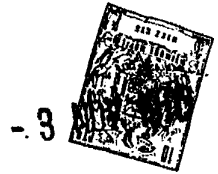


383694

PATENTE DE INVENCION  
=====

Case Nº F.2320/P

SECCION TECNICA
REGISTRACION N.º C.
CLAS. <u>A 61</u>
SUBCLAS. <u>K</u>



## Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPOSICIONES ANTI-MICROBIAL  
MENTE ACTIVAS.

-----

*Solicitante:* SPA-SOCIETA PRODOTTI ANTIBIOTICI S.p.A., entidad italiana, re-  
sidente en Via Biella 8, Milán, Italia.

-----

La presente invención se relaciona con nue-  
vas sales de penicilinas semi-sintéticas con derivados de tetra-  
ciclínas, poseyendo estas nuevas sales ciertas ventajas micro-  
biológicas y prácticas.

5.

Ampliamente, las nuevas sales de acuerdo con



la presente invención son sales de penicilas acídicas con derivados básicos de tetraciclinas.

Desde un punto de vista biológico, puede ocurrir un sinergismo entre todas las penicilinas y derivados de tetraciclina contra microorganismos o cepas que son o llegan a ser resistentes a las penicilinas.

Las nuevas sales de acuerdo con la presente invención son muy solubles en agua de modo que la administración parenteral permite el logro simultáneo de altos niveles sanguíneos de los dos antibióticos.

Ejemplos de penicilinas que pueden emplearse para la preparación de las nuevas sales, incluyen: fenotici-  
lina, propicilina, ampicilina, hetacilina, betacina, meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina, ancilina, quinacilina y carbenocilina. Como ya se sabe, todas estas penicilinas poseen unas propiedades acídicas marcadas, las cuales las permiten sufrir una formación de sales con derivados básicos de tetraciclina.

Con respecto a los derivados básicos de tetraciclina, es preferible el empleo de aquellos que son marcadamente básicos debido a la presencia de un sustituyente básico, tal como el radical N-aminometilo. Estos compuestos, que puedan obtenerse por una reacción de Mannich poseen la ventaja de tener una elevada solubilidad en agua, la cual es mantenida o incrementada después de la formación de sales con penicilinas acídicas.

Los N-sustituyentes más ampliamente usados son: pirrolidino-metilo, 4-(hidroxietil)-1-piperazino-metilo, lisinametilo, 4-biguanil-1-piperazino-metilo y similares, los cuales se introducen mediante la aminometilación apropiada no



solo de tetraciclina misma sino también de derivados de la misma, tales como 6-demetil-7-clortetraciclina, 5-oxitetraciclina y 7-clortetraciclina.

Las nuevas sales se preparan preferiblemente

5. te en un medio acuoso usando una solución o suspensión parcial de un derivado básico de tetraciclina, tal como una N-aminometil-tetraciclina (base libre) y añadiendo a lo anterior una penicilina acídica sólida. La penicilina acídica, la cual es insoluble en agua, se disuelve gradualmente debido a la formación
10. de sal, separándose cualquier ligero exceso por filtración o lavado con un disolvente orgánico, tal como éter o benceno. La solución así obtenida puede secarse, por ejemplo, por liofilización o concentración en un vacío, a una temperatura inferior a a los 30°C.

15. Alternativamente, las sales pueden prepararse por reacción de una sal de un derivado de tetraciclina, por ejemplo, un hidrocioruro, con una sal, tal como una sal sódica, de una penicilina acídica. En este caso, como medio de reacción se utiliza un disolvente orgánico, tal como metanol o etanol.

20. La relación molar entre la penicilina y los componentes de reacción de tetraciclina, puede variar en función de la acidez y basicidad de los componentes de reacción, siendo la relación en general de 1 : 1 o 1 : 2, respectivamente.

- Los nuevos compuestos son sólidos amarillos,
25. solubles en agua, que con frecuencia son muy solubles en metanol y ligeramente solubles en etanol pero insolubles en éter dietílico y en la mayoría de los disolventes orgánicos apolares.

A continuación se indican los siguientes ejemplos con fines ilustrativos de la presente invención



EJEMPLO 1

- En 280 ml de agua se disuelven 52,7 g (0,1 moles) de N-pirrolidinometil-tetraciclina y la solución así obtenida se mezcla con 22,2 g (0,055 moles) de trihidrato de D(-)-
5.  $\alpha$ -aminobencil-penicilina (trihidrato de ampicilina) y a continuación se agita durante 15 minutos a temperatura ambiente. La solución resultante se filtra con el fin de separar cualesquiera trazas de material sin disolver, se decolora con carbón vegetal activo y se liofiliza o seca a temperatura y presión reducidas. La sustancia así obtenida, es decir, D(-)- $\alpha$ -aminobencil-penicilinato de N-pirrolidinometil-tetraciclina (ampicilinato de N-pirrolidinometil-tetraciclina) que contiene a los dos componentes en una relación molar de 2 : 1, es un sólido amarillo que es muy soluble en agua y metanol e insoluble en éter dietílico, éter de petróleo y benceno. El rendimiento es casi cuantitativo.
- 10.
- 15.

Análisis: ampicilina	24,6 %
N-pirrolidinometil-tetraciclina	74,3 %
agua	0,5 %

20. Análisis elemental para  $C_{70}H_{85}N_9O_{20}S$ ,

calculado: C	59,86 %	H	6,10 %	N	8,98 %	S	2,28 %
encontrado: C	59,42 %	H	6,32 %	N	9,05 %	S	2,20 %

En una forma similar, pueden prepararse los correspondientes propicilinato, oxacilinato, dicloxacilinato y



quinacilinato de N-pirrolidinometil-tetraciclina.

EJEMPLO 2  
=====

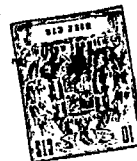
En 50 ml de metanol se disuelven, a temperatura ambiente, 11,3 g (0,02 moles) de hidrocloreto de N-pirrolidinometil-tetraciclina, y a continuación se añaden, mientras se agita, 0,54 g (0,01 moles) de metóxido sódico y 3,7 g (0,01 moles) de ampicilinato sódico. La mezcla se concentra a un pequeño volumen en un vacío y el cloruro sódico que se separa se filtra. El residuo siruposo se vierte, mientras se agita, en 100 ml de éter dietílico, para proporcionar un precipitado cristalino amarillo de ampicilinato de N-pirrolidinometil-tetraciclina, el cual tiene idénticas propiedades que el producto del ejemplo 1.

Análisis: ampicilina	24,3 %
15. N-pirrolidinometil-tetraciclina	74,5 %

EJEMPLO 3  
=====

Una solución de 11,7 g (0,02 moles) de N-(4-hidroxietil-1-piperazinometil)-tetraciclina en agua, se mezcla con 4,4 g (0,011 moles) de trihidrato de ampicilina y la mezcla así obtenida se agita, a temperatura ambiente, durante 15 minutos. Después de filtrar y decolorar, la solución se liofiliza para dar un rendimiento casi cualitativo de N-(4-hidroxietil-1-piperazinometil)-tetraciclina (ampicilinato) cuyos dos componentes están presentes en una relación molar de 2 : 1. La sustancia es un sólido amarillo soluble en agua.

383694



1970

Análisis : ampicilina	22,5 %
N-(4-hidroxietil-1-piperazino- metil)-tetraciclina	76,8 %
agua	0,4 %

Análogamente, pueden prepararse los correspondientes fenotioclinato, hetacilinato, cloxacilinato y carbenocilinato de N-(4-hidroxietil-1-piperazino-metil)-tetraciclina.

**EJEMPLO 4**  
=====

De forma análoga a la descrita en el ejemplo 1, una solución acuosa de N-lisinametil-tetraciclina se hace reaccionar con ampicilina, para dar ampicilinato de N-lisinametil-tetraciclina, que contiene 23 % en peso de ampicilina y 76,6 % en peso de N-lisinametil-tetraciclina.

**EJEMPLO 5**  
=====

Análogamente al ejemplo 1, se hace reaccionar N-(4-diguanil-1-piperazinometil)-tetraciclina con ampicilina, para dar ampicilinato de N-(4-diguanil-1-piperazinometil)-tetraciclina, que contiene 21,1 % en peso de ampicilina y 77 % en peso del derivado de tetraciclina.

**EJEMPLO 6**  
=====

En la forma descrita en el ejemplo 1, se hace reaccionar una solución acuosa de N-pirrolidinometil-6-demetil-7-clortetraciclina con ampicilina trihidratada. El aspi-



cilinato de N-pirrolidinometil-6-demetil-7-clortetraciclina se obtiene así en forma de un sólido amarillo muy soluble en agua que contiene 25,3 % en peso de ampicilina y 73,8 % en peso del derivado de tetraciclina.

5.

EJEMPLO 7  
=====

De forma análoga a la del ejemplo 1, se hace reaccionar N-pirrolidinometil-5-oxitetraciclina con ampicilina. El ampicilinato de N-pirrolidinometil-5-oxitetraciclina así obtenido es soluble en agua y contiene 24,3 % en peso de ampicilina y 74,6 % en peso de N-pirrolidinometil-5-oxitetraciclina.

10.

De forma similar, pueden prepararse los correspondientes fenotícilinato, oxacilinato, dicloxacilinato, ancilinato y quinacilinato de N-pirrolidinometil-5-oxitetraciclina.

15.

EJEMPLO 8  
=====

En 80 ml de agua se disuelven 11,7 g (0,02 moles) de N-(4-hidroxietil-1-piperazinometil)-tetraciclina. La solución así obtenida se enfría a 5 - 10°C y a continuación se añaden 8,43 g (0,021 moles) de 3-fenil-5-metil-4-isoxazolil-penicilina (oxacilina acídica), agitándose la mezcla durante 15 minutos. La solución clara así obtenida se lava con éter, se decolora con carbón vegetal activo y se liofiliza dando un material amarillo que es soluble en agua y ligeramente soluble o insoluble en casi todos los disolventes orgánicos, tal como éter y benceno.

20.

25.

El 3-fenil-5-metil-4-isosazolil-penicilinato

383694

- 8 -



de N-(4-hidroxietil-1-piperazinometil)-tetraciclina, así obtenido, contiene los dos componentes en una relación molar de 1:1

Análisis:

3-fenil-5-metil-4-isoxazolil-penicilina	39,6 %
N-(4-hidroxietil-1-piperazinometil)-tetraciclina	59 %
5. Agua	0,5 %

EJEMPLO 9

En 80 ml de agua se disuelven 10,5 g (0,02 moles) de N-pirrolidinometil-tetraciclina y la disolución resultante se mezcla con 4,7 g (0,01 moles) de 3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-4-isoxazolil-penicilina (dicloxacilina acídica), mientras se agita a 5 - 10°C durante 15 minutos. La solución así obtenida se lava con éter, se decolora con carbón vegetal activo y se liofiliza para dar un rendimiento casi cuantitativo del 3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-4-isoxazolil-penicilinato de N-pirrolidino-metil-tetraciclina, cuyos dos componentes están presentes en una relación molar de 2 : 1.

El producto es un sólido amarillo soluble en agua, que contiene 30 % en peso del derivado de penicilina y 68,2 % en peso de N-pirrolidinometil-tetraciclina.

20.

EJEMPLO 10

Una solución acuosa de N-pirrolidino-metil-5-oxitetraciclina se hace reaccionar con 3-(2-clorofenil)-5-metil-4-isoxazolil-penicilina (cloxacilina), en la forma descrita en el ejemplo 9. Después de la liofilación, se obtiene el de-



seado cloxacilinato de N-pirrolidino-metil-5-oxitetraciclina en forma de un sólido amarillo soluble en agua, que contiene 28,8 % en peso de 3-(2-clorofenil)-5-metil-4-isoxazolil-penicilina y 70,1 % en peso del derivado de tetraciclina

5.

EJEMPLO 11  
=====

N-(4-hidroxi-etil-1-piperazinometil)-tetraciclina se hace reaccionar con 2,6-dimetoxifenil-penicilina (meticilina acídica), en la forma descrita en el ejemplo 9, para dar 2,6-dimetoxifenil-penicilinato de N-(4-hidroxi-etil-1-piperazinometil)-tetraciclina que contiene 24,2 % en peso de meticilina y 74 % en peso del derivado de tetraciclina.

EJEMPLO 12  
=====

15. N-pirrolidinometil-tetraciclina se hace reaccionar con  $\alpha$ -fenoxietil-penicilina (fenotilina acídica), en la forma descrita en el ejemplo 9. El  $\alpha$ -fenoxietil-penicilinato de N-pirrolidinometil-tetraciclina así obtenido es un sólido amarillo soluble en agua que contiene 24,8 % en peso del derivado de penicilina y 74,9 % en peso de N-pirrolidinometil-tetraciclina.

20.

EJEMPLO 13  
=====

Una solución acuosa de N-lisinametil-tetraciclina se hace reaccionar con ácido 6-(2,2-dimetil-5-oxo-4-fenil-1-imidazolidinil)-penicilánico (hetacilina), en la forma descrita en el ejemplo 9, para dar el hetacilinato de N-lisinametil-

333694

- 10 -



- 3

tetraciclina deseado que contiene 24 % en peso de hetacilina y 74,5 % en peso de N-lisinametil-tetraciclina.

La presente invención incluye también dentro de su alcance, composiciones farmacéuticas que contienen

5. una o más de las nuevas sales. Estas composiciones farmacéuticas pueden ser administradas oral o parenteralmente en mezcla con un diluyente o vehículo farmacéutico, sólido o líquido.

- Las composiciones sólidas para administración oral, comprenden tabletas comprimidas, píldoras, polvos dispersables y gránulos. En tales composiciones sólidas, por lo menos una de las nuevas sales se mezcla con al menos un diluyente inerte, tal como carbonato cálcico, almidón, ácido algínico o lactosa. Las composiciones pueden comprender, como es práctica normal, sustancias adicionales diferentes a los diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes, tal como estearato de magnesio.
- 10.
- 15.

- Las composiciones líquidas para administración oral incluyen emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires, farmacéuticamente aceptables, que contienen los diluyentes inertes normalmente empleados en la técnica, tal como agua y parafina líquida. Además de los diluyentes inertes, dichas composiciones pueden comprender también adyuvantes, tales como agentes humectantes y agentes de suspensión y agentes edulcorantes y agentes sazonantes.
- 20.

- Las composiciones según la presente invención para administración oral, incluyen cápsulas de material absorbible, tal como gelatina, conteniendo por lo menos una de las nuevas sales con o sin la adición de diluyentes o excipientes.
- 25.

- Los preparados de acuerdo con la presente invención para administración parenteral incluyen soluciones,
- 30.



suspensiones o emulsiones estériles, acuosas o no acuosas. Ejemplos de disolventes o medios de suspensión no acuosos, incluyen al propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales, tal como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tal como oleato de etilo. Estas composiciones pueden contener también adyuvantes, tales como agentes humectantes, emulsionantes y dispersantes. Dichas composiciones pueden esterilizarse, por ejemplo, por filtración a través de filtros que retienen las bacterias o por incorporación en las composiciones de agentes esterilizantes. Tales composiciones pueden producirse también en forma de composiciones sólidas estériles, las cuales pueden disolverse en agua estéril o en otro medio estéril inyectable, inmediatamente antes de su empleo.

El porcentaje de ingrediente activo en las composiciones de la presente invención puede ser variado, siendo necesario que el mismo constituya una proporción tal que se obtenga una dosificación adecuada para el efecto terapéutico deseado. En general, los preparados de la presente invención deberán administrarse, en el caso de administración oral para dar de 100 a 500 mg de sustancia activa por día y, en el caso de administración parenteral, de 50 a 400 mg de sustancia activa por día.

Los siguientes ejemplos ilustran composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención.

25.

EJEMPLO 14  
=====

Se prepararon tabletas de 500 mg que conte-

nían



Ampicilinato de N-pirrolidinometil-tetraciclina	250 mg
Almidón	150 mg
Lactosa	95 mg
Estearato de magnesio	5 mg

5.

EJEMPLO 15  
=====

Se prepararon tabletas de 500 mg que contenían:

	Oxacilinato de N-(4-hidroxi-etil-1-piperazinometil)-tetraciclina	250 mg
	Almidón	150 mg
10.	Lactosa	95 mg
	Estearato de magnesio	5 mg

EJEMPLO 16  
=====

En 100 ml de salmuera estéril fisiológica, se disolvieron 10 g de dicloxacilinato de N-pirrolidinometil-tetraciclina. La solución obtenida es adecuada para su administración por inyección.

Las composiciones farmacéuticas ilustradas en los ejemplos 10 a 12 anteriores muestran una valiosa actividad anti-microbial cuando se administra a las personas.



NOTA  
=====

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas
5. son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Inglaterra Nº 45543/69 de 16 de septiembre de 1969, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido
10. invento y por lo que se solicita Patente de invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE COMPOSICIONES ANTI-MICROBIALMENTE ACTIVAS, caracterizándose por lo siguiente:
15. 1.- Procedimiento para la obtención de composiciones anti-microbialmente activas, caracterizado porque comprende mezclar una sal de una penicilina acídica con un derivado básico de tetraciclina, en donde la relación molar de penicilina a tetraciclina es de 1 : 1 ó 1 : 2, con un diluyente o vehículo
20. farmacéutico sólido o líquido.
- 2.- Procedimiento para la obtención de composiciones anti-microbialmente activas, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

383694

- 14 -

- 3



Esta Memoria consta de 14 hojas escritas a  
máquina por una sola cara.

Madrid

58 NOV 1970

SPA-SOCIETA PRODOTTI ANTIBIOTICI S.p.A.

GOMEZ ACEBO Y MODEY  
- fe. Firmado: F. Hernández Ruiz

A large, stylized handwritten signature or scribble in the bottom left corner of the page. It consists of several overlapping loops and lines, making it difficult to decipher.