

PATENTE DE INVENCION

Case Nº F. 1872/P./I.

349740

25



Memoria Descrittiva

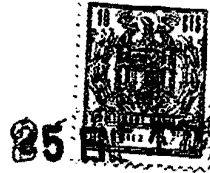
sobre:

"Procedimiento para la preparación de sales simples y
mezcladas de antibióticos"

Solicitante: SPA-SOCIETA PRODOTTI ANTIBIOTICI S.p.A.,
entidad italiana, residente en
Via Biella, 8, MILAN, Italia.

El presente invento se refiere a nuevos
derivados de antibióticos y a la preparación de los
mismos.

5. Varios antibióticos bien conocidos y úti-
les presentan el inconveniente de tener una solubili-



- dad pequeña. Se sabe también que las mezclas de dos o más antibióticos bactericidas o de dos o más antibióticos bacteriostáticos presentan con frecuencia sinergismo y, por consiguiente, son muy útiles desde el punto de vista terapéutico. Desgraciadamente, no obstante, con frecuencia no es posible preparar mezclas de antibióticos bactericidas y bacteriostáticos puesto que los componentes de tales mezclas muestran frecuentemente antagonismo. Otro inconveniente de las mezclas conocidas de antibióticos es que los componentes de las mezclas tienden a menudo diferentes solubilidades, lo cual evita una absorción sincrónica de los componentes.

- Por consiguiente, existe una clara y gran necesidad de disponer de derivados nuevos y solubles de antibióticos y de asociaciones de dos o más antibióticos que venzan el antagonismo arriba mencionado y que exhiban también sinergismo, puesto que es obvio que las asociaciones entre dos o más antibióticos aumentarán el espectro de actividad, mejorarán la eficacia en el caso de infecciones monobactericas, disminuirán la posibilidad de defectos secundarios tóxicos de los componentes de la asociación, reducirán la formación de resistencia bacterica a los componentes de la asociación y minimizarán la reducción del riesgo de sobreinfecciones bactericas.

- Se ha descubierto, según el presente invento, que se puede mejorar la eficacia de los antibióticos mediante la formación de las sales correspondientes con hexosas fosforiladas como es el ácido



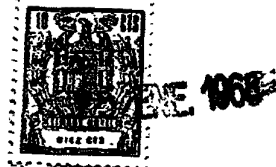
ciclina y oxi tetraciclina.

- Las nuevas sales según el presente invento pueden mezclarse con cualquier vehículo farmacéutico sólido o líquido para administración por vía oral, rectal o parenteral. Así, las nuevas sales pueden formularse en forma de cápsulas, tabletas recubiertas de azúcar u otra película, jarabes, granulados, dispersión, supositorios o soluciones inyectables. Además, las nuevas sales pueden liofilizarse y diluirse con un diluyente idóneo, que puede ser un agua doblemente destilada o salina fisiológica, antes de su administración. Las soluciones inyectables pueden contener también un polímero compatible, como es la polivinilpirrolidona o un anestésico local. Las composiciones para administración por vía oral pueden mezclarse, por ejemplo, con azúcares, aromatizantes, caramelo y similares, con el fin de hacer la administración de las mismas más agradable al paladar.

- Los ejemplos que siguen tienen la finalidad de ilustrar el presente invento.

Ejemplo 1 -

- Se disolvieron en metanol cantidades equimolares de tetraciclina (base libre), con un contenido en agua inferior al 1% en peso y ácido glucosa-1-fosfórico. Se concentró la solución hasta alcanzar un pequeño volumen a presión reducida y baja temperatura; después se añadió éter dietílico para completar la precipitación de la sal, que ulteriormente se aisló por filtración; se lavó con éter dietílico reciente y, después de una filtración adicional, se de-



5. secó al vacío. El mono-(tetraciclina) glucosa-1-fosfato obtenido (proporción molar 1:1) es un polvo amarillo moderadamente soluble en agua pero prácticamente insoluble en la mayoría de los disolventes orgánicos comunes. Su fórmula empírica es $C_{28}H_{37}N_2O_{17}P$ y el peso molecular de la sal obtenida es de 704,59. Análisis: carbono 47,75%; nitrógeno 3,98%; hidrógeno 5,29% y fósforo 4,40%.

10. Del mismo modo se preparó mono(clorotetraciclina) glucosa-1-fosfato; mono(oxitetraciclina) glucosa-1-fosfato; mono-(demetiltetraciclina) glucosa-1-fosfato y mono-(demetilclorotetraciclina) glucosa-1-fosfato.

Ejemplo 2 -

15. Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 pero empleando dos moles de tetraciclina (base libre) por mol de ácido glucosa-1-fosfórico. Se obtuvo di-(tetraciclina) glucosa-1-fosfato (proporción molar 2:1), con un peso molecular de 1149,00 y la fórmula empírica
20. $C_{50}H_{61}O_{25}PN_4$.
Análisis : carbono 52,3%; nitrógeno 4,88%; hidrógeno 5,35%; y fósforo 2,69%.

25. Empleando dos moles de antibiótico por mol de ácido glucosa-1-fosfórico, se preparó también di-(clorotetraciclina) glucosa-1-fosfato; di-(oxitetraciclina) glucosa-1-fosfato; di-(demetiltetraciclina) glucosa-1-fosfato y di-(demetilclorotetraciclina) glucosa-1-fosfato.

Ejemplo 3 -

30. Se repitió el Ejemplo 1 pero empleando áci-



do glucosa-6-fosfórico en lugar del ácido glucosa-1-fosfórico. Las sales obtenidas tenían la misma fórmula empírica del Ejemplo 1 y también características fisicoquímicas similares.

5. Ejemplo 4 -

Se repitió el Ejemplo 2 pero empleando ácido glucosa-6-fosfórico en lugar de ácido glucosa-1-fosfórico. Las sales obtenidas tenían la misma fórmula empírica que en el Ejemplo 2 y también características fisico-químicas similares.

10.

Ejemplo 5 -

De una forma similar a la descrita en el Ejemplo 1, se hizo reaccionar una mol de ácido fructosa-1,6-difosfórico con 2 moles de tetraciclina (base libre) para obtener di-(tetraciclina) fructosa-1,6-difosfato, con la fórmula empírica $C_{50}H_{62}O_{28}N_4P_2$ y el peso molecular era de 1229,02.

15.

Análisis: carbono 48,86%; nitrógeno 4,56%; hidrógeno 5,08%; y fósforo 5,04%.

20.

De la misma manera se hizo reaccionar tetraciclina con ácido fructosa-1,6-difosfórico en proporciones molares de 1:1, 3:1 y 4:1 para obtener las sales correspondientes. Además, de la misma manera, se hizo reaccionar 1 mol de ácido fructosa-1,6-difosfórico con 1,2,3 o 4 moles de clorotetraciclina, oxitetraciclina, demetiltetraciclina y demetilclorotetraciclina para obtener las sales correspondientes.

25.

Ejemplo 6 -

Se disolvieron en metanol cantidades equimolares de tetraciclina anfótera, eritromicina

30.



-7-

(base libre) y ácido glucosa-1-fosfórico.

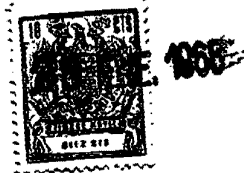
5. Se concentró la solución a presión reducida y baja temperatura, se precipitó la sal mezclada de tetraciclina-eritromicina de ácido glucosa-1-fosfórico añadiendo éter, se filtró y se lavó con éter.

10. Se obtuvo un producto cristalino que se desecó ulteriormente al vacío y alejado de toda fuente de luz. El producto seco contenía un 33,4% en peso de tetraciclina (en forma de hidrocioruro); 51,0% en peso de eritromicina y un 18,1% en peso de ácido glucosa-1-fosfórico. Era un polvo amarillo soluble en metanol y piridina, moderadamente soluble en etanol e insoluble en agua, acetona, acetato de etilo, cloroformo y benceno. Su fórmula empírica era: $C_{65}H_{104}O_{30}PN_3$ y su peso molecular era de 1438,49.
Análisis: carbono 54,30%; nitrógeno 2,92%; hidrógeno 7,29% y fósforo 2,15%.

20. De la misma manera se preparó la sal mezclada de eritromicina-clorotetraciclina de ácido glucosa-1-fosfórico; la sal mezclada de eritromicina-oxitetraciclina de ácido glucosa-1-fosfórico; la sal mezclada de eritromicina-demetiltetraciclina de ácido glucosa-1-fosfórico y la sal mezclada de eritromicina-demetilclorotetraciclina de ácido glucosa-1-fosfórico.

25. Ejemplo 7 -

Se repitió el Ejemplo 6 pero empleando ácido glucosa-6-fosfórico en lugar de ácido glucosa-1-fosfórico. Se obtuvieron sales mezcladas similares.

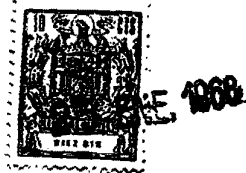


Ejemplo 8 -

- Se repitió el Ejemplo 6 pero empleando ácido fructosa-1,6-difosfórico en lugar de ácido glucosa-1-fosfórico. Se obtuvo la sal mezclada de eritromicina-tetraciclina de ácido fructosa-1,6-difosfórico (proporción molar 1:1:1) con la fórmula empírica $C_{65}H_{105}O_{33}P_2N_3$.
Análisis: carbono 51,40%; nitrógeno 2,77%; hidrógeno 6,97% y fósforo 4,08%.
5. Del mismo modo se pueden usar de 1 a 3 moles de tetraciclina y de 3 a 1 moles de eritromicina por mol de ácido fructosa-1,6-difosfórico o bien se pueden emplear clorotetraciclina, oxitetraciclina, demetil tetraciclina y demetilclorotetraciclina en lugar de la tetraciclina de base libre.
10. Del mismo modo se pueden usar de 1 a 3 moles de tetraciclina y de 3 a 1 moles de eritromicina por mol de ácido fructosa-1,6-difosfórico o bien se pueden emplear clorotetraciclina, oxitetraciclina, demetil tetraciclina y demetilclorotetraciclina en lugar de la tetraciclina de base libre.
15. Del mismo modo se pueden usar de 1 a 3 moles de tetraciclina y de 3 a 1 moles de eritromicina por mol de ácido fructosa-1,6-difosfórico o bien se pueden emplear clorotetraciclina, oxitetraciclina, demetil tetraciclina y demetilclorotetraciclina en lugar de la tetraciclina de base libre.

Ejemplo 9 -

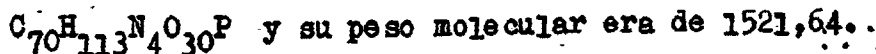
- Se disolvió en metanol la sal mezclada de tetraciclina-eritromicina de ácido glucosa-1-fosfórico, obtenida según se describe en el Ejemplo 6, y después se mezcló esta solución, en cantidad equimolar, con una solución de pirrolidina y formaldehído en cloruro de metileno anhidro. Se mantuvo la temperatura de la mezcla de reacción por espacio de 20-40 minutos a una temperatura comprendida entre 15°C y 25°C, preferiblemente de 20°C.
20. El producto aminometilato obtenido se aisló mediante concentración hasta alcanzar un pequeño volumen, seguido de su precipitación con un disolvente como es el éter dietílico y acetato etílico.
25. El producto aminometilato obtenido se aisló mediante concentración hasta alcanzar un pequeño volumen, seguido de su precipitación con un disolvente como es el éter dietílico y acetato etílico.



Análisis:

	<u>Calculado</u>	<u>Hallado</u>
Carbono	55,25%	55,14%
Nitrógeno	3,68%	3,70%
5. Fósforo	2,03%	2,05%

La fórmula empírica del producto es



10. Era un polvo amarillo muy soluble en agua. Una solución acuosa al 2% de la sal tenía un pH comprendido entre 5 y 6 y era estable durante muchas horas a temperatura ambiente y al menos durante 48 horas a 4°C. El producto seco contenía un 31,6% en peso de tetraciclina (en forma de hidrocioruro), 48,2% en peso de eritromicina y 17,1% en peso de ácido glucosa-1-fosfórico.

15.

Los dos antibióticos y el ácido glucosa-1-fosfórico se hallaban presentes en la proporción estequiométrica de 1:1:1.

20. Del mismo modo, en lugar de base libre de tetraciclina, se pueden emplear clorotetraciclina, oxitetraciclina, demetiltetraciclina o demetilclorotetraciclina para obtener los productos correspondientes.

Ejemplo 10 -

25. Se repitió el Ejemplo 9 pero empleando las sales mezcladas correspondientes con ácido glucosa-6-fosfórico. Se obtuvieron productos similares.

Ejemplo 11 -

30. Se disolvieron en metanol eritromicina (base libre) y tetraciclina anfótera y se mezclaron



- con una solución metanólica concentrada de ácido fructosa-1,6-difosfórico, empleándose los tres componentes en cantidades equimolares. Se concentró la solución a presión reducida y baja temperatura y se precipitó la sal mezclada de tetraciclina--eritromicina de ácido fructosa-1,6-difosfórico añadiendo éter dietílico. Se obtuvo un producto cristalino. Posteriormente se desecó al vacío lejos de la acción de la luz. La sal mezclada de eritromicina-tetraciclina de ácido fructosa-1,6-difosfórico, después de desecarse al vacío, contenía un 31,65% en peso de tetraciclina (en forma de hidrocioruro); 48,3% en peso de eritromicina y 22,40% en peso de ácido fructosa-1,6-difosfórico. Esta sal es un polvo amarillo soluble en metanol, etanol y piridina pero prácticamente insoluble en agua.
- 5.
- 10.
- 15.

Del mismo modo, se pueden preparar sales de 1 a 3 moles de tetraciclina y de 3 a 1 moles de eritromicina por mol de ácido fructosa-1,6-difosfórico, así como con el empleo de clorotetraciclina, oxitetraciclina, demetil tetraciclina y demetilclorotetraciclina, en lugar de tetraciclina.

20.

Ejemplo 12 -

Se disolvió en metanol anhidro 1 mol de la sal obtenida, según el primer párrafo del Ejemplo 11 y después se mezcló esta solución con una solución de 1 mol de pirrolidina y 1 mol de formaldehído en cloruro de metileno. Se mantuvo la temperatura de la mezcla de reacción por espacio de 30 minutos entre 15°C y 25°C, preferiblemente a 20°C.

25.

Después se concentró la mezcla de la reac-

30.



ción a presión reducida hasta un pequeño volumen y se precipitó el producto de la reacción añadiendo éter dietílico.

La sal obtenida, v.g., la sal mezclada de eritromicina-pirrolidino-metiltetraciclina de ácido fructosa-1,6-difosfórico daba el análisis que sigue:

	<u>Calculado</u>	<u>Hallado</u>
5. Carbono	52,90%	52,52%
10. Nitrógeno	3,50%	3,47%
Fósforo	3,87%	4,00%

Su fórmula empírica es de $C_{70}H_{114}O_{33}P_2N_4$ y su peso molecular es de 1601,66. Contenia un 30,2% en peso de tetraciclina (calculada como hidrocioruro), 45,8% en peso de eritromicina y 21,25% en peso de ácido fructosa-1,6-difosfórico.

La sal era un polvo amarillo soluble en agua; una solución acuosa al 2% de la misma tenía un pH entre 5 y 6 y era estable durante varias horas a temperatura ambiente y durante 48 horas a 48°C.

La eritromicina, pirrolidinometil-tetraciclina y ácido fructosa-1,6-difosfórico se hallaban presentes en esta sal en las proporciones de 1:1:1.

Por el mismo método se pueden preparar otras sales que contengan de 1 a 3 moles de pirrolidinometil-tetraciclina y de 3 a 1 mol de eritromicina por mol de ácido fructosa-1,6-difosfórico. También se pueden usar los antibióticos que siguen, en lugar de tetraciclina: clorotetraciclina, oxitetraciclina, demetiltetraciclina, demetilclorotetraciclina, pero



siempre empleando eritromicina como segundo antibiótico.

5. Según se indicó anteriormente, el presente invento comprende también dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que contengan una o más de las nuevas sales. Estas composiciones farmacéuticas se pueden administrar por vía oral o parenteral mezcladas con un vehículo farmacéutico sólido o líquido.

10. Las composiciones sólidas para administración por vía oral comprenden tabletas, píldoras, polvos dispersables y gránulos. En tales composiciones sólidas, al menos una de las nuevas sales se mezcla con un diluyente inerte por lo menos, que puede ser carbonato cálcico, almidón, ácido algínico o lactosa. Las composiciones pueden comprender también, como es práctica normal, sustancias adicionales distintas a los diluyentes inertes, por ejemplo agentes lubricantes tales como el estearato de magnesio.

15. Las composiciones líquidas para administración por vía oral comprenden las emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires, adecuados para empleo en farmacia, que contengan diluyentes inertes comúnmente empleados como son el agua y parafina líquida. Además de los diluyentes inertes, tales composiciones pueden comprender también adyuvantes, como son los agentes de humectación y suspensión y agentes edulcorantes y aromatizantes.

20. Las composiciones según el presente invento, para administración por vía oral, comprenden 25. cápsulas de material absorbible, como es la gelatina, 30.



que contenga al menos una de las nuevas sales, con o sin la adición de diluyentes o excipientes.

Los preparados según el presente invento para administración por vía parenteral comprenden so-

5. luciones acuosas o no acuosas, estériles, suspensiones o emulsiones. Se citan como ejemplos de disolventes no acuosos o medios de suspensión el propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales como el aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables como el oleato de etilo. Estas composiciones pueden contener también adyuvantes, como son los agentes humectantes, emulgentes y dispersantes. Pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de filtros retentivos de bacterias, incorporando en las composiciones agentes esterilizantes, por irradiación o por esterilización térmica. También se pueden producir en forma de composiciones sólidas estériles, que se pueden disolver en agua esterilizada o en algún otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de su uso.
- 10.
- 15.
20. El porcentaje de ingrediente activo en las composiciones del presente invento puede variar-se, siendo necesario que constituya una proporción necesaria para que se obtenga una dosis apropiada para conseguir el efecto terapéutico deseado. En general, los preparados del presente invento se deberán administrar, cuando se trate de administración por vía oral, para que den de 20 a 1000 mg de sustancia activa por día y, cuando se trate de administración por vía parenteral, de 10 a 500 mg de sustancia activa por día.
- 25.
- 30.



Los ejemplos que siguen ilustran composiciones farmacéuticas según el presente invento:

Ejemplo 13 -

Se prepararon tabletas de 500 mg que con-

5. tenían:

glucosa-1-fosfato de eritromicina-tetraciclina 250 mg.

almidón 150 mg.

Lactosa 95 mg.

estearato de magnesio 5 mg.

10.

N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modi-

15.

ficaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento correspondió a una Solicitud de Patente presentada en Inglaterra nº 3776/67 de 25 de enero de 1.967 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios

20.

que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES SIMPLES Y MEZCLADAS DE ANTIBIOTICOS";

25.

caracterizándose por lo siguiente:

30.

1º- Procedimiento para la preparación de sales simples y mezcladas de antibióticos con hexosas fosforiladas, y los productos aminometilados de las mismas, caracterizado porque se hace reaccionar al menos un antibiótico con una hexosa fosfori-



lada, tal como glucosa-1-fosfato, glucosa-6-fosfato o fructosa-1,6-difosfato, y se aminometila, en caso dado, el producto obtenido mediante la reacción de Mannich, empleando formaldehído y amoníaco o una amina primaria o secundaria.

5.

2º - Procedimiento para la preparación de sales simples y mezcladas de antibióticos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10.

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

Madrid,

25 FEB 1958

SPA-SOCIETA PRODOTTI ANTIBIOTICI S.p.A.,
GOMEZ ACEBO Y MODEI
p. Firmado: F. Hernández Ruiz