

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 530 963**

51 Int. Cl.:

A61P 31/04 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/045 (2006.01)

A61K 31/05 (2006.01)

A61K 31/43 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.05.2006 E 06744753 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014 EP 1879655**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende un agente antibacteriano y una sustancia activa seleccionada entre carveol, carvacrol, alfa-ionona, beta-ionona y timol**

30 Prioridad:

13.05.2005 WO PCT/IB2005/001313

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

09.03.2015

73 Titular/es:

**ADVANCED SCIENTIFIC DEVELOPEMENTS
(100.0%)**

**10 RUE LOUKSOUS, QUARTIER LONGCHAMPS
20200 CASABLANCA, MA**

72 Inventor/es:

REMMAL, ADNANE

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 530 963 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que comprende un agente antibacteriano y una sustancia activa seleccionada entre carveol, carvacrol, alfa-ionona, beta-ionona y timol

5 La invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende dos sustancias terapéuticamente activas, una de las cuales ejerce una acción de potenciación sobre la otra, así como la utilización de dicha composición.

Se sabe que la eficacia de los agentes terapéuticos depende de las dosis utilizadas, lo que obliga, en el caso de resistencias parciales a aumentar las dosis de los agentes terapéuticos para alcanzar la eficacia deseada. Este aumento de la dosis conduce a problemas de aparición de efectos secundarios indeseables y de toxicidad aguda o crónica, que pueden complicar considerablemente el estado de los pacientes tratados.

10 Esta resistencia parcial puede llegar a ser una resistencia total. En este caso, el aumento de las dosis ya no tiene ningún efecto terapéutico beneficioso, y solo se observan los efectos de toxicidad. El tratamiento consiste entonces en cambiar el agente terapéutico.

Esta cascada puede repetirse y conducir a la situación más grave: la resistencia total a múltiples agentes terapéuticos (resistencia a multi-fármacos).

15 Así, en particular, las enfermedades inmunodeprimidas, llegan a ser cada vez más difíciles de tratar y por tanto se ve reducida la esperanza de vida de quienes las padecen. Además, la calidad de vida de los pacientes es muy afectada por la administración de altas dosis de agentes terapéuticos.

20 La invención tiene por objeto paliar estos problemas proponiendo asociar al menos dos sustancias terapéuticamente activas, de las cuales una potencia la actividad de la otra, lo que permite no solamente rebajar las dosis de cada sustancia terapéuticamente activa, sino igualmente tratar los pacientes afectados por infecciones por gérmenes resistentes.

Para este fin, la invención propone una composición farmacéutica caracterizada porque comprende:

- al menos una primera sustancia terapéuticamente activa

y

25 - al menos una segunda sustancia terapéuticamente activa, que es un antibiótico,

en la cual la primera y segunda sustancias se eligen como se define en la reivindicación 1.

La primera sustancia terapéutica puede ser obtenida simplemente por síntesis química o a partir de una fuente vegetal.

30 Son antibióticos conocidos betalactaminas, cefalosporinas, fosfomicina, glicopéptido, polimixinas, gramicidinas, tirodidina, aminósidos, macrólidos, lincosamidas, sinergistinas, fenicoles, tetraciclinas, ácido fusídico, oxazolidinonas, rifamicinas, quinolonas, fluoroquinolonas, productos nitrados, sulfamidas, trimetotrima y sus mezclas; o incluso penicilinas, oxacilina, cloxacilina, ampicilina, amoxicilina, bacampicilina, metampicilina, pivampicilina, azlocilina, mezlocilina, piperacilina, ticarcilina, pivmecicilam, sulbactam, tazobactam, imepenem, cefalexina, cefadroxilo, cefaclor, cefatrizina, cefalotina, cefapirina, cefazolina, cefoxitina, cefamandol, cefotetan, cefuroxima, cefotaxima, cefsulodina, cefoperazona, cefotiam, ceftazidima, ceftriaxona, cefixima, cefpodoxima, cefepima, latamoxef, aztreonam, vancomicina, vancocina, teicoplanina, polimixina B, colistina, bacitracina, tirotricina, estreptomina, kanamicina, tobramicina, amikacina, sisomicina, dibekacina, netilmicina, espectinomicina, espiramicina, eritromicina, josamicina, roxitromicina, claritromicina, azitromicina, lincomicina, clindamicina, virginiamicina, pristinamicina, dalfopristina-quinupristina, cloranfenicol, tianfenicol, tetraciclina, doxiciclina, minociclina, ácido fusídico, linezolidina, rifamicina, rifampicina, ácido nalidíxico, ácido oxolínico, ácido pipemídico, flumequina, pefloxacina, norfloxacina, ofloxacina, ciprofloxacina, enoxacina, esparfloxacina, levofloxacina, moxifloxacina, nitroxolina, tilboquinol, nitrofurantoina, nifuroxazida, metronidazol, omidazol, sulfadiazina, sulfametizol, trimetoprima, isoniazida y sus derivado y mezclas. Estos antibióticos, y más particularmente la amoxicilina, se pueden utilizar eventualmente en combinación con ácido clavulánico.

45 Una composición antibiótica muy particularmente preferida, descrita en la reivindicación 1, es una composición en la cual la primera sustancia terapéuticamente activa es carvacrol y el antibiótico es amoxicilina o rifampicina.

Otra composición antibiótica muy particularmente preferida, descrita en la reivindicación 1, es una composición antibiótica en la cual dicha primera sustancia terapéuticamente activa es carveol y el antibiótico es ampicilina, cloranfenicol, tetraciclina, estreptomina, eritromicina o polimixina B.

50 Incluso otra composición antibiótica muy particularmente preferida, descrita en la reivindicación 1, es una composición antibiótica en la cual dicha primera sustancia terapéuticamente activa es alfa-ionona o beta-ionona y el antibiótico es cefazolina.

Además otra composición antibiótica muy particularmente preferida, descrita en la reivindicación 1, es una composición antibiótica en la cual dicha primera sustancia terapéuticamente activa es timol y el antibiótico es isoniazida.

5 Igualmente una composición antibiótica en la cual dicha primera sustancia terapéuticamente activa es carvacrol y el antibiótico es amoxicilina asociada a ácido clavulánico es muy particularmente preferida, y está descrita en la reivindicación 1.

10 La invención propone igualmente un kit caracterizado porque contiene al menos un primer recipiente que contiene una primera sustancia terapéuticamente activa y al menos un segundo recipiente que contiene una segunda sustancia terapéuticamente activa que es un antibiótico, en el cual las primera y segunda sustancias se eligen como se define en la reivindicación 1.

La invención propone finalmente un tratamiento de una infección debida a una bacteria, caracterizado porque se administra a un paciente afectado por una infección debida a una bacteria, de manera simultánea o secuencial, al menos una primera sustancia terapéuticamente activa y al menos una segunda sustancia terapéuticamente activa que es un antibiótico, en el cual las primera y segunda sustancias se eligen como se define en la reivindicación 1.

15 Preferentemente se administra de manera simultánea o secuencial, a un paciente afectado por una infección debida a una bacteria entre 10 y 200 mg/kg de peso del paciente/día de dicha primera sustancia terapéuticamente activa y entre 1 y 100 mg/kg de peso del paciente/día de dicha segunda sustancia terapéuticamente activa que es un antibiótico.

20 La invención será mejor comprendida y otros fines y ventajas de la misma aparecerán más claramente de la lectura de la descripción explicativa siguiente y que hace referencia a la única figura de los dibujos anexos que representa los resultados del ensayo *in vivo* realizado en ratones experimentalmente infectados con *Klebsiella pneumoniae* con fuerte resistencia, y que no son tratados, que son tratados con amoxicilina sola, son tratados con carveol y solo, que son tratados con una composición farmacéutica antibacteriana según la invención que contiene amoxicilina y carveol.

25 La composición farmacéutica de la invención comprende como primera sustancia terapéuticamente activa timol, carvacrol, carveol, alfa-ionona, beta-ionona, sus isómeros, así como sus mezclas, en forma pura.

Estos compuestos tienen propiedades antibióticas muy conocidas.

30 El timol, el carvacrol y el carveol, la alfa-ionona y la beta-ionona se encuentran en proporciones variadas en diferentes extractos de plantas aromáticas, es decir que pueden ser purificados a partir de estas plantas. Sin embargo, se pueden obtener simplemente por síntesis química.

Ahora los inventores han descubierto que estos compuestos tienen un efecto de potenciación sobre numerosas sustancias terapéuticamente activas, entre las que se encuentran antibióticos conocidos y ya utilizados como medicamentos específicos de esta especialidad.

35 La segunda sustancia terapéuticamente activa comprendida en la composición farmacéutica de la invención es pues un antibiótico, que ya es conocido como tal y ya es utilizado como medicamento específico de esta especialidad y cuya actividad es potencializada.

La segunda sustancia terapéuticamente activa comprendida en la composición farmacéutica de la invención es, por consiguiente, un antibiótico que ya es conocido como tal y que ya se utiliza como medicamento específico de esta especialidad y cuya actividad se potencia.

40 Los ejemplos de antibióticos conocidos y ya utilizados como medicamentos específicos de esta especialidad que pueden ser utilizados en la composición farmacéutica de la invención, y cuyo efecto será potencializado por la primera sustancia pura terapéuticamente activa, pertenecen a varias familias: la familia de las beta-lactaminas representada por amoxicilina y ampilina, la familia de las cefalosporinas representada por cefazolina, la familia de las tetraciclinas representada por clortetraciclina, la familia de las rifamicinas representada por rifampicina, la familia de los péptidos representada por polimixina, la familia de los aminósidos representada por estreptomina, la familia de los fenicoles representada por cloranfenicol y la familia de los macrólidos representada por eritromicina.

Estos compuestos pueden ser utilizados solos o en combinación de uno con otro.

50 Se prefiere muy particularmente amoxicilina, eventualmente asociada a ácido clavulánico, ampilina, tetraciclina, eritromicina, estreptomina, cloranfenicol, rifampicina, isoniazida, cefazolina y polimixina B utilizadas en combinación muy particularmente con carvacrol, carveol, timol, alfa- y beta-ionona, como se ha definido en la reivindicación 1.

Teniendo en cuenta el efecto potenciador ejercido por la primera sustancia terapéuticamente activa definida en la invención, se pueden utilizar igualmente con éxito otros antibióticos conocidos o por conocer; lo que no forma parte de la invención reivindicada.

La composición farmacéutica según la invención se puede formular en una forma adaptada para administración simultánea o secuencial de dichas al menos primera y segunda sustancias terapéuticamente activas.

5 La forma galénica de la composición farmacéutica de la invención será adaptada a su utilización. Por ejemplo, se podrá utilizar en forma de solución, suspensión, sello u otras. Las composiciones para administración parenteral son generalmente soluciones o suspensiones estériles farmacéuticamente aceptables que pueden eventualmente ser preparadas extemporáneamente en el momento de su empleo.

10 Para la preparación de soluciones o suspensiones no acuosas, se pueden utilizar aceites vegetales naturales, tales como aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de parafina o ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. Las soluciones acuosas estériles pueden estar constituidas por una solución de las sustancias terapéuticamente activas en agua. Las soluciones acuosas convienen para la administración intravenosa en la medida en que su pH esté ajustado convenientemente y en que esté lograda la isotonicidad, por ejemplo, por adición de una cantidad suficiente de cloruro de sodio o de glucosa.

15 En efecto, teniendo en cuenta la estructura química de los antibióticos, y por otra parte, vista la estructura química de carveol, carvacrol, timol, alfa-ionona y beta-ionona se piensa pero sin estar vinculado a esta teoría, que el carveol, carvacrol, timol, alfa-ionona y beta-ionona y sus isómeros y mezclas interaccionan con los antibióticos formando complejos que tienen una estructura que se difunde más fácilmente en los líquidos fisiológicos del organismo y que se difunde más fácilmente en el citoplasma de las células infectadas dianas.

20 Pero se ha demostrado que cuando los diferentes elementos de la composición farmacéutica de la invención se mezclan en presencia de detergentes, tales como Twenn o Triton o disolventes, tales como etanol y DMSO (dimetilsulfóxido), las moléculas activas de la primera y de la segunda sustancia terapéuticamente activas se asocian con las moléculas de detergentes y de disolventes y no forman complejos de potenciación.

Ahora bien, se ha descubierto que el complejo de potenciación se forma cuando se utiliza una suspensión acuosa de agar-agar, como medio de dispersión por viscosidad.

25 Por tanto, la composición farmacéutica de la presente invención se preparará preferiblemente sin detergente y sin disolvente. Por ejemplo, será puesta en suspensión acuosa y hecha viscosa por agar-agar a una concentración no gelificante, por ejemplo de 1 a 5 gramos de agar-agar por litro de suspensión.

30 La composición farmacéutica de la invención permite tratar infecciones localizadas o sistémicas por gérmenes resistentes con dosis más pequeñas, de cada una de dichas primera y segunda sustancias terapéuticamente activas, que las dosis necesarias para el tratamiento de las mismas infecciones por gérmenes sensibles, por una u otra de dichas primera y segunda sustancias terapéuticamente activas solas. En efecto, la composición de la invención permite utilizar dosis de dicha primera sustancia terapéuticamente activa, cuando está en combinación con dicha segunda sustancia terapéuticamente activa, aproximadamente tres a diez veces inferiores a las necesarias cuando dicha primera sustancia terapéuticamente activa se utiliza sola y dosis de dicha segunda sustancia terapéuticamente activa, cuando está en combinación con dicha primera sustancia terapéuticamente activa, de 2 a 35 10 veces inferiores a las necesarias cuando dicha segunda sustancia terapéuticamente activa se utiliza sola.

En consecuencia, esto permite ofrecer un tratamiento que presenta las ventajas siguientes:

- eficacia contra gérmenes sensibles con dosis muy bajas,
- eficacia contra gérmenes resistentes a un agente terapéutico,
- eficacia contra gérmenes resistentes a varios agentes terapéuticos,
- 40 – lucha contra los fenómenos de recidivas
- lucha contra los fenómenos de selección de gérmenes resistentes.

En todos estos casos, hay una notable disminución de los riesgos de toxicidad y/o aparición de efectos secundarios indeseables muy conocidos por los expertos en la técnica, gracias a la potenciación que permite la administración de dosis muy pequeñas.

45 Además resulta de lo anterior una disminución del coste de producción del tratamiento debido a la baja cantidad de principios activos utilizados.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden presentar en forma de liposomas o en forma de asociación con soportes, tales como ciclodextrinas o polietilenglicoles.

50 Las composiciones farmacéuticas de la invención representan un medio sencillo y eficaz para luchar contra los problemas asociados a los agentes microbianos en general, que son esencialmente resistencia a los agentes terapéuticos y su toxicidad generada por la utilización de grandes dosis.

En efecto, carveol, timol, carvacrol, alfa- y beta-ionona y sus mezclas e isómeros son moléculas sencillas de las que jamás se ha descrito que tengan toxicidad y que teniendo su adición un efecto potenciador sobre la segunda sustancia terapéuticamente activa permiten utilizar dosis mucho más bajas de esta segunda sustancia terapéuticamente activa.

5 El procedimiento de tratamiento de los pacientes afectados por una infección bacteriana consistirá pues, en una primera variante, en administrar a estos pacientes la dosis determinada por el médico de la composición farmacéutica de la invención que contiene las dosis apropiadas de dicha al menos una primera sustancia terapéuticamente activa, combinada en las dosis apropiada con la dicha al menos segunda sustancia terapéuticamente activa, es decir el antibiótico apropiado.

10 En una segunda variante, el procedimiento de tratamiento de los pacientes afectados por una infección bacteriana consistirá en administrar a estos pacientes secuencialmente la dosis determinada por el médico de dicha al menos una primera sustancia terapéuticamente activa, y después la dosis apropiada de dicha al menos una segunda sustancia terapéuticamente activa, es decir, el antibiótico apropiado o la inversa.

15 A este efecto la invención propone un kit que contiene al menos un primer recipiente que contiene una de dichas primeras sustancias terapéuticamente activas, y al menos un segundo recipiente que contiene una de dichas segundas sustancias terapéuticamente activas.

20 Este kit permitirá al personal encargado de preparar según demanda bien sea una mezcla, a las dosis apropiadas de la(s) primera(s) sustancia(s) terapéuticamente deseada(s) y del (de los) antibiótico(s) deseado(s), para una administración simultánea, o bien administrar secuencialmente y de forma separada la dosis apropiada de dicha al menos una primera sustancia terapéuticamente activa y después la dosis apropiada de dicha al menos una segunda sustancia terapéuticamente activa, es decir el antibiótico apropiado, o a la inversa. Sin embargo, se preferirá utilizar una mezcla para la utilización simultánea para permitir que se forme el complejo de potenciación y que actúe inmediatamente tras la administración su paciente.

25 Para mejor hacer comprender la invención se van a describir a continuación ejemplos puramente ilustrativos de diversos modos de realización.

Ejemplo 1: Tratamiento de diferentes cepas de bacterias por amoxicilina potenciada por carveol (Amox-P)

Ensayo *in vitro*: Determinación de la concentración bactericida mínima (CBM) en diferentes cepas de bacterias.

30 El experimento se realizó con varias cepas de bacterias gram-negativas y gram-positivas de diferentes sensibilidades aisladas en un medio hospitalario. El antibiótico utilizado fue amoxicilina que forma parte de los antibióticos más utilizados y más eficaces.

35 Se prepararon composiciones farmacéuticas antibacterianas según la invención mezclando amoxicilina en diferentes concentraciones con carveol a una concentración infra-inhibidora de 0,3 gramos por litro de solución o excipiente (equivalente a 0,3 mg/mL) y se determinó la concentración mínima de amoxicilina en combinación con los 0,3 mg/mL de carveol, para obtener una eficacia bactericida de la mezcla. En cada caso, la actividad antibiótica se analizó bien con la amoxicilina sola, bien con carveol solo o bien con la composición según la invención.

La Tabla 1 siguiente da los resultados de los ensayos estáticos que miden la concentración bactericida mínima (CBM).

Tabla 1

Bacterias en fase de crecimiento exponencial	Composición de la invención	Composición de la invención	Carveol solo
	CBM (µg/mL)	CBM (µg/mL)	CBM (mg/mL)
<i>Escherichia coli</i>	>50	1	2
<i>Salmonella typhimurium</i>	>50	1	2
<i>Kelbsiella pneumoniae</i>	>50	5	2
<i>Bacillus subtilis</i>	>50	1	2
<i>Staphilococcus epidermidis</i>	>50	5	2
<i>Staphilococcus aureus</i>	>50	1	2

De la Tabla 1 se deduce claramente que la composición según la invención tiene una notable acción bactericida sobre las cepas de sensibilidad variable comparada con la amoxicilina sola o el carveol solo.

5 En efecto, de la lectura de la Tabla 1 se comprueba que la composición de la invención tiene una notable acción bactericida sobre las diferentes cepas bacterianas analizadas comparada con la amoxicilina sola o el el carveol solo , y que utilizando carveol a 0,3 mg/mL, es decir a una concentración seis veces más pequeña que la CBM del carveol solo, la concentración de amoxicilina que permite obtener una eficacia bactericida es al menos diez veces inferior a la concentración de amoxicilina sola capaz de ejercer una acción bactericida.

Ejemplo 2

Ensayos *in vivo*

10 Se infectaron experimentalmente varios lotes de 10 ratones por vía intraperitoneal con 1.000.000 de células (unidades formadoras de colonias) de *Klesieblla pneumoniae* resistente a la amoxicilina.

El primer lote estaba constituido por ratones de control infectados no tratados.

El segundo lote estaba constituido por ratones infectados y tratados 24 horas después de la infección (por sonda gástrica) por amoxicilina sola a razón de 10 mg/día por kg de peso de los animales.

15 El tercer lote estaba constituido por ratones infectados y tratados 24 horas después de la infección (por sonda gástrica) por 120 mg/día/kg de carveol solo.

El cuarto lote estaba constituido por ratones infectados y tratados 24 horas después de la infección (por sonda gástrica) por la composición farmacéutica (AMOX-P) según la invención a razón de 2 mg/kg/día de amoxicilina y de 120 mg/kg/día de carveol.

20 Se midieron con el tiempo los porcentajes de supervivencia de los ratones. Los resultados de estos ensayos están representados en la Figura 1.

Esta figura muestra los porcentajes de supervivencia de cada grupo de ratones.

Se observa que solamente los ratones tratados por la composición según la invención permanecen vivos diez días después de la infección. Todos los otros ratones mueren entre el segundo y el tercer día después de la infección.

25 La búsqueda de *Klesieblla pneumoniae* en los órganos de los animales muertos durante el experimento (animales de control no tratados y animales tratados con amoxicilina sola) muestra una fuerte carga de gérmenes en los pulmones, los riñones y la médula ósea. Por el contrario, todos los animales tratados con la composición farmacéutica según la invención, sacrificados siete días después de la detención del tratamiento muestran ausencia de gérmenes en los pulmones y la médula ósea de la totalidad de los animales. En los riñones, solo tres animales
30 de diez portaban incluso una carga muy baja de *Klesieblla pneumoniae* que era equivalente a 10% de la carga encontrada en los animales de control infectados y no tratados.

En consecuencia, parece claro que la potenciación de la amoxicilina por su combinación con el carveol en este ejemplo permite obtener resultados sorprendentes en cuanto a la disminución de la concentración bactericida mínima *in vitro* y que esta potenciación se encuentra *in vivo* en un modelo de infección sistémica.

35 Como la infección sistémica representa una de las formas de infección que amenazan la vida de los pacientes y las más difíciles de tratar sobre todo cuando presentan problemas de recidiva, con selección de gérmenes cada vez más resistentes, la composición farmacéutica de la invención presenta ventajas ciertas.

40 El método de tratamiento de una infección bacteriana consistirá en administrar a un paciente afectado por una infección bacteriana, de manera simultánea o secuencial la dosis determinada por el médico de al menos una primera sustancia pura terapéuticamente activa elegida entre carveol, timol, eugenol, borneol, carvacrol, alfa-ionona, beta-ionona y sus isómeros, derivados y mezclas, y la dosis determinada de al menos una segunda sustancia terapéuticamente activa que es un antibiótico muy conocido y ya utilizado clínicamente como medicamento específico de esta especialidad.

45 Generalmente se administrará de manera simultánea o secuencial a un paciente afectado por una infección debida a una bacteria, entre 10 y 200 mg/kg de peso del paciente/día de dicha primera sustancia terapéuticamente activa, y entre 1 y 100 mg/kg de peso del paciente/día de dicha segunda sustancia terapéuticamente activa que es un antibiótico conocido y ya utilizado como medicamento específico de esta especialidad.

Ejemplo 3: Tratamiento de diferentes cepas de bacterias por ampicilina potenciada por carveol (Ampi-P)

50 El experimento se realizó con varias cepas de bacterias resistentes aisladas en medio hospitalario. El agente antibiótico fue ampicilina que es de la familia de las betalactaminas y que forma parte de los agentes antibióticos más utilizados. Se preparó una composición farmacéutica antibiótica según la invención mezclando ampicilina en

diferentes concentraciones con carveol a una concentración infra-inhibidora de 0,3 g por litro de solución o excipiente. Esta composición farmacéutica de la invención se denomina Ampí-P, que significa ampicilina potenciada. En cada caso, se analizó la actividad antibiótica bien sea con la ampicilina sola, bien sea con carveol solo o bien sea con la composición según la invención.

- 5 La Tabla 2 siguiente da los resultados de los ensayos estáticos que miden la concentración inhibidora mínima (CIM) y la concentración bactericida mínima (CBM) en µg/mL.

Tabla 2

Bacterias en fase de crecimiento exponencial	Ampicilina sola	Ampi-P	Carveol solo
	CIM (µg/mL)	CBM (µg/mL)	CBM (µg/mL)
<i>Escherichia coli</i>	>50	5	2000
<i>Salmonella typhimurium</i>	>50	1	2000
<i>Bacillus subtilis</i>	>50	10	2000
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	>50	5	2000

- 10 De la Tabla 2 se deduce que la composición según la invención tiene una notable acción bactericida sobre las cepas de las bacterias analizadas en comparación con la ampicilina sola o el carveol solo.

En efecto, de la lectura de la Tabla 2 se comprueba que utilizando el carveol a 0,3 mg/mL, es decir a una concentración 6,6 veces más pequeña que la CBM del carveol solo, la concentración de ampicilina que permite obtener una eficacia bactericida es de cinco a cincuenta veces inferior a la concentración de ampicilina sola capaz de ejercer una acción bacteriostática.

- 15 Así pues, se comprueba que la potenciación de la ampicilina por el carveol no solamente permite reducir considerablemente la dosis de ampicilina, sino también obtener una acción bactericida a baja dosis.

Ejemplo 4: Tratamiento de diferentes cepas de bacterias por una cefalosporina potenciada por alfa-ionona y beta-ionona (Cepha-P)

- 20 El experimento se realizó con varias cepas de bacterias resistentes aisladas en medio hospitalario. El agente antibiótico fue cefazolina que es de la familia de las cefalosporinas, otra clase de betalactaminas, y que forma parte de los agentes antibióticos más utilizados. Se preparó una composición farmacéutica antibiótica según la invención mezclando cefazolina en diferentes concentraciones con alfa-ionona o beta-ionona a una concentración infra-inhibidora de 0,3 g por litro de solución o excipiente. Esta composición farmacéutica de la invención se denomina Cepha-P, que significa cefazolina potenciada. En cada caso, se analizó la actividad antibiótica bien sea con la cefazolina sola, bien sea con alfa-ionona o beta-ionona solas o bien sea con la composición según la invención.

25 La Tabla 3 siguiente da los resultados de los ensayos estáticos que miden la concentración inhibidora mínima (CIM) y la concentración bactericida mínima (CBM) en µg/mL.

Tabla 3

Bacterias en fase de crecimiento exponencial	Cefazolina sola	Cepha-P alfa-ionona	Cepha-P beta-ionona	Alfa-ionona sola	Beta-ionona sola
	CIM (µg/mL)	CBM (µg/mL)	CBM (µg/mL)	CBM (µg/mL)	CBM (µg/mL)
<i>Escherichia coli</i>	>50	5	5	2000	2000
<i>Salmonella typhimurium</i>	>50	5	5	2000	2000
<i>Bacillus subtilis</i>	>50	5	5	2000	2000
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	>50	5	5	2000	2000

De la Tabla 3 se deduce que las composiciones según la invención tienen una notable acción bactericida sobre las cepas de las bacterias analizadas en comparación con la cefazolina sola o la alfa-ionona sola o la beta-ionona sola.

En efecto, de la lectura de la Tabla 3 se comprueba que utilizando alfa- o beta-ionona a 0,3 mg/mL, es decir a una concentración 6,6 veces más pequeña que la CBM de la alfa- o beta-ionona solas, la concentración de cefazolina que permite obtener una eficacia bactericida es al menos diez veces inferior a la concentración de cefazolina sola capaz de ejercer una acción bacteriostática.

Así pues, se comprueba que la potenciación de la cefazolina por la alfa- o la beta-ionona no solamente permite reducir considerablemente la dosis de cefazolina, sino también obtener una acción bactericida a baja dosis.

Ejemplo 5: Tratamiento de diferentes cepas de bacterias por polimixina B potenciada por carveol (Polymix-P)

El experimento se realizó con varias cepas de bacterias resistentes aisladas en medio hospitalario. El agente antibiótico fue polimixina B que es de la familia de los péptidos y que forma parte de los agentes antibióticos más antiguos. Se preparó una composición farmacéutica antibiótica según la invención mezclando polimixina B en diferentes concentraciones con carveol a una concentración infra-inhibidora de 0,3 g por litro de solución o excipiente. Esta composición farmacéutica de la invención se denomina Polymix-P, que significa polimixina B potenciada. En cada caso, se analizó la actividad antibiótica bien sea con la polimixina B sola, bien sea con carveol solo o bien sea con la composición según la invención.

La Tabla 4 siguiente da los resultados de los ensayos estáticos que miden la concentración inhibidora mínima (CIM) y la concentración bactericida mínima (CBM) en µg/mL.

Tabla 4

Bacterias en fase de crecimiento exponencial	Polimixina B sola	Polymix-P	Carveol solo
	CIM (µg/mL)	CBM (µg/mL)	CBM (µg/mL)
<i>Escherichia coli</i>	>50	10	2000
<i>Salmonella typhimurium</i>	25	10	2000
<i>Bacillus subtilis</i>	>50	5	2000
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	>50	5	2000

De la Tabla 4 se deduce que la composición según la invención tiene una notable acción bactericida sobre las cepas de las bacterias analizadas en comparación con la polimixina B sola o el carveol solo.

En efecto, de la lectura de la Tabla 4 se comprueba que utilizando el carveol a 0,3 mg/mL, es decir a una concentración 6,6 veces más pequeña que la CBM del carveol solo, la concentración de polimixina B que permite obtener una eficacia bactericida es de 2,5 a diez veces inferior a la concentración de polimixina B sola capaz de ejercer una acción bactericida.

Así pues, se comprueba que la potenciación de la polimixina B por el carveol no solamente permite reducir considerablemente la dosis de polimixina B para las bacterias resistentes gram-negativas (*E. coli* y *S. typhimurium*) sino también ampliar su espectro de actividad a bacterias gram-positivas (*S. epidermidis*, *B. subtilis*) normalmente insensibles a la polimixina B.

Ejemplo 6: Tratamiento de diferentes cepas de bacterias por cloranfenicol potenciado por carveol (Chloram-P)

El experimento se realizó con varias cepas de bacterias resistentes aisladas en medio hospitalario. El agente antibiótico fue cloranfenicol que es de la familia de los fenicoles y que forma parte de los agentes antibióticos más antiguos. Se preparó una composición farmacéutica antibiótica según la invención mezclando cloranfenicol en diferentes concentraciones con carveol a una concentración infra-inhibidora de 0,3 g por litro de solución o excipiente. Esta composición farmacéutica de la invención se denomina Chloram-P, que significa cloranfenicol potenciado. En cada caso, se analizó la actividad antibiótica bien sea con el cloranfenicol solo, bien sea con carveol solo o bien sea con la composición según la invención.

La Tabla 5 siguiente da los resultados de los ensayos estáticos que miden la concentración inhibidora mínima (CIM) y la concentración bactericida mínima (CBM) en µg/mL.

Tabla 5

Bacterias en fase de crecimiento exponencial	Cloranfenicol solo	Chloram-P	Carveol solo
	CIM ($\mu\text{g/mL}$)	CBM ($\mu\text{g/mL}$)	CBM ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Escherichia coli</i>	>50	2	2000
<i>Salmonella typhimurium</i>	>50	1	2000
<i>Bacillus subtilis</i>	>50	5	2000
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	>50	5	2000

De la Tabla 5 se deduce que la composición según la invención tiene una notable acción bactericida sobre las cepas de las bacterias analizadas en comparación con el cloranfenicol solo o el carveol solo.

- 5 En efecto, de la lectura de la Tabla 5 se comprueba que utilizando el carveol a 0,3 mg/mL, es decir a una concentración 6,6 veces más pequeña que la CBM del carveol solo, la concentración de cloranfenicol que permite obtener una eficacia bactericida es de diez a cincuenta veces inferior a la concentración de cloranfenicol solo capaz de ejercer una acción bactericida.

- 10 Así pues, se comprueba que la potenciación del cloranfenicol por el carveol no solamente permite reducir considerablemente la dosis de cloranfenicol para las bacterias resistentes gram-negativas (*E. coli* y *S. typhimurium*) sino también ejercer una acción bactericida sobre las bacterias gram-positivas (*S. epidermidis*, *B. subtilis*) sobre las cuales la acción del cloranfenicol es normalmente sólo bacteriostática.

Ejemplo 7: Tratamiento de diferentes cepas de bacterias por clortetraciclina potenciada por carveol (Tetra-P)

- 15 El experimento se realizó con varias cepas de bacterias resistentes aisladas en medio hospitalario. El agente antibiótico fue clortetraciclina que forma parte de los agentes antibióticos más antiguos. Se preparó una composición farmacéutica antibiótica según la invención mezclando clortetraciclina en diferentes concentraciones con carveol a una concentración infra-inhibidora de 0,3 g por litro de solución o excipiente. Esta composición farmacéutica de la invención se denomina Tetra-P, que significa clortetraciclina potenciada. En cada caso, se analizó la actividad antibiótica bien sea con la clortetraciclina sola, bien sea con carveol solo o bien sea con la composición según la invención.
- 20

La Tabla 6 siguiente da los resultados de los ensayos estáticos que miden la concentración inhibidora mínima (CIM) y la concentración bactericida mínima (CBM) en $\mu\text{g/mL}$.

Tabla 6

Bacterias en fase de crecimiento exponencial	Clortetraciclina sola	Tetra-P	Carveol solo
	CIM ($\mu\text{g/mL}$)	CBM ($\mu\text{g/mL}$)	CBM ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Escherichia coli</i>	>50	2	2000
<i>Salmonella typhimurium</i>	>50	1	2000
<i>Bacillus subtilis</i>	>50	2	2000
<i>Staphylococcus aureus</i>	>50	2	2000

- 25 De la Tabla 6 se deduce que la composición según la invención tiene una notable acción bactericida sobre las cepas de las bacterias analizadas en comparación con la clortetraciclina sola o el carveol solo.

- 30 En efecto, de la lectura de la Tabla 6 se comprueba que utilizando carveol a 0,3 mg/mL, es decir a una concentración 6,6 veces más pequeña que la CBM del carveol solo, la concentración de clortetraciclina que permite obtener una eficacia bactericida es de veinticinco a cincuenta veces inferior a la concentración de clortetraciclina sola capaz de ejercer una acción bactericida.

Así pues, se comprueba que la potenciación de la clortetraciclina por el carveol no solamente permite reducir considerablemente la dosis de clortetraciclina, sino también ejercer una acción bactericida a muy baja dosis.

Ejemplo 8: Tratamiento de diferentes cepas de bacterias por estreptomina potenciada por carveol (Strepto-P)

- 5 El experimento se realizó con varias cepas de bacterias resistentes aisladas en medio hospitalario. El agente antibiótico fue estreptomina, miembro importante de la familia de los aminósidos y que forma parte de los agentes antibióticos más importantes. Se preparó una composición farmacéutica antibiótica según la invención mezclando estreptomina en diferentes concentraciones con carveol a una concentración infra-inhibidora de 0,3 g por litro de solución o excipiente. Esta composición farmacéutica de la invención se denomina Strepto-P, que significa
- 10 estreptomina potenciada. En cada caso, se analizó la actividad antibiótica bien sea con la estreptomina sola, bien sea con carveol solo o bien sea con la composición según la invención.

La Tabla 7 siguiente da los resultados de los ensayos estáticos que miden la concentración inhibidora mínima (CIM) y la concentración bactericida mínima (CBM) en $\mu\text{g/mL}$.

Tabla 7

Bacterias en fase de crecimiento exponencial	Estreptomina sola	Strepto-P	Carveol solo
	CIM ($\mu\text{g/mL}$)	CBM ($\mu\text{g/mL}$)	CBM ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Escherichia coli</i>	>50	5	2000
<i>Salmonella typhimurium</i>	>50	5	2000
<i>Bacillus subtilis</i>	>50	5	2000
<i>Staphylococcus aureus</i>	>50	5	2000

- 15 De la Tabla 7 se deduce que la composición según la invención tiene una notable acción bactericida sobre las cepas de las bacterias analizadas en comparación con la estreptomina sola o el carveol solo.

- En efecto, de la lectura de la Tabla 7 se comprueba que utilizando carveol a 0,3 mg/mL, es decir a una concentración 6,6 veces más pequeña que la CBM del carveol solo, la concentración de estreptomina que permite
- 20 obtener una eficacia bactericida es al menos diez veces inferior a la concentración de estreptomina sola capaz de ejercer una acción bactericida.

Así pues, se comprueba que la potenciación de la estreptomina por el carveol no solamente permite reducir considerablemente la dosis de estreptomina, sino también ejercer una acción bactericida a muy baja dosis.

Ejemplo 9: Tratamiento de diferentes cepas de bacterias por eritromicina potenciada por carveol (Erythro-P)

- 25 El experimento se realizó con varias cepas de bacterias resistentes aisladas en medio hospitalario. El agente antibiótico fue eritromicina, miembro importante de la familia de los macrólidos y que forma parte de los agentes antibióticos más importantes. Se preparó una composición farmacéutica antibiótica según la invención mezclando eritromicina en diferentes concentraciones con carveol a una concentración infra-inhibidora de 0,3 g por litro de solución o excipiente. Esta composición farmacéutica de la invención se denomina Erythro-P, que significa
- 30 eritromicina potenciada. En cada caso, se analizó la actividad antibiótica bien sea con la eritromicina sola, bien sea con carveol solo o bien sea con la composición según la invención.

La Tabla 8 siguiente da los resultados de los ensayos estáticos que miden la concentración inhibidora mínima (CIM) y la concentración bactericida mínima (CBM) en $\mu\text{g/mL}$.

Tabla 8

Bacterias en fase de crecimiento exponencial	Eritromicina sola	Erythro-P	Carveol solo
	CIM ($\mu\text{g/mL}$)	CBM ($\mu\text{g/mL}$)	CBM ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Escherichia coli</i>	>50	10	2000

Bacterias en fase de crecimiento exponencial	Eritromicina sola	Erythro-P	Carveol solo
<i>Salmonella typhimurium</i>	>50	10	2000
<i>Bacillus subtilis</i>	>50	15	2000
<i>Staphylococcus aureus</i>	>50	25	2000

De la Tabla 8 se deduce que la composición según la invención tiene una notable acción bactericida sobre las cepas de las bacterias analizadas en comparación con la eritromicina sola o el carveol solo.

5 En efecto, de la lectura de la Tabla 8 se comprueba que utilizando carveol a 0,3 mg/mL, es decir a una concentración 6,6 veces más pequeña que la CBM del carveol solo, la concentración de eritromicina que permite obtener una eficacia bactericida es de al menos dos a cinco veces inferior a la concentración de eritromicina sola capaz de ejercer una acción bactericida.

Así pues, se comprueba que la potenciación de la eritromicina por el carveol permite reducir considerablemente la dosis de eritromicina capaz de ejercer una acción bactericida.

10 **Ejemplo 10: Tratamiento de diferentes cepas de micobacterias por rifampicina potenciada por carvacrol (Rifam-P)**

15 El experimento se realizó con dos cepas de micobacterias resistentes aisladas en medio veterinario. El agente antibiótico fue rifampicina, miembro importante de la familia de los agentes antituberculosos. Se preparó una composición farmacéutica antibiótica según la invención mezclando rifampicina en diferentes concentraciones con carvacrol a una concentración infra-inhibidora de 0,3 g por litro de solución o excipiente. Esta composición farmacéutica de la invención se denomina Rifam-P, que significa rifampicina potenciada. En cada caso, se analizó la actividad antibiótica bien sea con la rifampicina sola, bien sea con carvacrol solo o bien sea con la composición según la invención.

20 La Tabla 9 siguiente da los resultados de los ensayos estáticos que miden la concentración inhibidora mínima (CIM) y la concentración bactericida mínima (CBM) en µg/mL.

Tabla 9

Bacterias en fase de crecimiento exponencial	Rifampicina sola	Rifam-P	Carvacrol solo
	CIM (µg/mL)	CBM (µg/mL)	CBM (µg/mL)
<i>Mycobacterium fleii</i>	>75	2,5	1000
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	>75	5	1000

De la Tabla 9 se deduce que la composición según la invención tiene una notable acción bactericida sobre las cepas de las micobacterias analizadas en comparación con la rifampicina sola o el carvacrol solo.

25 En efecto, de la lectura de la Tabla 9 se comprueba que utilizando carvacrol a 0,3 mg/mL, es decir a una concentración 3,3 veces más pequeña que la CBM del carvacrol solo, la concentración de rifampicina que permite obtener una eficacia bactericida es al menos 25 veces inferior a la concentración de rifampicina sola capaz de ejercer una acción bactericida.

30 Así pues, se comprueba que la potenciación de la rifampicina por el carvacrol permite reducir considerablemente la dosis de rifampicina capaz de ejercer una acción bactericida sobre las micobacterias de crecimiento rápido normalmente insensibles a la rifampicina.

Ejemplo 11: Tratamiento de diferentes cepas de micobacterias por isoniazida potenciada por timol (Izon-P)

35 El experimento se realizó con dos cepas de micobacterias resistentes aisladas en medio veterinario. El agente antibiótico fue isoniazida, miembro importante de la familia de los agentes antituberculosos. Se preparó una composición farmacéutica antibiótica según la invención mezclando isoniazida en diferentes concentraciones con timol a una concentración infra-inhibidora de 0,3 g por litro de solución o excipiente. Esta composición farmacéutica de la invención se denomina Izon-P, que significa isoniazida potenciada. En cada caso, se analizó la actividad antibiótica bien sea con la isoniazida sola, bien sea con timol solo o bien sea con la composición según la invención.

La Tabla 10 siguiente da los resultados de los ensayos estáticos que miden la concentración inhibidora mínima (CIM) y la concentración bactericida mínima (CBM) en µg/mL.

Tabla 10

Bacterias en fase de crecimiento exponencial	Isoniazida sola	Izon-P	Carvacrol solo
	CIM (µg/mL)	CBM (µg/mL)	CBM (µg/mL)
<i>Mycobacterium fleii</i>	>50	1	1000
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	>50	2	1000

5 De la Tabla 10 se deduce que la composición según la invención tiene una notable acción bactericida sobre las cepas de las micobacterias analizadas en comparación con la isoniazida sola o el timol solo.

En efecto, de la lectura de la Tabla 10 se comprueba que utilizando timol a 0,3 mg/mL, es decir a una concentración 3,3 veces más pequeña que la CBM del timol solo, la concentración de isoniazida que permite obtener una eficacia bactericida es al menos 25 veces inferior a la concentración de isoniazida sola capaz de ejercer una acción bactericida.

Así pues, se comprueba que la potenciación de la isoniazida por timol permite reducir considerablemente la dosis de isoniazida capaz de ejercer una acción bactericida sobre las micobacterias de crecimiento rápido normalmente insensibles a la isoniazida.

Ejemplo 12: Selección de mutantes resistentes en presencia de amoxicilina potenciada por carvacrol

15 Con el fin de verificar que la potenciación según la invención permite impedir la selección de mutantes resistentes, los inventores procedieron a realizar el experimento siguiente:

Se cultivaron cepas de *Escherichia coli* sensibles a la amoxicilina a la concentración de 5 µg/mL y a una concentración infra-inhibidora de 3 µg/mL y se replicaron a continuación en medios nutritivos (Muller Hinton) que contenían concentraciones crecientes de amoxicilina (4, después 5, después 6 µg/mL...). Se efectuó la misma operación con amoxicilina potenciada por carvacrol a una concentración dos veces menor que la CIM del carvacrol solo, es decir 500 µg/mL. El principio de este experimento es que en cada replicación, un mutante resistente a la nueva concentración de amoxicilina se va a multiplicar para constituir un cultivo de cepa más resistente que el cultivo a partir del cual se ha realizado la replicación.

25 La Tabla 11 siguiente da los resultados de este experimento que muestra la selección de mutantes cada vez más resistentes y el número de replications necesario para obtenerlos.

Tabla 11

	Concentración inicial (µg/mL)	Número de replications	Concentración mediana (µg/mL)	Número de replications	Concentración final (µg/mL)
Amoxicilina sola	3	4	17	9	50
Amoxicilina potenciada	3	14	17	/	/

30 De la Tabla 11 se deduce que la composición según la invención necesita 14 replications progresivas para seleccionar un mutante resistente a la concentración de 17 µg/mL de Amox-P, partiendo de 3 µg/mL, mientras que con la amoxicilina sola se obtuvieron mutantes resistentes a 17 µg/mL solamente en 4 replications. Además se obtuvieron mutantes más resistentes que llegan hasta 50 µg/mL de amoxicilina sola en 9 replications. Con la Amox-P no se pudo seleccionar ningún mutante resistente a una concentración superior a 17 µg/mL.

35 En efecto, de la lectura de estos resultados se comprueba por una parte, que utilizando carvacrol a 0,5 mg/mL, es decir a una concentración dos veces más pequeña que la CIM del carvacrol solo, es mucho más difícil seleccionar mutantes resistentes (14 replications) a la composición de la invención en comparación con la amoxicilina sola (4 replications). Por otra parte, la selección de mutantes resistentes a la amoxicilina sola continua cada vez más

fácilmente hasta 50 µg/mL, concentración a la cual se detuvo el experimento, mientras que en presencia de la composición de la invención, la selección de mutantes resistentes llegó al límite a 17 µg/mL.

Así pues, se comprueba que la potenciación de la amoxicilina por el carvacrol permite reducir considerablemente la posibilidad de seleccionar mutantes resistentes.

5 **Ejemplo 13: Selección de mutantes resistentes en presencia de la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico potenciada por carvacrol**

La asociación se realizó en las proporciones de 1 gramo de amoxicilina por 0,125 gramos de ácido clavulánico.

Con el fin de verificar que la potenciación según la invención permite impedir la selección de mutantes resistentes, los inventores procedieron a realizar el experimento siguiente:

10 Se cultivaron cepas de *Escherichia coli* sensibles a la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico a la concentración de 5 µg/mL (de amoxicilina) y a una concentración infra-inhibidora de 3 µg/mL y se replicaron a continuación en medios nutritivos (Muller Hinton) que contenían concentraciones crecientes de la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico (4, después 5, después 6 µg/mL...). Se efectuó la misma operación con la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico potenciada por carvacrol a una concentración dos veces menor que la CIM del carvacrol solo, es decir 500 µg/mL. El principio de este experimento es que en cada replicación un mutante resistente a la nueva concentración de la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico se va a multiplicar para constituir un cultivo de cepa más resistente que el cultivo a partir del cual se ha realizado la replicación.

La Tabla 12 siguiente da los resultados de este experimento que muestra la selección de mutantes cada vez más resistentes y el número de replications necesario para obtenerlos.

20

Tabla 12

	Concentración inicial (µg/mL)	Número de replications	Concentración mediana (µg/mL)	Número de replications	Concentración final (µg/mL)
Asociación de amoxicilina y ácido clavulánico sola	3	8	20	13	50
Asociación de amoxicilina y ácido clavulánico potenciada	3	17	20	/	/

De la Tabla 12 se deduce que la composición según la invención necesita 17 replications progresivas para seleccionar un mutante resistente a la concentración de 20 µg/mL, partiendo de 3 µg/mL, mientras que con la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico sola se obtuvieron mutantes resistentes a 20 µg/mL solamente en 8 replications. Además se obtuvieron mutantes más resistentes que llegan hasta 50 µg/mL de la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico sola en 13 replications. Con la composición de la invención no se pudo seleccionar ningún mutante resistente a una concentración superior a 20 µg/mL.

En efecto, de la lectura de estos resultados se comprueba, por una parte, que utilizando carvacrol a 0,5 mg/mL, es decir a una concentración dos veces más pequeña que la CIM del carvacrol solo, es mucho más difícil seleccionar mutantes resistentes (17 replications) a la composición de la invención en comparación con la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico sola (8 replications). Por otra parte, la selección de mutantes resistentes a la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico sola continúa cada vez más fácilmente hasta 50 µg/mL, concentración a la cual los inventores detuvieron el experimento, mientras que en presencia de la composición de la invención la selección de mutantes resistentes llegó al límite a 20 µg/mL.

Así pues, se comprueba que la potenciación de la asociación de amoxicilina y ácido clavulánico por carvacrol permite reducir considerablemente la posibilidad de seleccionar mutantes resistentes.

De todos los ejemplos anteriores parece deducirse claramente que la potenciación de antibióticos por dichas primeras sustancias terapéuticamente activas permite disminuir las dosis necesarias para combatir las bacterias resistentes, ampliar el espectro de actividad de los antibióticos, transformar la acción bacteriostática en acción bactericida y hacer mucho más difícil la posibilidad de seleccionar mutantes resistentes.

40

REIVINDICACIONES

1.- Composición farmacéutica caracterizada porque comprende:

- al menos una primera sustancia terapéuticamente activa, y
- al menos una segunda sustancia terapéuticamente activa que es un antibiótico,

5 en la cual:

dicha primera sustancia terapéuticamente activa es carveol y el antibiótico se elige entre ampicilina, cloranfenicol, tetraciclina, estreptomina, eritromicina, polimixina B y amoxicilina; o

dicha primera sustancia terapéuticamente activa es carvacrol y el antibiótico se elige entre amoxicilina, amoxicilina asociada a ácido clavulánico y rifampicina; o

10 dicha primera sustancia terapéuticamente activa es alfa-ionona o beta-ionona y el antibiótico es cefazolina.

2.- Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque dicha primera sustancia terapéuticamente activa es carveol y el antibiótico es amoxicilina.

3.- Composición según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque dichas primera y segunda sustancias terapéuticamente activas están puestas en suspensión en una solución acuosa de agar-agar.

15 4.- Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque no contiene detergente ni disolvente.

5.- Kit caracterizado porque contiene:

- al menos un primer recipiente que contiene una primera sustancia terapéuticamente activa, y
- al menos un segundo recipiente que contiene una segunda sustancia terapéuticamente activa que es un antibiótico,

20

en la cual:

dicha primera sustancia terapéuticamente activa es carveol y el antibiótico se elige entre ampicilina, cloranfenicol, tetraciclina, estreptomina, eritromicina, polimixina B y amoxicilina; o

25 dicha primera sustancia terapéuticamente activa es carvacrol y el antibiótico se elige entre amoxicilina, amoxicilina asociada a ácido clavulánico y rifampicina; o

dicha primera sustancia terapéuticamente activa es alfa-ionona o beta-ionona y el antibiótico es cefazolina.

6.- Kit según la reivindicación 5, caracterizado porque dicha primera sustancia terapéuticamente activa es carveol y el antibiótico es amoxicilina.

30 7.- Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 o kit según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 6, para una utilización en el tratamiento de una infección debida a una bacteria en un paciente.

8.- Composición o kit según la reivindicación 7, caracterizados porque las dosis que se han de administrar son:

- entre 10 y 200 mg/kg de peso del paciente/día para la primera sustancia terapéuticamente activa, y
- entre 2 y 100 mg/kg de peso del paciente/día para la segunda sustancia terapéuticamente activa de dicha composición.

35

