



República Federativa do Brasil  
Ministério do Desenvolvimento, Indústria  
e do Comércio Exterior  
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) **PI 0610125-9 A2**

(22) Data de Depósito: 15/05/2006  
(43) Data da Publicação: 25/09/2012  
(RPI 2177)



(51) *Int.Cl.:*  
A61P 31/04  
A61K 45/06  
A61K 31/045  
A61K 31/05  
A61K 31/43

---

(54) **Título:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, KIT E UTILIZAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO

(30) **Prioridade Unionista:** 13/05/2005 IB PCT/IB2005/001313

(73) **Titular(es):** ADVANCED SCIENTIFIC DEVELOPMENTS

(72) **Inventor(es):** ADNANE REMMAL

(74) **Procurador(es):** Momsen, Leonardos & CIA.

(86) **Pedido Internacional:** PCT IB2006001350 de 15/05/2006

(87) **Publicação Internacional:** WO 2006/120567de  
16/11/2006

(57) **Resumo:** COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, KIT E UTILIZAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO. A invenção refere-se a uma composição farmacêutica. A composição farmacêutica da invenção compreende pelo menos uma primeira substância terapeuticamente ativa escolhida dentre o carveol, o timol, o eugenol, o borneol, o carvacrol, a alfa-ionona, a beta-ionona e os isômeros e derivados e misturas destes, e pelo menos uma segunda substância terapeuticamente ativa que é um antibiótico. A invenção encontra aplicação no domínio farmacêutico.

## “COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, KIT E UTILIZAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO”

A invenção refere-se a uma composição farmacêutica que compreende duas substâncias terapeuticamente ativas na qual uma exerce uma ação de potencialização sobre a outra, bem como a utilização desta composição.

Sabe-se que a eficácia dos agentes terapêuticos depende das doses utilizadas, o que obriga, no caso das resistências parciais, aumentar as doses dos agentes terapêuticos para atingir a eficácia procurada. Este aumento da dose conduz a problemas de surgimento de efeitos secundários indesejáveis e de toxicidade aguda ou crônica, podendo complicar consideravelmente o estado dos pacientes tratados.

Esta resistência parcial pode se tornar uma resistência total. Neste caso, o aumento das doses não tem mais nenhum efeito terapêutico benéfico, somente os efeitos de toxicidade são observados. O tratamento consiste então em alterar o agente terapêutico.

Esta cascata pode se repetir e conduzir à situação mais grave: a resistência total à múltiplos agentes terapêuticos (multi-drug resistance).

Assim, em particular, os pacientes imunodeprimidos, se tornam cada vez mais difíceis de tratar e a sua esperança de vida é reduzida na mesma proporção. Além disso, seu conforto de vida é afetado largamente pela administração com elevadas doses de agentes terapêuticos.

A invenção tem por objetivo remediar estes problemas propondo associar pelo menos duas substâncias terapeuticamente ativas, na qual uma potencializa a atividade do outro, o que permite não somente abaixar as doses de cada substância terapeuticamente ativa mas igualmente tratar os pacientes atingidos por infecções com germes resistentes.

Para esse efeito, a invenção propõe uma composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende:

- pelo menos uma primeira substância terapeuticamente ativa escolhida entre o carveol, o timol, o eugenol, o borneol, o carvacrol, o alfa-ionona, o beta-ionona e os isômeros, derivados e misturas destes, e

5 - pelo menos uma segunda substância terapeuticamente ativa que é um antibiótico.

A primeira substância terapêutica pode ser obtida simplesmente por síntese química ou a partir de uma fonte vegetal.

De preferência, o antibiótico que entra na composição da invenção é escolhido dentre as betalactaminas, as cefalosforinas, a 10 fosfomicina, os glicopeptídios, as polimicinas, as gramicidinas, a tirocidina, os aminosídeos, as macrolidas, as lincosamidas, as sinergistinas, os fenicolados, tetraciclina, o ácido fusídico, as oxazolidinonas, as rifamicinas, as quinolonas, as fluoroquinolonas, os produtos nitrados, as sulfamidas, do trimetoprima, e as suas misturas.

15 Mais preferencialmente, o agente antibacteriano é escolhido dentre as penicilinas, a oxacilina, a cloxacilina, a ampicilina, a amoxicilina, a bacampicilina, a metampicilina, a pivampicilina, a azlocilina, a mezlocilina, a piperacilina, a ticarcilina, o pivmecilinam, o sulbactam, o tazobactam, a imipenema, a cefalexina, o cefadroxil, o cefaclor, a cefatrizina, a cefalotina, 20 cefapirina, a cefazolina, a cefoxitina, a cefamandola, o cefotetan, a cefuroxima, a cefotaxima, a cefsulodina, a cefoperazona, o cefotiam, a ceftazidima, a ceftriaxona, a cefixima, a cefpodoxima, a cefepima, a latamoxef, o aztreonam, a vancomicina, a vancocina, a teicoplanina, a polimixina B, a colistina, a bacracina, a tirotricina, a estreptomina, a 25 canamicina, a tobramicina, a amicacina, a sisomicina, a dibecacina, a netilmicina, a espectinomicina, a espiramicina, a eritomicina, a josamicina, a roxitromicina, a clartitromicina, a azitromicina, a lincomicina, a clindamicina, a virginiamicina, a pristinamicina, a dalfopristina-quinupristina, cloramfenicol, o tiamfenicol, a tetraciclina, a doxiciclina, a minociclina, o

ácido fusídico, a linezolida, a rifamicina, a rifampicina, o ácido nalidíxico, o ácido oxolínico, o ácido pipemídico, a flumequina, a pefloxacina, a norfloxacina, a ofloxacina, a ciprofloxacina, a enoxacina, a esparfloxacina, a levofloxacina, a moxifloxacina, a nitroxolina, o tilboquinol, a nitrofurantoina, a nifuroxazida, o metronidazol, o ornidazol, a sulfadiazina, o sulfametisol, a trimetoprima, a isoniazida e os seus derivados e misturas. Estes antibióticos, e mais particularmente a amoxicilina, podem eventualmente ser utilizados em combinação com o ácido clavulânico.

Uma composição antibiótica particularmente preferida é uma composição na qual a primeira substância terapêuticamente ativa é o carveol ou o carvacrol e o antibiótico é amoxicilina ou o rifampicina.

Uma outra composição antibiótica particularmente preferida é uma composição antibiótica na qual a referida primeira substância terapêuticamente ativa é o carveol e o antibiótico é a ampicilina, o cloramfenicol, a tetraciclina, a estreptomicina, a eritromicina, ou a polimixina B.

Ainda uma outra composição antibiótica particularmente preferida é uma composição antibiótica na qual a referida primeira substância terapêuticamente ativa é alfa-ionona ou beta-ionona e o antibiótico é a cefazolina.

Sempre uma outra composição antibiótica particularmente preferida é uma composição antibiótica na qual a referida primeira substância terapêuticamente ativa é o timol e o antibiótico é a isoniazida.

Igualmente, uma composição antibiótica na qual a referida primeira substância terapêuticamente ativa é o carvacrol e o antibiótico é a amoxicilina associada ao ácido clavulânico é muito particularmente preferido.

A invenção propõe igualmente um kit (estojo) caracterizado pelo fato de que contém pelo menos um primeiro recipiente que contém uma primeira substância terapêuticamente ativa escolhida dentre o carveol, o

timol, o eugenol, o borneol, o carvacrol, a alfa-ionona, a beta-ionona, e os isômeros e derivados e misturas destes, e pelo menos um segundo recipiente que contém uma segunda substância terapeuticamente ativa que é um antibiótico.

5 A invenção propõe por fim um método de tratamento de uma infecção devida a uma bactéria caracterizado pelo fato de que se administra a um paciente atingido por uma infecção devido a uma bactéria, de maneira simultânea ou sequencial pelo menos uma primeira substância terapeuticamente ativa escolhida dentre o carveol, o timol, o eugenol, o  
10 borneol, o carvacrol, a alfa-ionona, a beta-ionona e os isômeros e derivados e misturas destes, e pelo menos uma segunda substância terapeuticamente ativa que é um antibiótico.

Neste método, de preferência, administra-se de maneira simultânea ou sequencial, a um paciente atingido por uma infecção devido a  
15 uma bactéria entre 10 e 200 mg/kg de peso do paciente/dia da referida primeira substância terapeuticamente ativa, e entre 1 e 100 mg/kg de peso do paciente /dia da referida segunda substância terapeuticamente ativa que é um antibiótico.

De preferência, neste método, a referida primeira substância  
20 terapeuticamente ativa é escolhida dentre o carvacrol, o carveol, o eugenol, a alfa-ionona, a beta-ionona e o timol e a referida segunda substância terapeuticamente ativa é escolhida dentre a amoxicilina, a ampicilina, a estreptomicina, a eritromicina, a polimixina B, o cloramfenicol, a tetraciclina, a rifampicina, a isoniazida e a cefazolina.

25 A invenção será melhor compreendida e outros objetivos e vantagens desta aparecerão mais claramente à leitura da descrição explicativa que segue e que é feita em referência à figura única anexada que representa os resultados do teste *in vivo* realizados sobre ratos experimentalmente infectados com *Klebsiela Pneumonia* com alta resistência, e sejam não

tratados, sejam tratados unicamente com a amoxicilina, sejam tratados unicamente com o carveol, sejam tratados com uma composição farmacêutica antibiótica de acordo com a invenção que contém amoxicilina e carveol.

5 A composição farmacêutica da invenção compreende como primeira substância terapeuticamente ativa o timol, o eugenol, o carvacrol, o borneol, o carveol, a alfa-ionona, a beta-ionona, os seus derivados e isômeros bem como as suas misturas, sob forma pura.

Estes compostos têm propriedades antibióticas bem conhecidas em si.

10 O timol, o eugenol, o carvacrol, o borneol e o carveol, a alfa-ionona, a beta-ionona se encontram em proporções variadas em diferentes extratos de plantas aromáticas, ou seja que podem purificados a partir destas plantas. Contudo, eles podem ser muito simplesmente obtidos por síntese química.

15 Ora, os inventores agora descobriram que estes compostos têm um efeito de potencialização sobre numerosas substâncias terapeuticamente ativas dentre as quais antibióticos conhecidos e já utilizados como medicamentos específicos desta especialidade.

20 A segunda substância terapeuticamente ativa compreendida na composição farmacêutica da invenção é então um antibiótico, que já é conhecido como tal e já utilizado como medicamento específico desta especialidade e cuja atividade é potencializada.

25 Exemplos de antibióticos conhecidos e já utilizados como medicamentos específicos desta especialidade que podem ser utilizados na composição farmacêutica da invenção, e cujo efeito será potencializado pela primeira substância pura terapeuticamente ativa, pertencem a várias famílias: a família das betalactaminas representados pela amoxicilina e ampicilina, a família dos cefalosporinas representados pela cefazolina, a família das tetraciclinas representados pela clortetraciclina, a família das rifamicinas

representadas pela rifampicina, a família dos peptídicos representados pela polimixina, a família dos aminosídeos representada pela estreptomicina, a família dos fenicolados representados pelo cloramfenicol, a família das macrolidas representadas pela eritromicina.

5 Estes compostos podem ser utilizados sozinhos, ou em combinação um com o outro. Seus derivados se possuem uma atividade antibiótica são igualmente utilizáveis.

Prefere-se particularmente a amoxicilina, eventualmente associada ao ácido clavulânico, a ampicilina, a tetraciclina, a eritromicina, a a 10 estreptomicina, o cloramfenicol, a rifampicina, a isoniazida, acefazolina, e a polimixina B utilizados em combinação com muito particularmente o carvacrol, o carveol, timol, a alfa- e beta-ionona.

Naturalmente, a composição farmacêutica da invenção não é limitada à utilização dos únicos antibióticos citados acima. Com efeito, dado 15 o efeito potencializador exercido pela primeira substância terapeuticamente ativa definida na invenção, outros antibióticos conhecidos ou a vir poderão igualmente ser utilizados com sucesso.

A composição farmacêutica de acordo com a invenção pode ser formulada sob uma forma adaptada para uma administração simultânea ou 20 sequencial das referidas pelo menos primeira e segunda substâncias terapeuticamente ativas.

A forma galênica da composição farmacêutica da invenção será adaptada à sua utilização. Por exemplo, ela poderá ser utilizada sob forma de solução, suspensão, de tablete ou outro. As composições para 25 administração parenteral são geralmente soluções ou suspensões estéreis de modo farmacêuticamente aceitáveis que podem eventualmente ser preparadas extemporaneamente no momento do emprego.

Para a preparação de soluções ou de suspensões não aquosas, pode-se utilizar óleos vegetais naturais tais como o azeite, o óleo de gergelim

ou o óleo de parafina ou os ésteres orgânicos injetáveis como o oleato de etila. As soluções estéreis aquosas podem ser constituídas de uma solução das substâncias terapeuticamente ativas na água. As soluções aquosas convêm para a administração intravenosa na medida em que o pH é convencionalmente ajustado e onde a isotonicidade é realizada, por exemplo por adição de uma quantidade suficiente de cloreto de sódio ou de glicose.

Com efeito, sendo dada a estrutura química dos antibióticos, e por outro lado, levando em conta a estrutura química do carveol, carvacrol, timol, eugenol, alfa-ionona, beta-ionona, e borneol, pensa-se, mas sem querer ser vinculado por esta teoria, que o carveol, o carvacrol, o timol, o eugenol, o borneol, a alfa-ionona e a beta-ionona e os seus isômeros, derivados, e misturas, interagem com os antibióticos, para formar complexos que têm uma estrutura que difunde mais facilmente nos líquidos fisiológicos do organismo e que difunde mais facilmente no citoplasma células infectadas alvejadas.

Porém, demonstrou-se que quando os diferentes elementos da composição farmacêutica da invenção são misturados na presença de detergentes tais como o Tween ou o Triton ou de dissolventes como o etanol e o DMSO (dimetil sulfóxido), as moléculas ativas da primeira e segunda substância terapeuticamente ativa se associam com as moléculas de detergentes e de dissolventes e não formam complexo de potencialização.

Ora descobriu-se que o complexo de potencialização se forma quando se utiliza uma suspensão aquosa de agar, como meio de dispersão por viscosidade.

Assim, a composição farmacêutica da presente invenção será, de preferência, preparada sem detergente e sem solvente. Por exemplo, será colocada em suspensão aquosa tornada viscosa pelo agar a uma concentração não gelificante, por exemplo de 1 a 5 gramas de agar por litro de suspensão.

A composição farmacêutica da invenção permite tratar das infecções localizadas ou sistêmicas com germes resistentes com doses mais

baixas de cada uma das referidas primeira e segunda substâncias terapeuticamente ativas que as doses necessárias para o tratamento das mesmas infecções com germes sensíveis, por uma ou outra destas mesmas ditas primeira e segunda substâncias terapeuticamente ativas sozinhas. Com efeito, a composição da invenção permite utilizar doses da referida primeira substância terapeuticamente ativa, quando em combinação com a referida segunda substância terapeuticamente ativa, cerca de três a dez vezes inferiores àquelas necessárias quando a referida primeira substância terapeuticamente ativa é utilizada sozinha e doses da referida segunda substância terapeuticamente ativa, quando em combinação com a referida primeira substância terapeuticamente ativa, de 2 a 10 vezes inferiores àquelas necessárias quando a referida segunda substância terapeuticamente ativa é utilizada sozinha.

Isto tem por consequência oferecer um tratamento que apresenta as seguintes vantagens:

- eficácia contra os germes sensíveis com doses muito baixas,
- eficácia contra os germes resistentes a um agente terapêutico,
- eficácia contra os germes resistentes a vários agentes terapêuticos,
- luta contra os fenômenos de reincidência,
- luta contra os fenômenos de seleção de germes resistentes.

Em todos os casos, há uma diminuição notável dos riscos de toxicidade e/ou surgimento de efeitos secundários indesejáveis bem conhecidos do especialista, graças à potencialização que permite a administração de doses muito baixas.

Além disso, resulta uma diminuição do custo de produção do tratamento dado a pequena quantidade de princípios ativos utilizados.

As composições farmacêuticas da invenção podem se apresentar sob forma de lipossomas ou sob a forma de associação com

suportes como as ciclodextrinas ou os polietilenoglicóis.

As composições farmacêuticas da invenção representam um meio simples e eficaz para lutar contra os problemas ligados aos agentes microbianos em geral que são essencialmente a resistência aos agentes terapêuticos e a toxicidade destes últimos gerada pela utilização de altas doses.

Com efeito, o carveol, o timol, o eugenol, o borneol, o carvacrol, a alfa e beta-ionona e os seus derivados, misturas e isômeros, são moléculas simples nunca descritas como tendo qualquer toxicidade e a sua adição tendo um efeito potencializador sobre a segunda substância terapeuticamente ativa permite utilizar doses muito mais baixas desta segunda substância terapeuticamente ativa.

O processo de tratamento dos pacientes atingidos por uma infecção bacteriana consistirá então, em uma primeira variante, em administrar a estes pacientes a dose determinada pelo médico da composição farmacêutica da invenção que contém as doses apropriadas da referida pelo menos primeira substância terapeuticamente ativa, combinadas às doses apropriadas da referida pelo menos uma segunda substância terapeuticamente ativa, ou seja o antibiótico apropriado.

Em uma segunda variante, o processo de tratamento dos pacientes atingidos por uma infecção bacteriana consistirá em administrar a estes pacientes sequencialmente a dose determinada pelo médico da referida pelo menos uma primeira substância terapeuticamente ativa, e depois a dose apropriada da referida pelo menos uma segunda substância terapeuticamente ativa, ou seja, o antibiótico apropriado, ou o inverso.

Para esse efeito, a invenção propõe um kit que contém, pelo menos um primeiro recipiente contendo uma das referidas primeiras substâncias terapeuticamente ativas, e pelo menos um segundo recipiente que contém uma das referidas segundas substâncias terapeuticamente ativas.

Este kit permitirá ao pessoal que cuida preparar por demanda seja uma mistura, de doses apropriadas, da(s) primeira(s) substância terapêutica desejada(s) e antibiótico(s) desejado(s), para uma administração simultânea, seja administrar sequencialmente e de maneira separada a dose apropriada da referida pelo menos uma primeira substância terapeuticamente ativa, e depois a dose apropriada da referida pelo menos uma segunda substância terapeuticamente ativa, ou seja o antibiótico apropriado, ou o inverso. Entretanto, preferir-se-á utilizar uma mistura para utilização simultânea para permitir ao complexo de potencialização se formar e agir imediatamente a partir da administração ao paciente.

Para melhor compreender a invenção, irá agora descrever a título de exemplos meramente ilustrativos e não limitativos vários modos de emprego.

EXEMPLO 1: Tratamento de diferentes cepas de bactérias por da amoxicilina potencializada pelo carveol (AmOx-P)

Teste *in vitro*: Determinação da concentração mínima bactericida (CMB) sobre diferentes cepas de bactérias.

A experiência foi efetuada com várias cepas de bactérias com Gram negativo e com Gram positivo de sensibilidades diferentes isoladas em meio hospitalar. O antibiótico utilizado é a amoxicilina que faz parte dos antibióticos mais utilizados e mais eficazes.

Composições farmacêuticas antibióticas de acordo com a invenção foram fabricadas misturando a amoxicilina com diferentes concentrações com o carveol a uma concentração infra inibidora de 0,3 gramas para um litro de solução ou excipiente (equivalente a 0,3mg/ml) e determinou-se a concentração mínima de amoxicilina em combinação com o 0,3 mg/ml de carveol, para obter uma eficácia bactericida da mistura. Em cada caso, a atividade antibiótica foi testada seja com a amoxilina sozinha, seja com o carveol sozinho, seja com a composição de acordo com a

invenção.

A tabela 1 a seguir fornece os resultados de testes estáticos que medem a concentração mínima bactericida (CMB).

**Tabela 1**

Bactéria em fase de crescimento exponencial	Composição da invenção	Composição da invenção	Carveol sozinho
	MBC ( $\mu\text{g/ml}$ )	MBC ( $\mu\text{g/ml}$ )	MBC ( $\text{mg/ml}$ )
<i>Escherichia coli</i>	> 50	1	2
<i>Salmonella typhimurium</i>	> 50	1	2
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	> 50	5	2
<i>Bacillus subtilis</i>	> 50	1	2
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	> 50	5	2
<i>Staphylococcus aureus</i>	> 50	1	2

5 Verifica-se claramente na tabela 1 que a composição de acordo com a invenção tem uma ação bactericida notável sobre estas cepas de sensibilidade variável comparadas com a amoxicilina sozinha ou o carveol sozinho.

10 Com efeito, constata a leitura da tabela 1 que a composição da invenção tem uma ação bactericida notável sobre as diferentes cepas bacterianas testadas comparadas com a amoxicilina sozinha ou o carveol sozinho, e que utilizando-se o carvacrol a 0,3 mg/ml seja a uma concentração seis vezes mais baixa que o CMB do carveol sozinho, a concentração em amoxicilina que permite obter uma eficácia bactericida é pelo menos dez  
15 vezes inferior à concentração de amoxicilina sozinha capaz de exercer uma ação bactericida.

### **Exemplo 2**

#### **Testes in vivo:**

20 Lotes de 10 ratos experimentalmente infectados por via intraperitoneal por 1.000.000 de células (Unidades formando colônia) de *klebsiela pneumoniae* resistente à amoxicilina.

O primeiro lote é constituído por ratos testemunhas não tratados.

O segundo lote é constituído por ratos infectados e tratados

24h após a infecção (por gavagem) pela amoxicilina sozinha a razão de 10 mg/dia por kg de peso dos animais.

O terceiro lote é constituído por ratos infectados e tratados 24h após a infecção (por gavagem) por 120 mg/dia/kg de carveol sozinho.

5 O quarto lote é constituído por ratos infectados e tratados 24h após a infecção (por gavagem) pela composição farmacêutica (AMOX - P) de acordo com a invenção a razão de 2 mg/kg/dia de amoxicilina e 120 mg/kg/dia de carveol.

Mede-se no tempo a porcentagem de sobrevivência dos ratos.

10 Os resultados destes testes estão representados na figura 1.

Esta figura mostra as porcentagens de sobrevivência de cada grupo de ratos.

Vê-se que somente os ratos tratados pela composição de acordo com a invenção continuam vivos dez dias após a infecção.

15 Todos os outros morrem entre o segundo e o terceiro dia após a infecção.

A investigação de *Klebsiela pneumoniae* nos órgãos dos animais mortos durante a experiência (animais testemunha não tratados e animais tratados com amoxicilina sozinha) mostra uma forte carga de germe no nível dos pulmões, no rim e a medula óssea. Em contrapartida, todos os animais tratados com a composição farmacêutica da invenção, sacrificados sete dias após a interrupção do tratamento mostram uma ausência do germe no nível dos pulmões e na medula óssea da totalidade dos animais. No nível do rim, somente três de cada dez animais possuíam ainda uma carga muito  
20 baixa de *Klebsiela pneumoniae* que é equivalente a 10% da carga encontrada nos animais testemunhas infectados não tratados.  
25

Por consequência, verifica-se claramente que a potencialização da amoxicilina pela sua combinação com o carveol neste exemplo permite obter resultados surpreendentes quanto à diminuição da Concentração Mínima

Bactericida *in vitro* e que esta potencialização é encontrada *in vivo* sobre um modelo de infecção sistemático.

Como a infecção sistêmica representa uma das formas de infecção que ameaçam a vida dos pacientes e de tratamentos mais difíceis sobretudo que apresentam problemas de repetição com seleção de germes cada vez mais resistentes, a composição farmacêutica da invenção presente certas vantagens.

O método de tratamento de uma infecção bacteriana consistirá em administrar a um paciente atingido por uma infecção bacteriana, de maneira simultânea ou sequencial a dose determinada pelo médico de pelo menos uma primeira substância pura terapeuticamente ativa escolhida dentre o carveol, o timol, o eugenol, o borneol, o carvacrol, o alfa-ionona, a beta-ionona e os isômeros, derivados e misturas destes últimos, e a dose determinada de pelo menos uma segunda substância terapeuticamente ativa que é um antibiótico conhecido e já utilizado unicamente como medicamento específico desta especialidade.

Geralmente, administrar-se-á de maneira simultânea ou sequencial, um paciente atingido por uma infecção devido a uma bactéria entre 10 e 200 mg/kg de peso do paciente/dia da referida primeira substância terapeuticamente ativa, e entre 1 e 100 mg/kg de peso do paciente/dia da referida segunda substância terapeuticamente ativa que é um antibiótico conhecido e já utilizado como medicamento específico desta especialidade.

### **EXEMPLO 3: Tratamento de diferentes cepas de bactérias pela ampicilina potencializada pelo carveol (Ampi-P)**

A experiência foi efetuada com as várias cepas de bactérias resistentes isoladas em meio hospitalar. O agente antibiótico é a ampicilina que é da família das betalactaminas e que faz parte dos agentes antibióticos utilizados. Uma composição farmacêutica antibiótica de acordo com a invenção foi fabricada misturando-se a ampicilina com diferentes

concentrações com o carveol a uma concentração infra inibidora de 0,3 g para um litro de solução ou excipiente. Esta composição farmacêutica da invenção é notada Ampi-P, para Ampicilina potencializada. Em cada caso, a atividade antibiótica foi testada seja com a ampicilina sozinha, seja com o carveol sozinho, seja com a composição de acordo com a invenção.

A tabela 2 abaixo fornece os resultados de testes estáticos que medem a concentração mínima inibidora (CMI) e a concentração mínima bactericida (CMB) em  $\mu\text{g/ml}$

Tabela 2

Bactéria em fase de crescimento exponencial	Ampicilina sozinha	Ampi-P	Carveol sozinho
	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	MBC ( $\mu\text{g/ml}$ )	MBC ( $\mu\text{g/ml}$ )
<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

Verifica-se na tabela 2 que a composição de acordo com a invenção tem uma ação bactericida notável sobre as cepas de bactérias testadas em comparação a ampicilina sozinha ou o carveol sozinho.

Com efeito, constata-se à leitura da tabela 3 que utilizando-se o carveol a 0,3 mg/ml seja a uma concentração 6,6 vezes mais baixa que o CMB do carveol sozinho, a concentração de ampicilina que permite obter uma eficácia bactericida é de cinco a cinquenta vezes inferior à concentração de ampicilina sozinha capaz de exercer uma ação bacterioestática.

Assim, constata-se que a potencialização da ampicilina pelo carveol permite não somente reduzir consideravelmente a dose de ampicilina mas também obter uma ação bactericida com dose baixa.

#### **EXEMPLO 4: Tratamento de diferentes cepas de bactérias por do cefalosporina potencializada pela alfa-ionona e a beta-ionona (Cefa-P)**

A experiência foi efetuada com as várias cepas de bactérias resistentes isoladas em meio hospitalar. O agente antibiótico é a cefazolina que é da família das cefalosporinas, uma outra classe de betalactaminas e que

faz parte dos agentes antibióticos mais utilizados. Uma composição farmacêutica antibiótica de acordo com a invenção foi fabricada misturando-se a cefazolina com diferentes concentrações com a alfa-ionona ou beta-ionona a uma concentração inibidora de 0,3 g para um litro de solução ou excipiente. Esta composição farmacêutica da invenção é notada Cefa-P, para a cefazolina potencializada. Em cada caso, a atividade antibiótica foi testada seja com a cefazolina sozinha, seja com alfa-ionona ou beta-ionona sozinhas, seja com a composição de acordo com a invenção.

A tabela 3 abaixo fornece os resultados de testes estáticos que medem a concentração mínima inibidora (CMI) e a concentração mínima bactericida (CMB) em  $\mu\text{g/ml}$ .

**Tabela 3**

Bactéria em fase de crescimento exponencial	Cefazolina sozinha	Cefa-P Alfa-ionona	Cefa-P Beta-ionona	Alfa-ionona sozinha	Beta-ionona sozinha
	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	MBC ( $\mu\text{g/ml}$ )	MBC ( $\mu\text{g/ml}$ )	MBC ( $\mu\text{g/ml}$ )	MBC ( $\mu\text{g/ml}$ )
<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

Verifica-se na tabela 3 que as composições de acordo com a invenção têm uma ação bactericida notável sobre as cepas de bactérias testadas em comparação a cefazolina sozinha ou alfa-ionona sozinha ou a beta-ionona sozinha.

Com efeito, constata-se a leitura da tabela 3 que utilizando-se a alfa ou a beta-ionona a 0,3 mg/ml seja a uma concentração 6,6 vezes mais baixa que a CMB da alfa - ou beta-ionona sozinhas, a concentração em cefazolina que permite obter uma eficácia bactericida é pelo menos dez vezes inferior à concentração cefazolina sozinha capaz de exercer uma ação bacterioestática.

Assim, constata-se que a potencialização da cefazolina pelo alfa- ou beta-ionona permite não somente reduzir consideravelmente a dose

cefazolina mas também obter uma ação bactericida com dose baixa.

**EXEMPLO 5: Tratamento de diferentes cepas de bactérias polimixina pelo B potencializada pelo carveol (plimix-P)**

A experiência foi efetuada com as várias cepas de bactérias resistentes isoladas em meio hospitalar. O agente antibiótico é a polimixina B que é da família dos peptídios e que faz parte dos agentes antibióticos mais antigos. Uma composição farmacêutica antibiótica de acordo com a invenção foi fabricada misturando-se a polimixina B com diferentes concentrações com o carveol a uma concentração inibidora de 0,3 g para um litro de solução ou excipiente. Esta composição farmacêutica da invenção é notada polimix-P, para polimixina B potencializada. Em cada caso, a atividade antibiótica foi testada seja com polimixina B sozinha, seja com o carveol sozinho, seja com a composição de acordo com a invenção.

A tabela 4 a seguir fornece os resultados de testes estáticos que medem a concentração mínima inibidora (CMI) e a concentração mínima bactericida (CMB) em µg/ml.

**Tabela 4**

Bactéria em fase crescimento exponencial	Polimixina B Sozinha	Polimix-P	Carveol sozinho
	MIC (µg/ml)	MBC (µg/ml)	MBC (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

Verifica-se na tabela 4 que a composição de acordo com a invenção tem uma ação bactericida notável sobre as cepas de bactérias testadas em comparação polimixina B sozinha ou o carveol sozinho.

Com efeito, constata a leitura da tabela 4 que utilizando-se o carveol a 0,3 mg/ml seja a uma concentração 6,6 vezes mais baixa que o CMB do carveol sozinho, a concentração polimixina B que permite obter uma eficácia bactericida é de 2,5 a dez vezes inferior a concentração polimixina B sozinha capaz de exercer uma ação bactericida.

Assim, constata-se que a potencialização polimixina B pelo carveol permite não somente reduzir consideravelmente a dose polimixina B para as bactérias resistentes ao Gram negativo (*E. coli* e *S. typhimurium*) mas também alargar o seu espectro de atividade a bactérias com Gram positivo (*S. epidermidis*, *B. subtilis*) normalmente insensíveis à polimixina B.

**EXEMPLO 6: Tratamento de diferentes cepas de bactérias cloramfênicol potencializado pelo carveol (Cloram-P)**

A experiência foi efetuada com as várias cepas de bactérias resistentes isoladas em meio hospitalar. O agente antibiótico é cloramfenicol que é da família dos fenicolados e que faz parte dos agentes antibióticos mais antigos. Uma composição farmacêutica antibiótica de acordo com a invenção foi fabricada misturando-se o cloramfenicol com diferentes concentrações com o carveol a uma concentração inibidora de 0,3 g para um litro de solução ou excipiente. Esta composição farmacêutica da invenção é notada Cloram-P, para cloramfenicol potencializado. Em cada caso, a atividade antibiótica foi testada seja com cloramfenicol sozinho, seja com o carveol sozinho, seja com a composição de acordo com a invenção.

A tabela 5 abaixo fornece os resultados de testes estáticos que medem a concentração mínima inibidora (CMI) e a concentração mínima bactericida (CMB) em  $\mu\text{g/ml}$ .

**Tabela 5**

Bactéria em fase de crescimento exponencial	Cloranfenicol sozinho	Cloran-P	Carveol sozinho
	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	MBC ( $\mu\text{g/ml}$ )	MBC ( $\mu\text{g/ml}$ )
<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

Verifica-se na tabela 5 que a composição de acordo com a invenção tem uma ação bactericida notável sobre as cepas de bactérias testadas em comparação cloramfenicol sozinho ou o carveol sozinho.

Com efeito, constata-se a leitura da tabela 5 que utilizando o carveol a 0,3 mg/ml seja a uma concentração 6,6 vezes mais baixa que o CMB do carveol sozinho, a concentração cloramfenicol que permite obter uma eficácia bactericida é de dez a cinquenta vezes inferior à concentração cloramfenicol sozinho capaz de exercer uma ação bactericida.

Assim, constata-se que a potencialização do cloramfenicol pelo carveol permite não somente reduzir consideravelmente a dose do cloramfenicol para as bactérias resistentes com Gram negativo (*E coli* e *S. typhimurium*) mas também de exercer uma ação bactericida sobre bactérias com Gram positivo (*S. epidermidis*, *B. subtilis*) nas quais a ação do cloramfenicol é normalmente apenas bacterioestática.

#### **EXEMPLO 7: Tratamento de diferentes cepas de bactérias pelo Clortetraciclina potencializada pelo carveol (Tetra-P)**

A experiência foi efetuada com as várias cepas de bactérias resistentes isoladas em meio hospitalar. O agente antibiótico é a clortetraciclina que faz parte dos agentes antibióticos mais antigos. Uma composição farmacêutica antibiótica de acordo com a invenção foi fabricada misturando-se a clortetraciclina com diferentes concentrações com o carveol a uma concentração infranibidora de 0,3 g para um litro de solução ou excipiente. Esta composição farmacêutica da invenção é notada Tetra-P, para clortetraciclina potencializada. Em cada caso, a atividade antibiótica foi testada seja com a clortetraciclina sozinha, seja com o carveol sozinho, seja com a composição de acordo com a invenção.

A tabela 6 a seguir fornece os resultados de testes estáticos que medem a concentração mínima inibidora (CMI) e a concentração mínima bactericida (CMB) em µg/ml.

Tabela 6

Bactéria em fase de crescimento exponencial	Clortetraciclina Sozinha	Tetra-P	Carveol sozinho
	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	MBC ( $\mu\text{g/ml}$ )	MBC ( $\mu\text{g/ml}$ )
<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

Verifica-se na tabela 6 que a composição de acordo com a invenção tem uma ação bactericida notável sobre as cepas de bactérias testadas em comparação ao clortetraciclina sozinha ou o carveol sozinho.

5 Com efeito, constata a leitura da tabela 6 que utilizando-se o carveol a 0,3 mg/ml seja a uma concentração 6,6 vezes mais baixa que o CMB do carveol sozinho, a concentração clortetraciclina que permite obter uma eficácia bactericida é de vinte e cinco a cinquenta vezes inferior à  
10 concentração de clortetraciclina sozinha capaz de exercer uma ação bactericida.

Assim, constata-se que a potencialização da tetraciclina pelo carveol permite não somente reduzir consideravelmente a dose de clortetraciclina mas também exercer uma ação bactericida com dose muito baixa.

15 **EXEMPLO 8: Tratamento de diferentes cepas de bactérias pela Estreptomicina potencializada pelo carveol (Estrepto-P)**

A experiência foi efetuada com as várias cepas de bactérias resistentes isoladas em meio hospitalar. O agente antibiótico é a estreptomicina membro importante de família dos aminosídeos que faz parte  
20 dos agentes antibióticos mais importantes. Uma composição farmacêutica antibiótica de acordo com a invenção foi fabricada misturando-se a estreptomicina com diferentes concentrações com o carveol a uma concentração infrainibidora de 0,3 g para um litro de solução ou excipiente. Esta composição farmacêutica da invenção é notada Estrepto-P, para  
25 estreptomicina potencializada. Em cada caso, a atividade antibiótica foi

testada seja com a estreptomicina sozinha, seja com o carveol sozinho, seja com a composição de acordo com a invenção.

A tabela 7 a seguir fornece os resultados de testes estáticos que medem a concentração mínima inibidora (CMI) e a concentração mínima bactericida (CMB) em  $\mu\text{g/ml}$

**Tabela 7**

Bactéria em fase de crescimento exponencial	Estreptomicina sozinha	Strepto-P	Carveol sozinho
	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	MBC ( $\mu\text{g/ml}$ )	MBC ( $\mu\text{g/ml}$ )
<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

Verifica-se na tabela 7 que a composição de acordo com a invenção tem uma ação bactericida notável sobre as cepas de bactérias testadas em comparação a estreptomicina sozinha ou o carveol sozinho.

Com efeito, constata-se a leitura da tabela 7 que utilizando-se o carveol a 0,3 mg/ml seja a uma concentração 6,6 vezes mais baixa que o CMB do carveol sozinho, a concentração de estreptomicina que permite obter uma eficácia bactericida é pelo menos dez vezes inferior à concentração de estreptomicina sozinha capaz de exercer uma ação bactericida.

Assim, constata-se que a potencialização da estreptomicina pelo carveol permite não somente reduzir consideravelmente a dose de estreptomicina mas também exercer uma ação bactericida com dose muito baixa.

### **EXEMPLO 9: Tratamento de diferentes cepas de bactérias por rérvthromvcina potencializada pelo carveol (Eritro-P)**

A experiência foi efetuada com as várias cepas de bactérias resistentes isoladas em meio hospitalar. O agente antibiótico é a eritromicina membro importante da família das macrolídas que faz parte dos agentes antibióticos mais importantes. Uma composição farmacêutica antibiótica de acordo com a invenção foi fabricada misturando-se a eritromicina com

diferentes concentrações com o carveol a uma concentração infrainibidora de 0,3 g para um litro de solução ou excipiente. Esta composição farmacêutica da invenção é notada Eritro-P, para eritromicina potencializada. Em cada caso, a atividade antibiótica foi testada seja com a eritromicina sozinha, seja com o carveol sozinha, seja com a composição de acordo com a invenção.

A tabela 8 a seguir fornece os resultados de testes estáticos que medem a concentração mínima inibidora (CMI) e a concentração mínima bactericida (CMB) em  $\mu\text{g/ml}$ .

**Tabela 8**

Bactéria em fase de crescimento exponencial	Eritromicina sozinha	Eritro-P	Carveol sozinha
	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	MBC ( $\mu\text{g/ml}$ )	MBC ( $\mu\text{g/ml}$ )
<i>Escherichia coli</i>	> 50	10	2000
<i>Salmonella typhimurium</i>	> 50	10	2000
<i>Bacillus subtilis</i>	> 50	15	2000
<i>Staphylococcus aureus</i>	> 50	25	2000

Verifica-se na tabela 8 que a composição de acordo com a invenção tem uma ação bactericida notável sobre as cepas de bactérias testadas em comparação a eritromicina sozinha ou o carveol sozinha.

Com efeito, constata-se a leitura da tabela 8 que utilizando-se o carveol a 0,3 mg/ml seja a uma concentração 6,6 vezes mais baixa que o CMB do carveol sozinha, a concentração de eritromicina que permite obter uma eficácia bactericida é de pelo menos 2 a cinco vezes inferior à concentração de eritromicina sozinha capaz de exercer uma ação bactericida.

Assim, constata-se que a potencialização da eritromicina pelo carveol permite reduzir consideravelmente a dose de eritromicina capaz de exercer uma ação bactericida.

**EXEMPLO 10: Tratamento de diferentes cepas de micobactérias pela rifampicina potencializada pelo carvacrol (Rifam-P)**

A experiência foi efetuada com duas cepas de micobactérias resistentes isoladas em meio veterinário. O agente antibiótico é a rifampicina membro importante da família dos antituberculosos. Uma composição

farmacêutica antibiótica de acordo com a invenção foi fabricada misturando-se a rifampicina com diferentes concentrações com o carvacrol a uma concentração inibidora de 0,3 g para um litro de solução ou excipiente. Esta composição farmacêutica da invenção é notada Rifam-P, para rifampicina potencializada. Em cada caso, a atividade antibiótica foi testada seja com a rifampicina única, seja com o carvacrol único, seja com a composição de acordo com a invenção.

A tabela 9 a seguir fornece os resultados de testes estáticos que medem a concentração mínima inibidora (CMI) e a concentração mínima bactericida (CMB) em  $\mu\text{g/ml}$ .

**Tabela 9**

Bactéria em fase de crescimento exponencial	Rifampicina sozinha	Rifam-P	Carvacrol sozinho
	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	MBC ( $\mu\text{g/ml}$ )	MBC ( $\mu\text{g/ml}$ )
<i>Mycobacterium fleii</i>	> 75	2,5	1000
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	> 75	5	1000

Verifica-se na tabela 9 que a composição de acordo com a invenção tem uma ação bactericida notável sobre as cepas de micobactérias testadas em comparação a rifampicina sozinha ou o carvacrol sozinho.

Com efeito, constata a leitura da tabela 9 que utilizando-se o carvacrol a 0,3 mg/ml seja a uma concentração 3,3 vezes mais baixa que o CMB do carvacrol único, a concentração rifampicina que permite obter uma eficácia bactericida é pelo menos 25 vezes inferior a concentração de rifampicina sozinha capaz de exercer uma ação bactericida.

Assim, constata-se que a potencialização da rifampicina pelo carvacrol permite reduzir consideravelmente a dose de rifampicina capaz de exercer uma ação bactericida sobre micobactérias com crescimento rápido normalmente insensível à rifampicina.

**EXEMPLO 11: Tratamento de diferentes cepas de micobactérias pela isoniazida potencializado timol (Izon-P)**

A experiência foi efetuada com duas cepas de micobactérias

resistentes isoladas em meio veterinário. O agente antibiótico é a isoniazida membro importante da família dos antituberculosos. Uma composição farmacêutica antibiótica de acordo com a invenção foi fabricada misturando-se a isoniazida com diferentes concentrações com timol a uma concentração infrainibidora de 0,3 g para um litro de solução ou excipiente. Esta

5 composição farmacêutica da invenção é notada Izon-P, para isoniazida potencializado. Em cada caso, a atividade antibiótica foi testada seja com isoniazida sozinha, seja com timol sozinho, seja com a composição de acordo com a invenção.

10 A tabela 10 a seguir fornece os resultados de testes estáticos que medem a concentração mínima inibidora (CMI) e a concentração mínima bactericida (CMB) em  $\mu\text{g/ml}$ .

**Tabela 10**

Bactéria em fase de crescimento exponencial	Isoniazida sozinha	Izon-P	Carvacrol sozinha
	MIC ( $\mu\text{g/ml}$ )	MBC ( $\mu\text{g/ml}$ )	MBC ( $\mu\text{g/ml}$ )
<i>Mycobacterium fleii</i>	> 50	1	1000
<i>Mycobacterium fortuitum</i>	> 50	2	1000

Verifica-se na tabela 10 que a composição de acordo com a

15 invenção tem uma ação bactericida notável sobre as cepas de micobactérias testadas em comparação a isoniazida sozinha ou timol sozinho.

Com efeito, constata-se a leitura da tabela 10 que utilizando-se o timol a 0,3 mg/ml seja a uma concentração 3,3 vezes mais baixa que o CMB timol sozinho, a concentração isoniazida que permite obter uma eficácia

20 bactericida é pelo menos 25 vezes inferior à concentração isoniazida sozinha capaz de exercer uma ação bactericida.

Assim, constata-se que a potencialização da isoniazida pelo timol permite reduzir consideravelmente a dose de isoniazida capaz de exercer uma ação bactericida sobre micobactérias com crescimento rápido

25 normalmente insensíveis à isoniazida.

**Exemplo 12: Seleção de mutantes resistentes na presença de amoxicilina**

**potencializada pelo carvacrol:**

Com o objetivo de verificar que a potencialização de acordo com a invenção permite impedir a seleção de mutantes resistentes, procedemos à seguinte experiência:

5           Cepas de *Escherichia. coli* sensíveis à amoxicilina a concentração de 5 µg/ml são cultivadas a uma concentração infrainibidora de 3 µg/ml e em seguida recultivadas em meios nutritivos (Muler Hinton) que contêm concentrações cada vez maiores de amoxicilina (4 e depois 5 e depois 6 µg/ml...). A mesma operação é efetuada com a amoxicilina potencializada  
10 pelo carvacrol a uma concentração duas vezes mais baixa que a do CMI do carvacrol sozinho ou seja 500 µg/ml. O princípio desta experiência é que a cada recultivo, um mutante resistente à nova concentração de amoxicilina vai multiplicar-se para constituir uma cultura de cepa mais resistente que a cultura a partir da qual o recultivo foi realizado.

15           A tabela 11 a seguir fornece os resultados desta experiência que mostra a seleção de mutantes cada vez mais resistentes e o número de recultivos necessários para obtê-los.

**Tabela 11**

	Conc. Inicial (µg/ml)	No. de subclonagens	Conc. Média (µg/ml)	No. de subclonagens	Conc. Final (µg/ml)
<i>Amoxicilina sozinha</i>	3	4	17	9	50
<i>Amoxicilina potencializada</i>	3	14	17	/	/

20           Verifica-se na tabela 11 que a composição de acordo com a invenção necessita de 14 recultivos progressivos para seleccionar um mutante resistente à concentração de 17 µg/ml de amox-P partindo de 3 µg/ml, enquanto que a amoxicilina sozinha, mutantes resistentes a 17 µg/ml foram obtidos 4 recultivos apenas. Mutantes ainda mais resistentes que vão até a 50 µg/ml de amoxicilina sozinha foram obtidos 9 recultivos. Com o amox-P,  
25 nenhum mutante resistente a uma concentração superior a 17 µg/ml pôde ser

selecionado.

Com efeito, constata-se a leitura destes resultados por um lado, que utilizando o carvacrol a 0,5 mg/ml seja a uma concentração duas vezes mais baixa que o CMI do carvacrol sozinha é muito mais difícil selecionar  
5 mutantes resistentes (14 recultivos) à composição da invenção em comparação com a amoxicilina sozinha (4 recultivos). Por outro lado, a seleção de mutantes que se opõem à amoxicilina sozinha continua cada vez mais facilmente até a 50 µg/ml, concentração a qual a experiência foi interrompida, enquanto que na presença da composição da invenção, a seleção  
10 de mutantes que resistente foi elevada à 17 µg/ml.

Assim, constata-se que a potencialização da amoxicilina pelo carvacrol permite reduzir consideravelmente a possibilidade de seleccionar mutantes resistentes.

**Exemplo 13: Seleção de mutantes resistentes na presença da associação amoxicilina e ácido clavulânico potencializada pelo carvacrol:**  
15

A associação é realizada em proporções 1 grama de amoxicilina com 0,125 grama de ácido clavulânico.

Com o objetivo de verificar que a potencialização de acordo com a invenção permite impedir a seleção de mutantes resistentes,  
20 procedemos à seguinte experiência:

Cepas de *Escherichia. coli* sensíveis a associação amoxicilina e a ácido clavulânico à concentração de 5 µg/ml (de amoxicilina) são cultivadas à uma concentração infrainibidora de 3 µg/ml seguidamente emendadas em meios nutritivos (Muler Hinton) que contêm concentrações  
25 cada vez mais grandes da associação amoxicilina e ácido clavulânico (4 seguidamente 5 seguidamente 6 µg/ml...). A mesma operação é efetuada com a associação amoxicilina e ácido clavulânico potencializada por pelo carvacrol à uma concentração duas vezes mais baixa que do CMI do carvacrol único ou seja 500 µg/ml. O princípio desta experiência é que tem cada

recultivo, um mutante resistente à nova concentração da associação amoxicilina e ácido clavulânico vai multiplicar-se para constituir uma cultura de cepa mais resistente que a cultura a partir da qual o recultivo foi realizado.

A tabela 12 a seguir fornece os resultados desta experiência que mostra a seleção de mutantes cada vez mais resistentes e o número de recultivos necessários para obtê-los.

**Tabela 12**

	Conc. Inicial (µg/ml)	No. de subclonagens	Conc. Média (µg/ml)	No. de subclonagens	Conc. Final (µg/ml)
<i>amoxicilina/ácido clavulânico sozinho</i>	3	8	20	13	50
<i>Amoxicillin/ácido clavulânico potencializados</i>	3	17	20	/	/

Verifica-se na tabela 12 que a composição de acordo com a invenção necessita de 17 recultivos progressivos para selecionar um mutante resistente à concentração de 20 µg/ml partindo de 3 µg/ml, enquanto que com a associação amoxicilina e ácido clavulânico sozinhos, mutantes resistentes a 20 µg/ml foram obtidos 8 recultivos apenas. Mutantes ainda mais resistentes que vão até s 50 µg/ml da associação amoxicilina e ácido clavulânico único foi obtidos 13 recultivos. Com a composição da invenção, nenhum mutante resistente a uma concentração superior a 20 µg/ml pôde ser selecionado.

Com efeito, constata-se a leitura destes resultados por um lado, que utilizando o carvacrol a 0,5 mg/ml seja a uma concentração duas vezes mais baixa que o CMI do carvacrol sozinho é muito mais difícil selecionar mutantes resistentes (17 recultivos) à composição da invenção em comparação com a associação amoxicilina e ácido clavulânico sozinhos (8 recultivos). Por outro lado, a seleção de mutantes resistentes à associação amoxicilina e ácido clavulânico sozinho continua cada vez mais facilmente até a 50 µg/ml a qual escolhemos interromper a experiência, enquanto que na

presença da composição da invenção, a seleção de mutantes resistentes foi elevada à 20 µg/ml.

Assim, constata-se que a potencialização da associação amoxicilina e ácido clavulânico pelo carvacrol permite reduzir consideravelmente a possibilidade de selecionar mutantes resistentes.

Verifica-se claramente em todos os exemplos acima, que a potencialização dos antibióticos ditas pelas primeiras substâncias terapêuticamente ativas permite diminuir as doses necessárias para combater as bactérias resistentes, de alargar o espectro de atividade dos antibióticos, transformar a ação bacterioestática em ação bactericida e tornar muito mais difícil possibilidade de selecionar mutantes resistentes.

Naturalmente, a invenção de modo algum é limitada aos modos de realizações que foram descritos e ilustrados e que foram dados apenas a título de exemplos.

Pelo contrário, a invenção compreende todos os equivalentes técnicos dos meios descritos assim como as suas combinações se estas forem efetuadas de acordo com o seu espírito.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que compreende:

5 - pelo menos uma primeira substância terapeuticamente ativa escolhida dentre o carveol, timol, o eugenol, o borneol, o carvacrol, a alfa-ionona, a beta-ionona e os isômeros e derivados e misturas destes, e

- pelo menos uma segunda substância terapeuticamente ativa que é um antibiótico.

2. Composição de acordo com a reivindicação 1, caracterizada  
10 pelo fato de que o antibiótico é escolhido dentre a família das betalactaminas, a família dos cefalosporinas, a família das tetraciclina, a família das rifamicinas, a família dos peptídicos, a família dos aminosídeos, a família dos fenicolados, a família dos macrolídeos e misturas destes,

3. Composição de acordo com a reivindicação 1 ou 2,  
15 caracterizada pelo fato de que o antibiótico é escolhido dentre a amoxicilina, a amoxicilina em associação com o ácido clavulânico, a ampicilina, a estreptomicina, a eritromicina, a polimixina B, o cloramfenicol, a tetraciclina, a clortetraciclina, a rifampicina, a isoniazida, a cefazolina e derivados e misturas destes.

20 4. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 3, caracterizada pelo fato de que a referida primeira substância terapeuticamente ativa é escolhida dentre o carvacrol, o carveol, timol, a alfa-ionona e a beta-ionona.

25 5. Composição de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que a referida primeira substância terapeuticamente ativa é o carveol ou o carvacrol e o antibiótico é escolhido dentre a amoxilina, a ampicilina, o cloramfenicol, a tetraciclina, a clortetraciclina, a estreptomicina, a eritromicina, a polimixina B e derivados e misturas destes.

6. Composição de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 5, caracterizada pelo fato de que a referida primeira substância terapeuticamente ativa é o carveol e o antibiótico é a amoxicilina.

5 7. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que a referida primeira substância terapeuticamente ativa é a alfa-ionona ou a beta-ionona e o antibiótico é a cefazolina.

10 8. Composição de acordo com uma qualquer das reivindicações 1 a 4, caracterizada pelo fato de que a referida primeira substância terapeuticamente ativa é o timol e o antibiótico é a isoniazida.

9. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 8, caracterizada pelo fato de que as referidas primeira e segunda substâncias terapeuticamente ativas são colocadas em suspensão em uma solução aquosa de agar.

15 10. Composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9, caracterizada pelo fato de que ela não contém qualquer detergente ou solvente.

11. Kit caracterizado pelo fato de que contém:

20 - pelo menos um primeiro recipiente que contém uma primeira substância terapeuticamente ativa escolhida dentre o carveol, o timol, o eugenol, o borneol, o carvacrol, a alfa-ionona, a beta-ionona e os isômeros e derivados e misturas destes, e

- pelo menos um segundo recipiente que contém uma segunda substância terapeuticamente ativa que é um antibiótico.

25 12. Kit de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o antibiótico é escolhido dentre a família das betalactaminas, a família dos cefalosporinas, a família das tetraciclinas, a família das rifamicinas, a família dos peptídicos, a família dos aminosídeos, a família dos fenicolados, a família dos macrolídeos e misturas destes,

13. Kit de acordo com a reivindicação 11 ou 12, caracterizado pelo fato de que o antibiótico é escolhido dentre a amoxicilina, a amoxicilina em associação com o ácido clavulânico, a ampicilina, a estreptomicina, a eritromicina, a polimixina B, o cloramfenicol, a tetraciclina, a clortetraciclina, a rifampicina, a isoniazida, a cefazolina e derivados e misturas destes.

14. Kit de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 13, caracterizado pelo fato de que a referida primeira substância terapêuticamente ativa é escolhida dentre o carvacrol, o carveol, timol, a alfa-ionona e a beta-ionona.

15. Kit de acordo com uma qualquer das reivindicações 11 a 14, caracterizado pelo fato de que a referida primeira substância terapêuticamente ativa é o carveol ou o carvacrol e o antibiótico é escolhido dentre a amoxicilina, a ampicilina, o cloramfenicol, a tetraciclina, a clortetraciclina, a estreptomicina, a eritromicina, a polimixina B e derivados e misturas destes.

16. Kit de acordo com uma qualquer das reivindicações 11 a 15, caracterizado pelo fato de que a referida primeira substância terapêuticamente ativa é o carveol e o antibiótico é a amoxicilina.

17. Kit de acordo com qualquer uma das reivindicações 11 a 14, caracterizado pelo fato de que a referida primeira substância terapêuticamente ativa é a alfa-ionona ou a beta-ionona e o antibiótico é a cefazolina.

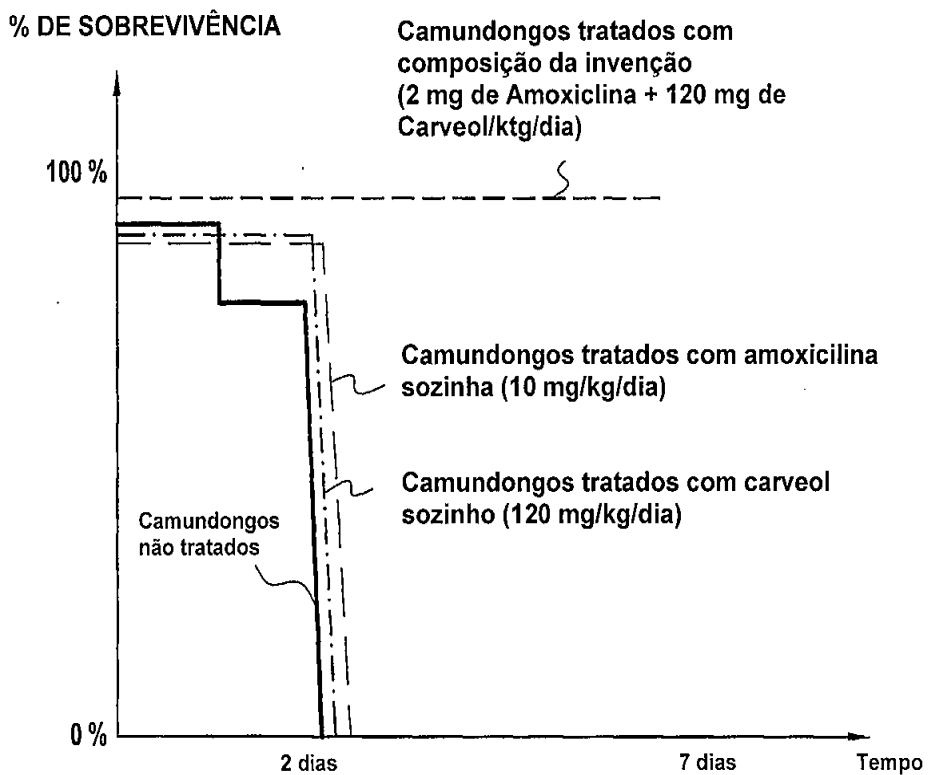
18. Kit de acordo com uma qualquer das reivindicações 11 a 14, caracterizado pelo fato de que a referida primeira substância terapêuticamente ativa é o timol e o antibiótico é a isoniazida.

19. Utilização de uma composição de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, caracterizada pelo fato de que é para a preparação de um medicamento para o tratamento de uma infecção devida a uma bactéria em um paciente.

20. Utilização de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que as doses a serem administradas são:

- entre 10 e 200 mg/kg de peso do paciente/dia da referida primeira substância terapeuticamente ativa, e

5 - entre 2 e 100 mg/kg de peso do paciente/dia da referida segunda substância terapeuticamente ativa.



RESUMO

“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, KIT E UTILIZAÇÃO DE UMA COMPOSIÇÃO”

A invenção refere-se a uma composição farmacêutica. A  
5 composição farmacêutica da invenção compreende pelo menos uma primeira  
substância terapeuticamente ativa escolhida dentre o carveol, o timol, o  
eugenol, o borneol, o carvacrol, a alfa-ionona, a beta-ionona e os isômeros e  
derivados e misturas destes, e pelo menos uma segunda substância  
10 terapeuticamente ativa que é um antibiótico. A invenção encontra aplicação  
no domínio farmacêutico.