

304521

P.- 27.035

Nº 889F/E

16 Dic. 1934

304521



304521

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

P A T E N T E D E I N V E N C I O N

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de ROUSSEL UCLAF, entidad francesa, establecida en 35 Boulevard des Invalides, Paris, Francia. por:  
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE SALES DEL ACIDO FUSIDICO CON ANTIBIOTICOS DE LA SERIE DE LA TETRACICLINA"

La presente invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevas sales del ácido fusídico y antibióticos.

La invención tiene por objeto, más en particular,  
5 un procedimiento de preparación de las sales formadas entre el ácido fusídico y los antibióticos de la serie de la tetraciclina, tales como la clorotetraciclina, oxite-traciclina, desmetilclorotetraciclina, etc, y, especialmente, la tetraciclina propiamente dicha.

10 Se sabe que el ácido fusídico, a pesar de su



buena actividad in vitro e in vivo sobre las bacterias Gram positivas y, en particular, sobre los estafilococos poco sensibles a la penicilina o a otros antibióticos, presenta el inconveniente de que hace aparecer resistencias muy rápidamente y, por otra parte, de que su actividad se ve fuertemente rebajada por el suero.

Se sabe, por otra parte, que la asociación del ácido fusídico con ciertos antibióticos, por ejemplo del grupo macrolido o del grupo de la penicilina, producen un efecto sinérgico.

Este fenómeno no es general, sin embargo, y la asociación del ácido fusídico con otros antibióticos, y de ellos con la tetraciclina, no procura ninguna ventaja particular, y las mezclas así formadas no están dotadas más que de la actividad aditiva de los antibióticos que entran en su composición (véase especialmente W. GODTFREDSEN y colaboradores, Lancet 1962, tomo 1, página 928).

Ahora bien, se acaba de descubrir, actualmente, que las sales formadas entre el ácido fusídico y los antibióticos de la serie de la tetraciclina presentan una actividad antibiótica notable, superior a la del ácido fusídico y a la del antibiótico de la serie de la tetraciclina comprendidos en estas combinaciones.

Además de este efecto sinérgico sorprendente, dichas sales y, más en particular, el fusidato de tetraciclina, se distinguen por una buena tolerancia, por una solubilidad muy débil en agua, y por la ausencia de sabor amargo molesto en las presentaciones farmacéuticas en forma de granulados, jarabes, etc.

El procedimiento de preparación de estos compues

30452



tos objeto de la presente invención, se caracteriza principalmente porque se hace reaccionar el ácido fusídico sobre un antibiótico de la serie de la tetraciclina, operando en un disolvente orgánico, tal como un alcohol, un éter, una cetona, un éster o un disolvente clorado.

Los productos resultantes son ventajosamente aislados por precipitación por medio de agua, por evaporación del disolvente, o por adición de un segundo disolvente orgánico, en el cual son insolubles los productos obtenidos.

Como variante, se pueden preparar estos mismos compuestos por doble descomposición entre una sal soluble del ácido fusídico, tal como una sal de metal alcalino o de amonio, y una sal soluble de un antibiótico de la serie de la tetraciclina, tal como el clorhidrato o el sulfato, utilizando ventajosamente como medio el agua o un disolvente miscible con agua, o cualquier otro medio en el cual las sales iniciales sean solubles y la sal formada sea insoluble o pueda ser insolubilizada por adición de un diluyente conveniente.

Para la ejecución del procedimiento de preparación de los compuestos de la invención, es ventajoso hacer intervenir cantidades sensiblemente equimoleculares de los antibióticos de partida, y es preferible utilizar un exceso de ácido fusídico si la precipitación se efectúa con un segundo disolvente orgánico.

La invención se encuentra descrita más en particular en los ejemplos de preparación de la sal del ácido fusídico y de la tetraciclina, pero es evidente que el procedimiento se aplica de la misma manera a la prepara-

304521



ción de las sales del ácido fusídico con los otros anti-  
bióticos de la serie de la tetraciclina.

Estos ejemplos no presentan, por lo tanto, nin-  
gún carácter limitativo.

Ejemplo 1: Preparación del fusidato de tetraci-  
clina

Se disuelven en 10 cm<sup>3</sup> de acetona 516 mg de áci-  
do fusídico y 444 mg de tetraciclina, se filtra y se con-  
centra el filtrado hasta pequeño volumen.

Se vierte en agua, se filtra, se lava con agua,  
se seca bajo vacío, y se obtienen 607 mg (rendimiento =  
63%) de fusidato de tetraciclina, /alfa/  $\frac{20}{D} = -62^{\circ}$  (c =  
1%, en acetona).

El fusidato de tetraciclina se presenta en for-  
ma de microcristales de color amarillo claro, insoluble  
en agua y en éter isopropílico, poco soluble en éter etí-  
lico, soluble en acetona, en etanol, en cloroformo y en  
tetrahidrofurano.

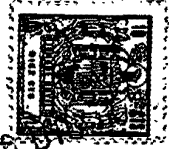
Espectro ultravioleta:

$\lambda$ max. 366 m $\mu$	E	$\frac{1\%}{1 \text{ cm}}$	= 148,4
264 m $\mu$	E	$\frac{1\%}{1 \text{ cm}}$	= 159
220 m $\mu$	E	$\frac{1\%}{1 \text{ cm}}$	= 235

Análisis:	$C_{53}H_{72}O_{14}N_2$	= 961,12	
Calculado:	C% 66,22	H% 7,55	N% 2,91
Encontrado:	66,2	7,7	2,7

Este compuesto no está descrito en la bibliogra-  
fía.

304521



Ejemplo 2 = Preparación del fusidato de tetraciclina

En 8,3 cm<sup>3</sup> de acetona se disuelven 830 mg de ácido fusídico y 722 mg de tetraciclina, y se filtra a vacío. Seguidamente, se añaden lentamente y bajo agitación, 41,5 cm<sup>3</sup> de agua. El fusidato de tetraciclina cristaliza en el curso de la introducción del agua. Se filtra con succión, se lava con agua y se seca a vacío. Se obtienen 1360 mg (rendimiento = 88%) de fusidato de tetraciclina cristalizado, idéntico al producto descrito en el ejemplo 1.

Ejemplo 3: Preparación del fusidato de tetraciclina

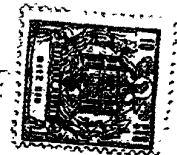
En 50 cm<sup>3</sup> de acetona a reflujo, se disuelven 4,97 g de ácido fusídico, y 4,27 g de tetraciclina. Se obtiene una solución amarilla, límpida, que se evapora bajo presión reducida hasta que empieza a solidificar. Se retorna a la presión y a la temperatura normales, se redissuelve la masa en el exceso de acetona no evaporada; seguidamente, se evapora bajo vacío y se obtienen, después de recristalización en benceno, 8 g de fusidato de tetraciclina, idéntico al producto descrito en el Ejemplo 1.

Ejemplo 4: Preparación del fusidato de tetraciclina

Se introduce 1 g de tetraciclina base (2,25 milimoles) y 6 g de ácido fusídico (11,62 milimoles) en 8 cm<sup>3</sup> de dioxano exento de peróxido. Después de disolución total, se añaden 80 cm<sup>3</sup> de éter isopropílico y se deja en reposo durante 15 minutos a fin de que el producto precipite enteramente. Se filtra y se obtienen 1,35 g de producto idéntico al descrito en el Ejemplo 1.

304521

$\alpha_D^{20} = -64 \pm 2^\circ$  (c = 1%, en acetona).



El análisis confirma la presencia en el producto de cantidades equimoleculares de ácido fusídico y de tetraciclina.

5 Ejemplo 5: Preparación del fusidato de tetraciclina por doble descomposición.

Se ponen en suspensión 516 mg de ácido fusídico en 10 cm<sup>3</sup> de agua, y se añade la cantidad estequiométrica de una solución acuosa de NaOH N. Seguidamente, se añaden, agitando, 10 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa de 480 mg de clorhidrato de tetraciclina. Se deja en reposo durante 12 horas, después se filtra con succión el producto formado, se lava con agua y se seca a vacío. Se obtienen 865 mg (rendimiento = 90%) de fusidato de tetraciclina cristalizado idéntico al producto descrito en el Ejemplo 1.

Como ha sido indicado más arriba el fusidato de tetraciclina está dotado de propiedades farmacológicas interesantes. Posee, especialmente, una acción antibiótica y bactericida importante.

20 Espectro antibacteriano - Actividad in vitro - Efecto suero

La actividad del fusidato de tetraciclina se extiende muy ampliamente a los gérmenes Gram positivos y Gram negativos; en razón de una sinergia muy claramente observada entre los dos antibióticos que entran en su composición, esta actividad es superior a la que se observa comparativamente para el ácido fusídico o para la tetraciclina, en particular frente a las cepas de estafilococos patógenos. Los estafilococos poco sensibles o resistentes al ácido fusídico, a la tetraciclina o a la penicilina, son inhibidos por débiles concentraciones de fusidato de

304521



tetraciclina. Frente a los gérmenes Gram negativos - no  
 inhibidos por el ácido fusídico - la actividad del fusida  
 to de tetraciclina es superior para la mayor parte de las  
 cepas, a la correspondiente a la tetraciclina comprendida  
 en la combinación.

La actividad in vitro del fusidato de tetraci-  
 clina frente a cepas de estafilococos y de estreptococos  
 no ha mostrado modificación en presencia de suero, mien-  
 tras que la del ácido fusídico era fuertemente reducida,  
 en las mismas condiciones.

Toxicidad

La toxicidad del fusidato de tetraciclina es  
 muy débil:

DL 50 > 5 g por kg, por la boca, en el ratón.

La administración diaria de una dosis de 500 mg  
 por kg durante dos semanas a grupos de ratas, por vía oral,  
 no determina ningún síntoma de toxicidad.

Eficacia terapéutica en las infecciones experimentales

En las infecciones experimentales provocadas en  
 el ratón por gérmenes patógenos Gram positivos o Gram ne-  
 gativos, que llevan consigo la muerte de los animales tes-  
 tigo, el fusidato de tetraciclina ejerce una acción tera-  
 péutica muy buena por administración oral. En el caso de  
 las infecciones con gérmenes Gram positivos (en particu-  
 lar los estafilococos sensibles o resistentes a la penici-  
 lina, los estreptococos hemolíticos), frente a los cuales  
 el ácido fusídico y la tetraciclina tienen una acción po-  
 sitiva pero variable, se observa una clara sinergia de la  
 combinación y una acción terapéutica superior a la de los  
 dos antibióticos tomados por separado. En el caso de las

30452



infecciones provocadas por los gérmenes Gram negativos (en particular por los colibacilos, bacilos tíficos, bacilos piocianicos), frente a los cuales el ácido fusídico no tiene prácticamente ninguna acción, el efecto terapéutico del fusidato de tetraciclina es superior al observado con una dosis de tetraciclina correspondiente a la contenida en la combinación; el fortalecimiento de la actividad puede ser atribuible a una mejor absorción y a una prolongación de los niveles sanguíneos eficaces. En la etapa experimental, el fusidato de tetraciclina cuya tolerancia es excelente, posee las cualidades de un buen antibiótico bucal de amplio espectro, eficaz en las infecciones provocadas por los gérmenes resistentes al ácido fusídico, a la tetraciclina, a la penicilina o a otros antibióticos clásicos.

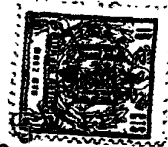
#### Niveles sanguíneos en el animal

Numerosas determinaciones efectuadas después de la administración a grupos de perros adultos de dosis variables de fusidato de tetraciclina, comparativamente a dosis correspondientes de ácido fusídico o de clorhidrato de tetraciclina, han demostrado, por dosificación selectiva sobre dos cepas diferentes, que los niveles sanguíneos activos observados eran siempre superiores a los obtenidos en el caso del ácido fusídico o de la tetraciclina; esta observación es válida hasta más de 9 horas después de la administración de una dosis única de producto.

#### Eficacia clínica

La experiencia de varios meses fundada sobre un gran número de enfermos en hospitales diferentes, demuestra que en forma de comprimidos de 250 mg, el fusidato de

304521



tetraciclina es siempre perfectamente tolerado a una dosis diaria de 6 a 8 comprimidos para el adulto y de 50 mg por kilogramo para el niño. Los resultados clínicos en diversas infecciones son en conjunto muy satisfactorios; así, en 40 enfermos tratados con 1,5 a 2 g por día, la eficacia clínica fue considerada como excelente, y en 6 enfermos que sufrían de infecciones de gérmenes resistentes a la tetraciclina, ha podido obtenerse la curación sin dificultades. Los niveles sanguíneos determinados después de la administración de 500 mg de fusidato de tetraciclina son elevados y constantes (en promedio corresponden a 9 microgramos/ml en la segunda hora, y a 6 microgramos/ml en la cuarta hora, expresados en fusidato de tetraciclina por ml de suero); además, por el hecho de la eliminación muy lenta de este antibiótico los niveles sanguíneos son muy prolongados: así, después de tres administraciones de 500 mg, espaciadas en 7 horas durante la primera jornada, se observan todavía 10 horas después de la tercera administración, niveles sanguíneos del orden de 4 microgramos/ml, cuyo valor terapéutico es cierto.

Las formas farmacéuticas tales como soluciones o suspensiones inyectables, comprimidos, comprimidos recubiertos, polvo aromatizado, granulados, emulsiones, jarabes, supositorios, óvulos, comprimidos intravaginales, pomadas, gotas nasales o auriculares, colutorios, polvos tópicos en pulverizaciones, se preparan según los procedimientos usuales.

Así, por ejemplo, los comprimidos pueden ser preparados después de microtrituration y dilución con uno o más excipientes inertes.

304521

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Francia, el 22 de Octubre de 1.963, bajo el número PV 951.378 y 22 de Enero de 1.964, número PV 961.175, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



N O T A

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1º.- Procedimiento de preparación de sales del ácido fusídico con antibióticos de la serie de la tetraciclina, caracterizado porque se hace actuar el ácido fusídico sobre un antibiótico de la serie de la tetraciclina, bien sea directamente operando en un disolvente orgánico, o bien sea por doble descomposición entre una sal soluble del ácido fusídico y una sal soluble de un antibiótico de la serie de la tetraciclina.

2º.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace actuar el ácido fusídico sobre la tetraciclina operando en un disolvente orgánico, y se aísla el fusidato de tetraciclina.

3º.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado porque se emplea como disolvente orgánico un alcohol, un éter, una cetona o un disolvente clorado.

4º.- Procedimiento según las reivindicaciones 1

304521

a 3, caracterizado porque se aísla la sal del ácido fusídico formada por precipitación por medio de agua.



5 5<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se aísla la sal del ácido fusídico formada por evaporación del disolvente orgánico.

6<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque se aísla la sal del ácido fusídico formada por adición de un segundo disolvente orgánico, en el cual dicha sal es insoluble.

10 7<sup>a</sup>.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3 y 6, caracterizado porque se hace reaccionar ácido fusídico en exceso con la tetraciclina, operando en dioxano, y se precipita el fusidato de tetraciclina formado, mediante la adición de éter isopropílico al medio de reacción.

15 8<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 7, caracterizado porque se hacen intervenir de 3 a 5 moléculas de ácido fusídico para una molécula de tetraciclina.

20 9<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se hace actuar una sal de metal alcalino o de amonio del ácido fusídico, sobre una sal soluble de la tetraciclina, y se aísla el fusidato de tetraciclina.

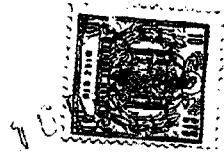
25 10<sup>a</sup>.- Procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado porque se hace actuar una sal de metal alcalino o de amonio del ácido fusídico sobre el clorhidrato o el sulfato de tetraciclina, y porque se opera en agua.

30 11<sup>a</sup>.- Procedimiento de preparación de sales del ácido fusídico con antibióticos de la serie de la tetraciclina.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que an-

304521

304521



tecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid,

P.A. 16 DIC. 1958

*Arde*