4-tiazolin-4-ilo, R₃ = hidrógeno, R₄ = 1-(2-dimetilaminoetil)-1H-tetrazol-5-iltiométilo, por ejemplo, como dihidrocloruro, patente US 4 080 498), así como la SCE - 1365 R₁ = syn-metoxiimino, R₂ = 2-imino-4-tiazolin-4-ilo, R₃ = hidrógeno, R₄ = 1-metil-1H-tetrazol-5-iltiométilo, por ejemplo, como sal sódica, Chem. Pharm. Bull. 25 (11), 3115 (1977)), la cefc-taxina (= HR - 756, R₁ = syn-metoxiimino, R₂ = 2-imino-4-tiazolin-4-ilo, R₃ = hidrógeno, R₄ = acetoximétilo, sal sódica, ibid.), y la CGP 17845 (R₁ = syn-metoxiimino, R₂ = 2-imino-4-tiazolin-4-ilo, R₃ = hidrógeno, R₄ = hidrógeno, sal sódica, publicación alemana DOS 28 10 922). Otras 7β -[2-(2-imino-4-tiazolin-4-il)-2-metoxiimino- y también 2-hidroxiiminoacetamido]-cefaloesporinas se conocen por las publicaciones alemanas DOS 2 707 565, 2 727 753 y 2 737 504.

Antibióticos de aminoglicosido adecuados son asimismo conocidos. Sus características estructurales se desprenden de la representación resumida, tal como R. Reiner, Antibiotica, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1974, páginas 136 - 146. Los antibióticos de aminoglicósidos son una clase preferente. Es de destacar el grupo de las canamicinas, especialmente la canamicina A (The Merck Index, pag. 692), la amicacina [Mitsuhashi et al., J. Antibiotic (Japan), 27 189 (1974), Price et al., Antimicrobial Agents & Chemotherapy, 5, 143 (1974)], la dibecacina (The Merck Index, pag. 395) y la tobramicina (ibid. pag. 1220), el grupo de las sisomicinas tal como la sisomicina (ibid., pag. 1105), la netilmicina (N-etil-sisomicina, publicación alemana DOS 2 437 160), la SCH 22 591 (5-

episisonicina, patente US 4 000 261) y la SCH 21420 (Antimicrobial Agents in Chemotherapy 13, 891 (1978)) así como, en primer lugar, el grupo de las gentamicinas, ante todo la gentamicina C (The Merck Index, pag. 565 y 566).

5 Los antibióticos adecuados para las mezclas sinérgicas se pueden emplear, según sus propiedades de disolubilidad y en dependencia de la presencia de grupos básicos y/o ácidos, como compuestos libres ó como sales.

Los antibióticos con grupos ácidos y básicos se pueden emplear en forma de las sales internas, es decir, en forma zwitteriónica. Los antibióticos que tienen un carácter primordialmente básico se pueden emplear como sales de adición de ácido estables, por ejemplo, con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico ó ácido fosfórico, ó con ácidos carboxílicos ó sulfónicos orgánicos adecuados, tales como con ácidos mono-, di- ó tricarboxílicos alifáticos, por ejemplo, ácido acético, ácido malónico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido 4-(N,N-dipropilsulfamoil) benzóico (probenecida), con ácido p-toluenosulfónico, ácido α - ó β -naftalensulfónico ó ácido naftalen-disulfónico, especialmente ácido naftalen-1,5-disulfónico. Los antibióticos que tienen un carácter primordialmente ácido pueden formar sales estables con bases y emplearse en ésta forma. Sales preferentes de ésta clase son, especialmente, las sales no tóxicas, farmacéuticamente utilizables, tales como las sales de metal alcalino ó de metal alcalino-térreo, por ejemplo, las sales del sodio, potasio, magnesio ó calcio, además, las sales amónicas con amoniaco ó aminas orgánicas adecuadas, entrando en primer lugar en consideración las mono-, di- ó poliaminas, primarias, secundarias ó terciarias, alifáticas, cicloalifáticas, cicloalifático-alifáticas y aralifáticas, así como las bases heterocíclicas para la formación de las sales, tales como las alquilo in-

10

15

20

25

30

ferior-aminas, por ejemplo, trietilamina, hidroxialquilo inferior-aminas, por ejemplo, 2-hidroxi-etilamina, bis-(2-hidroxi-etil)-amina ó tris-(2-hidroxi-etil)-amina, los ésteres alifáticos básicos de los ácidos carboxílicos, por ejemplo, 4-aminobenzoato de 2-dietilaminoetil-
5 lo, las alquilenas inferior-aminas, por ejemplo, 1-etilpiperidina, cicloalquilaminas, por ejemplo, dicitclohexilamina ó bencilaminas, por ejemplo, N,N'-dibencil-etilendiamina, además las bases del tipo piridina, por ejemplo, piridina, colidina ó quinolina.

Los grupos designados en la presente descripción con "inferior" tales como alquilo inferior, alcoxi inferior, alcohol inferior y similares, contienen hasta 7, preferentemente hasta 4 átomos de carbono.

En una mezcla sinérgica según la presente invención puede variar la proporción de mezcla entre la cefsulodin-sodio y el segundo antibiótico entre amplios límites.

Las proporciones de mezcla límite bajo las cuales aún se presenta un sinérgismo dependen desde el microorganismo, del sistema de ensayo empleado y naturalmente del segundo antibiótico. La invención se refiere especialmente a las mezclas sinérgicas
20 donde las proporciones en peso entre el cefsulodin-sodio y el segundo antibiótico se encuentran bajo mantenimiento del efecto sinérgico entre aproximadamente 1:0,001 y 1:4000. La invención se refiere especialmente a las mezclas de cefsulodin-sodio (=1) con una metileno-aminopenicilina, por ejemplo, mecilinam, en proporción en peso de
25 1:0,04 hasta 1:128, con una carboxi-, sulfo- ó ureidopenicilina, por ejemplo, mezlocilina, en una proporción en peso de 1:0,04 hasta 1:3125, con un aminoglicósido, por ejemplo, gentamicina, en las proporciones en peso de 1:0,004 hasta 1:5, especialmente 1:0,06 hasta 1:0,09 y con una cefalosporina, por ejemplo, CGP 14221 / E, en unas
30 proporciones en peso entre 1:0,0155 y 1:5.

La invención se refiere especialmente a las mezclas descritas en los ejemplos.

Las mezclas sinérgicas de la presente invención se emplean para la obtención de preparados farmacéuticos que tienen una cantidad eficaz de las mezclas de sustancia activa arriba mencionada, solo ó en mezcla con los excipientes ó agentes auxiliares farmacéuticamente utilizables, sólidos ó líquidos, inorgánicos ú orgánicos usuales, por ejemplo, agentes de conservación, de estabilización, humectación y/ó de emulsión, facilitadores de la solubilidad, sales para regular la presión osmótica y/ó tampones. Tales agentes auxiliares son, por ejemplo, carbohidratos, tales como sacarosa, lactosa, dextrosa, sucrosa, sorbitol, celulosa ó derivados de celulosa, tales como celulosa metilica, celulosa carboximetilica sódica, polietilenglicol, polivinilpirrolidona y, especialmente D-manita.

Los preparados farmacéuticos contienen un 0,1 % hasta 100 %, especialmente un 1 % hasta 90 % de la mezcla de sustancia activa y para la dosificación más comoda se llenan generalmente en formas de unidades de dosificación de 0,1 g hasta 10 g, por ejemplo, en ampollas ó viales. Una forma preferente son las ampollas secas de las cuales se puede preparar antes del uso una solución inyectable, de infusión ó de goteo mediante adición de la cantidad de agua, en caso dado libre de pirógeno, necesaria ó de otro disolvente fisiológicamente compatible, tal como solución fisiológica de cloruro sódico ó de un disolvente conteniendo plasma.

La obtención de los preparados farmacéuticos se efectua en forma en sí conocida y general, normalmente por vía no química, por ejemplo, mediante procedimientos de mezcla, disolución, secado ó liofilización convencionales.

Las mezclas sinérgicas, ó bién los preparados farmacéuticos preparados de ellas, se administran ante todo por vía

parenteral, especialmente intravenosa, intramuscular ó subcutanea-
mente. La aplicación se efectua bién en una sola vez, en dósís altas
(terapia de choque), en dósís consecutivas más pequeñas ó como apli-
cación continua (por ejemplo, infusión continua). La dosificación
5 depende de la clase y del grado de gravedad de la infección, del peso
y del estado general del paciente y de la forma de aplicación y
deberá determinarse por el médico para cada caso. Por lo general se
encuentra la dosificación entre 1 y 100 mg/kg en la aplicación paren-
teral.

10 Para las mezclas sinérgicas conteniendo cefsul-
lodín-sodio y un aminoglicosido se encuentra la dosificación en
aproximadamente 3 hasta 63 mg/kg, especialmente en aproximadamente
3,5 hasta 40 mg/kg encontrándose las proporciones de mezcla entre
cefsulodin-sodio y aminoglicosido, por ejemplo, a amicacina prefe-
15 rentemente entre 1:0,06 y 1:0,22. Para las mezclas con aminoglicosidos
de eficacia más fuerte, por ejemplo, con gentamicina, se encuentra
la dosificación entre aproximadamente 3,5 hasta 36 mg / kg y las
proporciones de mezcla se encuentran entre aproximadamente 1:0,06
y 1:0,09.

20 La parte experimental a continuación y los ejem-
plos sirven para la ilustración de la invención. Con ello no se pre-
tende limitación alguna en la invención.

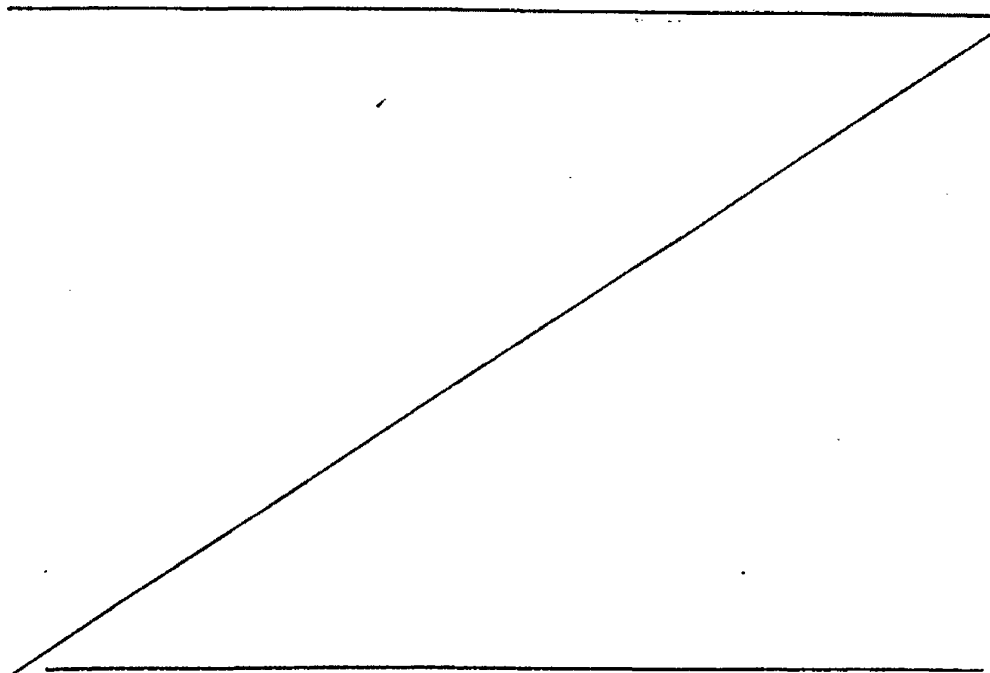
Parte experimental

25 Los efectos sinérgicos, es decir sobre-aditi-
vos, antibióticos, se determinaron mediante las siguientes disposicio-
nes de ensayo:

30 1. Demostración del efecto sinérgico in vitro:

Las sustancias A y B a combinar se diluyen en DST Broth OXOID en disposición de tablero de ajedrez con ayuda de sistema de microtitulo en 1:2 etapas. Aquí se combinan todas las concentraciones de la sustancia A con todas las concentraciones de la sustancia B y a continuación se inyecta con una suspensión de bacterias standard (concentración final aproximadamente 10^4 germenes/cc). Después de incubar durante 18 horas a 37°C se determina la inhibición del crecimiento de bacterias. Las concentraciones inhibidoras se calculan según Kerry et al. (J. Antimicrob. Chemotherapy 1, 417 - 427, 1975) en "Fractional Inhibition Concentrations" = "FIC", valiéndose una FIC de ≤ 0.7 como demostración de una interacción sinérgica de los participantes de la combinación.

Como ejemplos se mencionan en la tabla 1 algunos de los valores MIC hallados contra una serie de microorganismos por la cefsulodina-sodio, mecilinama, mezlocilina y gentamicina solas, así como los valores MIC de algunas mezclas donde se presenta sinérgismo.



T A B L A 1

Microorganismo	Antibio- tico A solo	Antibio- tico A en com- binación con B	Antibio- tico B solo	Antibio- tico B en combi- nación con A	FIC
	Cefsulodina-Na (A)		Mecilinama (B)		
<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> 799A	1	0,25	1000	32	0,28
<i>Escherichia</i> <i>coli</i> 12 - 44	25	12,5	2	0,12	0,56
<i>Klebsiella</i> <i>pneumoniae</i> 1132	25	6,2	1	0,25	0,50
<i>Klebsiella</i> <i>pneumoniae</i> 1136	50	12,5	1	0,25	0,50
<i>Proteus</i> <i>rettgeri</i> 1121	12,5	0,4	3,2	1,6	0,53
	Cefsulodina-Na (A)		Mezlocilina (B)		
<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> G 121	1,2	0,04	25	12,5	0,53
<i>Staphylococcus</i> <i>aureus</i>	3,2	0,2	3,2	1,6	0,56
<i>Klebsiella</i> <i>pneumoniae</i> 1	50	25	1,25	0,16	0,63
<i>Proteus</i> <i>mirabilis</i> 1077	50	12,5	1	0,25	0,50
	Cefsulodina-Na (A)		Gentamicina (B)		
<i>Proteus rettgeri</i> 1121	12,5	0,8	1	0,5	0,56
<i>Proteus</i> <i>aeruginosa</i> 410	2	0,06	0,5	0,25	0,53
<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i> 1140	8	2	32	4	0,38
<i>Escherichia coli</i> 576	64	32	2	0,25	0,63

2. Demostración del efecto sinérgico in vivo en infecciones sistémicas en el ratón:

Las sustancias A y B a combinar se diluyen en etapas 1:3 hasta 1:3,3, de manera que la concentración media de la cantidad correspondiente al ED₅₀ contenga una cantidad correspondiente de sustancia A ó bien B.

Ratones MF 2 hembras con un peso de 18 - 22 g. se reparten arbitrariamente en grupos (n = 20) y se infectan intraperitonealmente con una suspensión de gérmenes standard que según cepa representa 5 hasta >20 LD₅₀. Inmediatamente después de la infección y 3 horas después se tratan los ratones subcutáneamente por grupos con diluciones de las sustancias A ó bien B, así como sus combinaciones. Estas combinaciones se preparan poco antes de la aplicación mediante mezcla de cada dilución de la sustancia A con cada dilución de la sustancia B. Al quinto día después de la infección se determinan las proporciones de supervivencia. Las proporciones de supervivencia de los ratones que se determinaron con las sustancias A ó bien B solas se comparan con aquellas que se obtuvieron con las combinaciones de las sustancias. Como sinérgicamente eficaz se determina aquella combinación que ha protegido más animales contra la muerte, a lo que hubiese sido de esperar con la eficacia independiente de las sustancias.

Las proporciones de supervivencia halladas, expresado en porcentaje de animales sobrevivientes en las infecciones con algunos microorganismos puros y en las infecciones mixtas se ha indicado para cefsulodina-sodio, mecilinam, mezlocilina, gentamicina y CGP 14 221/E solas, así como para las correspondientes mezclas, en la tabla 2.

T A B L A 2

Microorganismo infectador	Antibiótico	Dosis S.C. mg/kg	% de supervivientes	
			Antibiótico solo	Combinación
Escherichia coli 205	Cefsulodina-Na	25	5	90
	Mecilinama	1	0	
	Cefsulodina-Na	20	5	75
	Mecilinama	2	0	
	Cefsulodina-Na	20	20	90
	Mezlocilina	50	0	
	Cefsulodina-Na	40	10	95
	CGP 14221/e	0,62	0	
Cefsulodina-Na	20	0	90	
CGP 14221/E	2,5	0		
Escherichia coli 205 R ⁺ TEM	Cefsulodina-Na	40	0	70
	CGP 14221/E ¹	1,2	10	
Klebsiella pneumoniae 329	Cefsulodina-Na	40	0	85
	Mecilinama	300	0	
	Cefsulodina-Na	80	5	100
	Mecilinama	300	0	
	Cefsulodina-Na	40	0	90
	Mezlocilina	300	0	
	Cefsulodina-Na	50	0	85
	Gentamicina	0,2	30	
Klebsiella pneumoniae 327	Cefsulodina-Na	100	0	85
	CGP 14221/E	20	0	
	Cefsulodina-Na	50	0	85
	CGP 14221/E	40	0	

T A B L A 2 (continuación)

Microorganismo infectador	Antibiotico	Dosis S.C. mg/kg	% de supervivientes Antibiotico solo	Combinación
Klebsiella pneumoniae 329	Cefsulodin-Na	100	0	70
+ Escherichia coli 205	CGP 14221/E	20	0	

1) hidrocloruro de ácido 7β - $\frac{2}{2}$ -(2-imino-1,3-tiazolin-4-il)-acetamido- $\frac{7}{3}$ - $\frac{1}{1}$ -(3-dimetilamino)-tetrazol-5-iltio-metil- $\frac{7}{3}$ -cefem-4-carboxílico (Gefotiana)

3. Demostración del efecto sinérgico in vivo en la pielonefritis experimental (infecciones mixtas) en el ratón:

Los ratones se tratan intravenosamente con 10 mg/kg de Caragheenan. 7 días después se infectan éstos intravenosamente con una suspensión standard de bacterias. Una hora después de la infección, 6 horas después y en cada caso 2 veces al día en 4 y a continuación en los días siguientes se tratan los ratones subcutáneamente con las sustancias a comprobar solas y sus combinaciones. 2 días después del último tratamiento se matan los animales, se seccionan y se comprueba el número de gérmenes en los riñones.

El número de animales hallados, expresado en porcentajes, que en el tratamiento con Cefsulodina-sodio y gentamicina solas y en combinación mostraron una liberación total en los riñones de ambos microorganismos se indican en la tabla 3.

T A B L A 3

Microorganismo infectador	Antibiótico	Dosis s.c. mg/lg	Liberación de los riñones de ambos microorganismos (% de animales)	
			Antibiótico solo	Combinación
Pseudomonas aeruginosa	Cefsulodina-Na	25	0	
+				70
Escherichia coli	Gentamicina	1	0	
Pseudomonas aeruginosa	Cefsulodina-Na	25	10	
+				90
Klebsiella pneumoniae	Gentamicina	2,5	40	
	Cefsulodina-Na	25	10	
	Gentamicina	0,5	0	50

Preparados farmacéuticosEjemplo 1

5

Ampollas secas ó viales conteniendo 0,50 g de Cefsulodina-sodio y 0,02 g de Mecilinama (1:0,04) se preparan como sigue:

Composición (Para 1000 ampollas ó viales)

10

Cefsulodina-sodio	500 g
Mecilinama	20 g
Manita	6 g
	<hr/>
	526 g

Los componentes se mezclan homogéneamente y en cada caso 0,526 g de la mezcla se llena bajo condiciones asépticas en una ampolla ó vial. Las ampollas ó viales se cierran y comprueban.

5 En igual forma se preparan ampollas ó viales con correspondientes cantidades de Mezlocilina, Gentamicina ó CGO 14221/E como segundo componente de sustancia activa.

Ejemplo 2

10 Ampollas secas ó viales conteniendo 1 g de Cefsulodina-sodio y 0,1 g de Mecilinama (1:0,1) se preparan como sigue:

Composición (para 1000 ampollas ó viales):

	Cefsulodina-sodio	1000 g
	Mecilinama	100 g
15	Manita	100 g
		<hr/>
		1200 g

20 Los componentes se mezclan homogéneamente y en cada caso 1,2 g de la mezcla se llena bajo condiciones asépticas en una ampolla ó en un vial. Las ampollas ó viales se cierran y comprueban.

En igual forma se preparan ampollas ó viales con cantidades correspondientes de Mezlocilina, Gentamicina ó CGP 14221/E como segundo componente auxiliar.

25 Ejemplo 3

Ampollas secas ó viales conteniendo 2,0 g de Cefsulodina-sodio y 0,2 g de Mecilinama (1:0,1) se preparan como sigue:

Composición (para 1000 ampollas ó viales):

Cefsulodina-sodio	2000 g
Mecilinama	200 g
Manita	200 g
	<hr/>
	2400 g

5

Los componentes se mezclan homogéneamente y en cada caso se llenan 2,4 g de la mezcla bajo condiciones asépticas en una ampolla ó vial. Las ampollas ó viales se cierran y comprueban.

En igual forma se preparan ampollas ó viales con correspondientes cantidades de Mezlocilina, Gentamicina ó CGO 14221/E como segundo componente de sustancia activa.

10

Ejemplo 4

15

Ampollas secas ó viales conteniendo 2 g de Cefsulodina-sodio y 1 g de Mecilinama (1:0,5) se preparan como sigue:

Composición (para 1000 ampollas ó viales):

Cefsulodina-sodio	2000 g
Mecilinama	1000 g
Manita	300 g
	<hr/>
	3300 g

20

Los componentes se mezclan homogéneamente y en cada caso 3,3 g de la mezcla se llena bajo condiciones asépticas de una ampolla ó vial. Las ampollas ó viales se cierran y comprueban.

25

En igual forma se preparan ampollas ó viales con cantidades correspondientes de Mezlocilina, Gentamicina ó CGP 14221/E como segundo componente de sustancia activa.

Ejemplo 5

Ampollas secas ó viales conteniendo 1 g de Cefsulodina-sodio y 1 g de Mecilinama (1:1) se preparan como sigue:

5 Composición (para 1000 ampollas ó viales):

Cefsulodina-sodio	1000 g
Mecilinama	1000 g
Manita	<u>200 g</u>
	2200 g

10 Los componentes se mezclan homogéneamente y en cada caso 2,2 g de la mezcla se llena bajo condiciones asépticas en una ampolla ó vial. Las ampollas ó viales se cierran y se comprueban.

15 En igual forma se preparan ampollas ó viales con cantidades correspondientes de Mezlocilina, Gentamicina ó CGP 14221/E como segundo componente de sustancia activa.

Ejemplo 6

20 Ampollás secas ó viales conteniendo 1 g de cefsulodina-sodio y 2,5 g de Mecilinama (1:2,5) se preparan como sigue:

Composición (para 1000 ampollas ó viales):

25 Cefsulodina-sodio	1000 g
Mecilinama	2500 g
Manita	<u>350 g</u>
	3850 g

Los componentes se mezclan homogéneamente y en cada caso 3,85 g de la mezcla se llena bajo condiciones asépticas en una ampolla ó vial. Las ampollas ó viales se cierran y se comprueban.

30 En igual forma se preparan ampollas ó viales con

cantidades correspondientes de Mezlocilina ó CGP 14221/E como segundo componente de sustancia activa.

Ejemplo 7

5

Ampollas secas ó viales conteniendo 0,25 g de Cefsulodina-sodio y 0,937 de Mecilinama (1:3,75) se preparan como sigue:

Composición (para 1000 ampollas ó viales):

10	Cefsulodina-sodio	250 g
	Mecilinama	937 g
	Manita	100 g
		<hr/>
		1287 g

15 Los componentes se mezclan homogéneamente y en cada caso 1,287 g de la mezcla se llena bajo condiciones asépticas en una ampolla ó vial. Las ampollas ó viales se cierran y se comprueban.

En igual forma se preparan ampollas ó viales con cantidades correspondientes de Mezlocilina ó CGP 14221/E como segundo componente de sustancia activa.

20

Ejemplo 8

25 Ampollas secas ó viales conteniendo 0,25 g de Cefsulodina-sodio y 1,875 g de Mecilinama (1:7,5) se preparan como sigue:

Composición (para 1000 ampollas ó viales):

	Cefsulodina-sodio	250 g
	Mecilinama	1875 g
	Manita	200 g
		<hr/>
30		2125 g

Los componentes se mezclan homogéneamente y en cada caso 2,125 g de la mezcla se llena bajo condiciones asépticas en una ampolla ó vial. Las ampollas ó viales se cierran y se comprueban.

5 En igual forma se preparan ampollas ó viales con cantidades correspondientes de Mezlocilina ó CGP 14221/E como segundo componente de sustancia activa.

Ejemplo 9

10 Según los ejemplos 1 hasta 8 se pueden preparar empleando las mismas proporciones de mezcla ampollas secas ó viales que, además de la Cefsulodina-sodio y manita contengan una cantidad correspondiente de ácido clavulánico, 4,4-dióxido de ácido penicilánico, carbenicilina, ticarcilina, sulfocilina, azlocilina, Bay -
15 K4999, piperazilina, cefacetil, cefoxitina, cefuroxima, cefazolina, cefamandol, CGP 11481, cefotiam, SCE-1365, cefotaxima, CGP - 17845, canamicina A, amicacina, dibecacina, tobramicina, sisomicina, netilmicina, SCH - 22591, SCH - 21420, ó una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.
20

25 Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar, que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle, en cuanto no alteren su principio fundamental.

Reivindicaciones

5 1. Procedimiento para la obtención de un antibiótico de efecto sinérgico, caracterizado porque cefsulodin-sodio y un segundo antibiótico de uno de los grupos de los inhibidores de las β -lactamasas, penicilinas, cefaloesporinas o aminoglicósidos se hacen interaccionar sinérgicamente junto con excipiente farmacéutico en forma homogénea.

10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que las proporciones en peso entre el cefsulodin-sodio y el segundo antibiótico se encuentran entre 1:0,001 y 1:4000.

15 3. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se interaccionan cefsulodin-sodio y un inhibidor de β -lactamasas, por ejemplo, ácido clavulánico ó 4,4-dióxido de ácido penicilánico, ó una sal del mismo.

20 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se interaccionan cefsulodin-sodio y una carboxipenicilina, por ejemplo, carbenicilina o ticarcilina, o una sal del mismo.

25 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se interaccionan cefsulodin-sodio y una sulfopenicilina, por ejemplo, sulfocilina, o una sal del mismo.

30 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se interaccionan cefsulodin-sodio y una ureidopenicilina, por ejemplo, azlocilina, mezlocilina, Bay K4999 ó piperacili-

na, o una sal del mismo.

5 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se interaccionan cefsulodin-sodio y una metileno-aminopenicilina, por ejemplo, mecilinam, o una sal del mismo.

10 8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se interaccionan cefsulodin-sodio y una cefaloesporina, por ejemplo, cefacetril, cefoxitina, cefuroxima, cefazolina, cefamandol, CGP-11481, cefotiam, SCE-1365 ó cefotaxima, o una sal del mismo.

15 9. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se interaccionan cefsulodin-sodio y una cefaloesporina, por ejemplo, CGP 17845, o una sal del mismo.

20 10. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque se interaccionan cefsulodin-sodio y un aminoglicósido, por ejemplo, canamicina A, amicacina, dibecacina, tobramicina, sisomicina, netilmicina, SCH-22591, SCH-21 420, gentamicina C ó una sal del mismo.

25 11. Procedimiento para la obtención de un antibiótico de efecto sinérgico, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 24 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

4 JUN. 1979

CIBA - GEIGY AG
J. M. GÓMEZ ACEBO Y POMBO
P. P.