



375995

375995

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I.P.C.	
CLASE C-07	A-61
SUBCLASE C	K

PATENTE DE INTRODUCCION

a favor de LABORATORIOS HOSBON, S. A., entidad española, domiciliada en Barcelona, Avenida José Antonio, 512, por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE UN COMPUESTO DE TETRACICLINA".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de un nuevo compuesto de tetraciclina.

Las tetraciclinas constituyen actualmente el grupo de antibióticos más empleado en terapéutica. Su amplio espectro antimicrobiano permite el tratamiento eficaz de gran número de estados infecciosos.

Estos productos se absorben con facilidad por vía oral pero su empleo sistemático por esta vía puede presentar serios inconvenientes, debidos esencialmente al he-

375995

20



cho de que la fuerte proporción no absorbida, al quedar en las heces, provoca la disbacteriosis con formación de monilia u otros gérmenes como los estafilococos patógenos, que dan lugar a casos que presentan a veces un carácter muy grave.

5.

Para evitar este inconveniente, se ha intentado, añadiendo diversos productos (ácido tartárico, hexametáfosfato de sodio, clorhidrato de glucosamina), mejorar los porcentajes de absorción oral, pero los resultados obtenidos no han sido especialmente concluyentes.

10.

Recientemente, se ha descubierto un grupo de alquil-sulfatos de tetraciclina, oxitetraciclina, clorotetraciclina, demetilclorotetraciclina y de otros derivados, que son tolerados muy bien por vía parenteral, y que, tanto por vía oral como por vía rectal, son absorbidos mejor que las tetraciclinas empleadas hasta ahora por estas vías. Dado su carácter liposoluble, estos compuestos son emulsionados fácilmente por la bilis, lo que explica su mejor absorción.

15.

20.

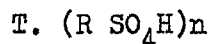
Ahora se ha descubierto que la absorción de estos últimos compuestos se mejora considerablemente si se les asocia un agente tensoactivo administrable por vía oral.

25.

La presente invención tiene pues por objeto un procedimiento de obtención de un medicamento antibiótico que se caracteriza, esencialmente, por contener, a título de principio activo, una asociación de un derivado de tetraciclina de fórmula:



375995



5. en la cual T es tetraciclina, oxitetraciclina, cloro-tetraciclina, demetilclorotetraciclina, metaciclina, o un derivado activo de ésta, R es un radical alquilo de 5 a 13 átomos de carbono y n es un número entero valiendo de 1 a 3, y de un agente tensoactivo aniónico administrable por vía oral.

10. Para obtener dichos derivados de tetraciclina, se parte de tetraciclinas base a las que se trata con la cantidad estequiométrica de sulfato ácido de alquilo (obtenido por ejemplo haciendo pasar sobre una resina catiónica la sal alcalina de este sulfato), o bien se parte de sales de tetraciclina como el clorhidrato que se hace reaccionar con las sales de sulfato de alquilo. La reacción
15. puede tener lugar por mezcla, fusión, disolución, emulsión o suspensión, obteniéndose las sales de la fórmula por precipitación, cristalización o evaporación del soluto a presión reducida y a baja temperatura.

20. Se puede someter los productos así obtenidos, cuyo grado de pureza es generalmente excelente, a una purificación ulterior, normalmente por recristalización, por precipitación en disolventes adecuados, por lavados sucesivos con o sin contracorriente, o por extracción de las impurezas con disolventes (en los que los productos
25. de la fórmula sean poco solubles), como el agua, éter y otros.

Los dos ejemplos siguientes ilustran, sin carácter limitativo, la preparación de compuestos que respon-



375995

den a la fórmula indicada.

EJEMPLO 1.

Se añade a una solución de 4,809 g (0,01 moles) de clorhidrato de tetraciclina en la cantidad mínima de agua destilada, una solución de 2,88 g (0,01 moles) de lauril-sulfato de sodio en 25 ml de alcohol al 10%. El precipitado grueso se filtra, lava con agua, y seca a presión reducida. Se obtiene con un rendimiento del 95% lauril-sulfato de tetraciclina en forma de polvo amarillo claro, soluble en los alcoholes alifáticos, los glicoles, la acetona y el dioxano, ligeramente soluble en el éter y el benceno e insoluble en el agua. Punto de fusión 128-130°C (purificado por precipitación mediante éter etílico de su solución acetónica).

15. $[\alpha]_D^{20} = -166^\circ$, $n_D^{20} = 1,5122$ (2% en el metanol); $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 251,6$ (a 380 $m\mu$ en NH_4OH 0,1 N); $E_{1\text{ cm}}^{1\%} = 205,3$ (a 355 $m\mu$ en ClH 0,1N); espectro infrarrojo (pastilla de BrK): máximo a 3,42; 3,5; 6,22; 6,35; 6,9 y 8,2 μ .

20. Análisis elemental: encontrado N= 3,92; s= 4,53
 Calculado para $\text{C}_{34}\text{H}_{50}\text{N}_2\text{O}_{12}\text{S}$: N = 3,94; S= 4,51
 Poder bacteriológico (respecto al clorhidrato de tetraciclina):

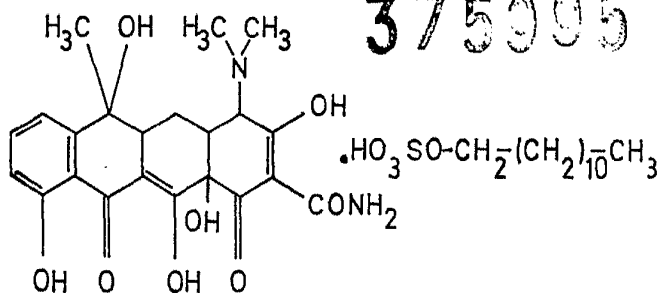
Método por difusión: 670, 681, 674

Poder teórico: 676

25. La fórmula del lauril-sulfato de tetraciclina, que puede servir como ejemplo para los otros compuestos de la invención es la siguiente:



375995



Si se utiliza el cetilsulfato de sodio o el estearilsulfato de sodio, por ejemplo, y operando de forma idéntica o análoga a la indicada, se obtiene el cetilsulfato de tetraciclina.H₂O, punto de fusión -113-115°C y el estearilsulfato de tetraciclina.H₂O, punto de fusión 115-120°C, cuyos dos compuestos tienen solubilidades similares a su homólogo descrito más arriba.

De la misma manera, se puede utilizar, en lugar de la tetraciclina, la 5-oxitetraciclina, la 7-clorotetraciclina o la demetilclorotetraciclina, a título de ejemplos de compuestos conteniendo el núcleo tetraciclínico, lo que da origen a los alquilsulfatos correspondientes.

EJEMPLO II.-

2,642 g (5 mmoles) de clornidrato de demetilclorotetraciclina disueltos en 220-250 ml de agua destilada se tratan con agitación con una solución de 1,442 g (5 mmoles) de laurilsulfato de sodio en 15 ml de alcohol al 10%; el precipitado, filtrado y lavado con agua, se disuelve en etanol de 96° y el disolvente es evaporado hasta sequedad a presión reducida y a baja temperatura. Se obtiene con un rendimiento de 98% el laurilsulfato de demetilclorotetraciclina, polvo amarillo intenso, soluble en los alcoholes ali-

375095



fáticos y la acetona, un poco soluble en el éter, insoluble en el éter de petróleo y muy insoluble en el agua, punto de fusión 136-138°C. El espectro infrarrojo presenta las bandas previstas por la teoría.

5. Por este método operatorio se pueden obtener incluso los productos mencionados en el ejemplo I.

- A continuación se da a título no limitativo, algunos resultados de ensayos farmacológicos y clínicos efectuados con la asociación que forma el principio activo del medicamento cuyo procedimiento de obtención constituye el objeto de la presente invención.
- 10.

- A título de ejemplo, se ha escogido para efectuar estos ensayos una asociación que comprende laurilsulfato de tetraciclina y laurilsulfato de sodio, designado más adelante por LSNa, como agente tensoactivo. Se comprende, no obstante, que también se podría utilizar otros agentes tensoactivos aceptables terapéuticamente.
- 15.

- Se administró el principio activo por sonda gástrica a ratones machos o hembras Wistar, de peso 150 a 200 g, repartidos en lotes de 20 animales. Cada dos y seis horas se sacrificaron dos lotes de animales y se determinó la concentración de antibióticos en la sangre y, en algunos casos, en los pulmones.
- 20.

- Se evaluó esta concentración por comparación con soluciones indicadoras de clorhidrato de tetraciclina (de riqueza 99,6%) escalonadas a 1, 2, 4, 8 y 15 γ /ml.
- 25.

Como medio de cultivo se utilizó el Agar Semilla (BBL), con pH de 6,6 y el procedimiento de difusión fué

375095

20



realizado utilizando cavidades de 8 mm de diámetro practicadas en el medio de gelosa.

Los resultados obtenidos figuran en el cuadro

I siguiente:

Nº de los ensayos	Productos	dosis administrada en mg/Kg expresada en actividad.	Nivel de antibiótico γ /ml		
			en la sangre desp. 2 h.	desp. 6 h.	en los pulmones 2 horas después de la administración.
1	laurilsulfato de tetraciclina	25	2,98	0,62	7,26
	laurilsulfato de tetraciclina + 10% LSNa	25	4,16	1,65	17,41
	Clorhidrato de tetraciclina	25	1,09	<0,5	1,94
2	laurilsulfato de tetraciclina	12,5	1,14	<0,5	5,21
	laurilsulfato de tetraciclina + 10% LSNa	12,5	2,38	0,94	8,64
	clorhidrato de tetraciclina	12,5	1,18	<0,5	2,23
3	laurilsulfato de tetraciclina	6,25	0,5	---	3,01
	laurilsulfato de tetraciclina + 10% LSNa	6,25	0,93	<0,5	5,83
	clorhidrato de tetraciclina	25	1,22	<0,5	2,49

375905

20 ENE.



Nº de los ensayos	Productos	dosis administrada en mg/kg expresada en actividad.	Nivel de antibiótico γ /ml		
			en la sangre		en los pulmones 2 horas después de la administración.
			desp. 2 h.	desp. 6 h.	
4	laurilsulfato de tetraciclina + 10% LSNa	25	5,38	1,19	---
	laurilsulfato de tetraciclina en jarabe	25	3,14	0,93	---
	oxitetraciclina	25	1,03	0,5	---
5	laurilsulfato de tetraciclina + 10% LSNa	25	4,94	1,82	
	laurilsulfato de tetraciclina en jarabe	25	3,0	1,00	
	oxitetraciclina	25	0,92	0,61	
6	laurilsulfato de tetraciclina + 10% LSNa	25	4,15	1,19	17,82
	laurilsulfato de tetraciclina	25	2,26	<0,5	8,16
	demetilclortetraciclina	25	1,34	<0,5	2,09
	demetilclortetraciclina	15	0,96	<0,5	1,19
7	lauril-sulfato de tetraciclina + 20% LSNa	25	6,82	2,91	
	laurilsulfato de tetraciclina + 15% LSNa	25	6,97	2,84	
	Laurilsulfato de tetraciclina + 10% LSNa	25	4,19	1,32	
	Laurilsulfato de tetraciclina + 5% LSNa.	25	2,06	0,90	

375995



Los resultados obtenidos muestran primeramente que el laurilsulfato de tetraciclina es absorbido por vía oral en una proporción superior al clorhidrato de tetraciclina.

5. Muestra, además, que esta absorción se hace aún superior, si se añade, según la invención, al laurilsulfato de tetraciclina una cantidad de laurilsulfato de sodio que represente alrededor del 10% en peso, del laurilsulfato de tetraciclina. En estas últimas condiciones, la absorción es tan completa que llega a alcanzar niveles del orden de 3 a 4 veces superiores a los obtenidos con clorhidrato de tetraciclina. Así, dosis dos veces menores y cuatro veces menores de laurilsulfato de tetraciclina, respecto a una dosis de clorhidrato de tetraciclina (ensayos 2º y 3º) dan respectivamente niveles sanguíneos de 201% (238) y de 76% (93).

15. $\frac{238}{118}$
122
- Estos hechos permiten mostrar que, como es sabido, si el clorhidrato de tetraciclina se absorbe por vía oral en una proporción de 20-25% de la dosis ingerida, el laurilsulfato de tetraciclina asociado a un agente tensoactivo se absorbe a razón de 80-100% de la cantidad administrada por vía bucal.
- 20.

- Estos resultados son de una gran importancia, sobre todo si se tiene en cuenta el peligro de la administración por vía oral de las preparaciones de tetraciclina y sus derivados, consistente en la contaminación de la flora intestinal por la formación de gérmenes patógenos resistentes a la tetraciclina.
- 25.

375995

20



Se obtienen asimismo resultados mejores utilizando la asociación de oxitetraciclina y de laurilsulfato de Na, en lugar de oxitetraciclina sola (ensayos 4 y 5), siendo los resultados de este último antibiótico, por otra parte, inferiores a los del clorhidrato de tetraciclina.

Se ha estudiado la absorción por vía oral del laurilsulfato de tetraciclina con relación a la del derivado de tetraciclina actualmente conocido que tiene el mejor índice de absorción/eliminación: la demetilclortetraciclina. Es evidente que, en este caso se manifiesta no solamente una mejor absorción, sino también una eliminación más lenta, que permite la obtención de niveles sanguíneos más homogéneos y más prolongados. Sin embargo, se ha estimado que era de gran interés buscar si la excelente absorción de laurilsulfato de tetraciclina podía dar lugar a concentraciones aún superiores a las obtenidas con la demetilclortetraciclina en un tiempo terapéuticamente suficiente. Esta hipótesis la confirmó de una manera satisfactoria el ensayo nº 6.

Finalmente, se ha determinado la cantidad de laurilsulfato de sodio a añadir para obtener la absorción más completa posible, por la experiencia nº 7, en la cual se ha observado que se obtiene una absorción máxima con 15% de laurilsulfato de sodio, ya que aumentando la proporción del agente tensoactivo, las concentraciones en la sangre no aumentan de una forma significativa.

Finalmente, se ha verificado que la administra-



375995

ción de la asociación de la invención permite la acumulación de laurilsulfato de tetraciclina en el pulmón.

5. Se podría pensar que es posible aumentar las concentraciones hemáticas de las tetraciclinas estudiadas, sin utilizar los alquil-sulfatos de estas tetraciclinas, por simple adición de laurilsulfato de sodio.

El ensayo siguiente, efectuado en las mismas condiciones que antes, con los compuestos siguientes, prueba que no es posible:

Producto	Dosis en mg/kg	nivel sanguíneo 2 horas	Número de animales
Laurilsulfato de tetraciclina + 15% LSNa	25	6,15	10
Clorhidrato de tetraciclina + 15% LSNa	25	1,16	10
Oxitetraciclina + 15% LSNa	25	1,00	10
Demetilclortetraciclina + 15% LSNa	25	1,63	10

10. Las conclusiones más importantes que se deducen de los resultados obtenidos son: Con excepción de la demetilclortetraciclina que da niveles sanguíneos ligeramente superiores a los que se obtienen administrándola sola, sin laurilsulfato de sodio, no se ha constatado niveles sanguíneos especialmente más elevados para las tetraciclinas asociadas a un agente tensoactivo que para las tetraciclinas administradas solas.

15. Por el contrario, la asociación de laurilsulfa-



375995

to de tetraciclina y de laurilsulfato de sodio administrada bajo forma de jarabe u otra preparaci3n, permite obtener niveles sangu3neos elevados dos y seis horas despu3s de la administraci3n. El laurilsulfato de sodio presenta adem3s la ventaja de evitar un reblandecimiento de las heces, lo que hace f3cil la administraci3n del medicamento a ni1os:

5. Se ha administrado a 50 enfermos el medicamento de la invenci3n, en forma de c3psulas, tales como las definidas m3s adelante (f3rmula 1), a raz3n de una c3psula cada 6 a 8 horas. Igualmente se ha administrado a 30 enfermos, a raz3n de una c3psula (f3rmula 1) cada 12 horas; los resultados cl3nicos obtenidos han sido muy satisfactorios.

10. Cabe destacar pues los siguientes puntos:

1) El laurilsulfato de tetraciclina se absorbe por v3a oral en una proporci3n superior al clorhidrato de tetraciclina, a la oxitetraciclina y a la dem3tilclortetraciclina.

20. 2) La adici3n de 15% de laurilsulfato de sodio (en relaci3n al clorhidrato de tetraciclina expresado en actividad) da lugar a una absorci3n pr3cticamente completa por esta v3a.

25. 3) Se constatan en el pulm3n concentraciones 4-5 veces superiores a las que se encuentran en la sangre con esta nueva sal de tetraciclina.

4) La adici3n de laurilsulfato de sodio al clorhidrato de tetraciclina, oxitetraciclina y dem3tilclortetra-



375005

ciclina no produce una mejora notable en la absorción por vía oral de estos antibióticos.

El medicamento de la invención es administrable por vía oral en asociación con un vehículo o excipiente terapéutico apropiado.

5.

A continuación se dan, a título no limitativo, ocho fórmulas farmacéuticas del medicamento de la invención:

Preparaciones orales para cápsulas

- 1) Laurilsulfato de tetraciclina 250 mg expresados en actividad
- Laurilsulfato de sodio 37,5 mg "
- Estearato de Mg, q.s.p.
- 2) Lauril sulfato de oxitetraciclina . . . 250 mg "
- Lauril sulfato de sodio 37,5 mg "
- Estearato de Mg, q.s.p.
- 3) Laurilsulfato de clortetraciclina . . . 250 mg "
- Laurilsulfato de sodio 37,5 mg "
- Estearato de Mg, q.s.p.
- 4) Laurilsulfato de demetilclortetraciclina 150 mg "
- Laurilsulfato de sodio 22,5 mg "
- Estearato de Mg, q.s.p.
- 5) Laurilsulfato de demeticlortetraciclina 300 mg "
- Laurilsulfato de sodio 45 mg "
- Estearato de Mg, q.s.p.

- 14 -
375995



Preparaciones orales para cápsulas

- | | | | |
|----|---|---------|-------------------------|
| 6) | Laurilsulfato de mepiciclina | 250 mg | expresados en actividad |
| | Laurilsulfato de sodio | 37,5 mg | " |
| | Estearato de Mg, q.s.p. | | |
| 7) | Laurilsulfato de pirrolidinometiltetraciclina | 250 mg | " |
| | Laurilsulfato de sodio | 37,5 mg | " |
| | Estearato de Mg, q.s.p. | | |
| 8) | Laurilsulfato de lisinmetiltetraciclina | 250 mg | " |
| | Laurilsulfato de sodio | 37,5 mg | " |
| | Estearato de Mg, q.s.p. l l | | |

El medicamento es administrable en dosis de 125 a 1000 mg de derivado de tetraciclina, por 24 horas, expresado en actividad del clorhidrato correspondiente.

- Serán independientes del alcance de la presente invención los detalles y características propias del procedimiento, de su puesta en práctica o de los compuestos que en él intervienen, siempre que sean accesorios y no alteren el espíritu de las siguientes reivindicaciones.
- 5.

- . -

N O T A

- Se reivindica como objeto de la presente patente de introducción:
- 10.

1. Procedimiento para la obtención de un compues-



375995

- to de tetraciclina, caracterizado por hacer reaccionar un derivado de la tetraciclina, de fórmula general T. $(RSO_4H)_n$, en la que T es susceptible de ser tetraciclina, oxitetraciclina, clorotetraciclina, demetilclorotetraciclina o un derivado activo de ésta, R un radical alquílico con 5 a 18 átomos de carbono y n un número entero con valor de 1 a 3, obtenido por tratamiento de las tetraciclinas bases con la cantidad estequiométrica de sulfato ácido de alquilo siendo el principio activo obtenido, asociado con un agente tensoactivo aniónico, administrable por vía oral.
- 5.
- 10.
- 2.
- 15.
- 3.
- 20.
- 4.
- 25.
- 5.
- Procedimiento para la obtención de un compuesto de tetraciclina, según la reivindicación 1, caracterizado porque T es susceptible de ser 5-oxitetraciclina, 7-clorotetraciclina, demetilclorotetraciclina, (2-hidroxietyl)-piperazinometilentetraciclina, pirrolidinometiltetraciclina o tetraciclina -l-metilenilisina o metaciclina.
- Procedimiento para la obtención de un compuesto de tetraciclina, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque R es susceptible de ser el radical laurilo, cetilo o estearilo.
- Procedimiento para la obtención de un compuesto de tetraciclina, según las reivindicaciones 1, 2 y 3, caracterizado por el hecho de que el agente tensoactivo es un alquilsulfato con 5 a 19 átomos de carbono.
- Procedimiento para la obtención de un compuesto de tetraciclina, según las reivindicaciones 1 y 4,

375995



caracterizado porque el agente tensoactivo es el lausil-sulfato sódico.

6. Procedimiento para la obtención de un compuesto de tetraciclina.

5. La presente memoria consta de dieciseis hojas foliadas escritas por una sola cara.

Barcelona, 20 de enero de 1.970.

LABORATORIOS HOSBON S. A.

p.a.

