



438,364

23 MAY 1970

Int. Cl.: C07H // A61K

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

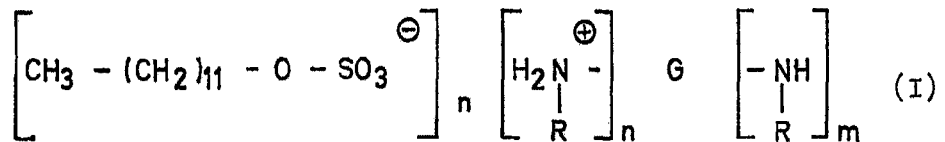
438,364

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

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

- La presente invención tiene por objeto un procedimiento para la obtención de nuevos derivados de gentamicina, útiles en terapéutica y veterinaria, así como de las composiciones farmacéuticas que contienen estos derivados bajo una forma conveniente para la administración parenteral y tópica. Los nuevos derivados responden a la fórmula general:

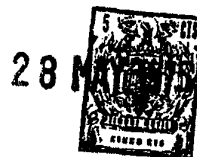




- en la cual n puede variar de 1 a 5, m de 0 a 4, siendo la suma de estos dos símbolos siempre igual a 5, R puede ser H ó CH<sub>3</sub>, y G representa el resto de una molécula de gentamicina, entendiéndose que en la presente se designa con el
5. término general "gentamicina" los diferentes antibióticos aminoglucósidos conocidos bajo el nombre de gentamicinas, siendo las más corrientes las gentamicinas C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub> y C<sub>1A</sub> que contienen, todas ellas, cinco grupos NHR por molécula, y en cada una de las cuales el substituyente R es variable,
10. siendo CH<sub>3</sub> en la gentamicina C<sub>1</sub>, e hidrógeno en las gentamicinas C<sub>2</sub> y C<sub>1A</sub>.

- Es sabido que la gentamicina es un antibiótico aislado de la Micromonospora Sp., activo contra los organismos gram-negativos, incluyendo Aeorobacter Sp., Klebsiella
15. pneumoniae, Salmonella Sp., Escherichia coli, pero en especial frente a Pseudomonas y Proteus, e igualmente en relación con ciertos organismos gram-positivos, por ejemplo las cepas de Staphilococcus aureus y diversos streptococos beta-hemolíticos, lo que hace que sea de un gran interés terapéutico en el tratamiento de enfermedades infecciosas pro-
20. vocadas por microorganismos resistentes a otros antibióticos y sensibles a ella.

- La ausencia de gérmenes resistentes a la gentamicina hace que, en realidad, el concepto de antibiótico de
25. amplio espectro quede modificado, dado que la eficacia de esta última sobre los proteus y las pseudomonas la convierte en un antibiótico de elección para el tratamiento de enfermedades infecciosas graves, de difícil diagnóstico clí-



nico y bacteriológico inmediato.

La gentamicina, utilizada bajo forma de sulfato soluble en el agua, es absorbida apenas por vía oral, mientras que la resorción por vía intramuscular es rápida, dando niveles séricos máximos y muy elevados al cabo de 0,5 a 1 hora, y valores muy bajos, subterápicos, al cabo de 6 a 8 horas, lo que obliga a una administración repetida todas las ocho horas.

Las manifestaciones tóxicas de la gentamicina son conocidas (renales, sobre el octavo par de nervios craneales, etc), aumentan cuando coexiste una insuficiencia renal y son función de la concentración en el organismo, lo que requiere una dosificación individualizada y precisa.

Por todas estas razones sería interesante disponer de un derivado de la gentamicina cuyas propiedades farmacocinéticas permitiesen una bio-disponibilidad suficiente para los fines terapéuticos, sin provocar, por una dosificación relativamente excesiva, los efectos indeseables del sulfato de gentamicina. Este derivado debería, por tanto, ser reabsorbido lentamente, dar niveles terapéuticos sostenidos y tener una toxicidad reducida.

La solicitante ha descubierto que los nuevos derivados de gentamicina de fórmula I, obtenidos por neutralización parcial o total de los grupos básicos mediante el ácido n-dodecil-sulfúrico, es decir, desde el compuesto en el que  $n = 1$  y  $m = 4$ , hasta el compuesto en el que  $n = 5$  y  $m = 0$ , cuando son administrados por vía parenteral presentan, en las mismas condiciones y a las mismas dosis que la



gentamicina, curvas de absorción que tienen áreas equivalentes pero con un nivel máximo de disminución claramente más lenta y que se desplaza hacia la derecha cuando  $n$  varía de 1 a 5, proporcionando niveles sanguíneos cada vez más prolongados.

5.

También se ha podido observar que el ritmo de absorción de cada uno de estos derivados puede ser modificado en una medida determinada en función del disolvente o los disolventes empleados para su administración, según su carácter más o menos lipófilo y su miscibilidad y/o su emulsionabilidad en el agua.

10.

Todos estos factores de variación permiten elegir de entre los nuevos compuestos de la invención el derivado o los derivados que, administrados por vía intramuscular y con los disolventes adecuados, presenten el ritmo de absorción apto para los fines perseguidos, paliando al mismo tiempo los inconvenientes de la administración clínica de la gentamicina (cada ocho horas) que llevaba, según las dosis, tanto a niveles excesivamente elevados en las primeras horas (riesgo de toxicidad), como a concentraciones sanguíneas de antibiótico insuficientes en el periodo precedente a una nueva administración.

15.

20.

Un compuesto que ha dado resultados ventajosos es la substancia de fórmula (I) en la que  $n$  es igual a 3, ya que da, en efecto, niveles séricos satisfactorios a la vez poco después de su administración y al cabo de mucho tiempo.

25.

En los ensayos efectuados sobre ratones con los productos de la invención, en comparación con el sulfato



de gentamicina, se ha encontrado los niveles de gentamicina indicados en la tabla I. Para cada producto se ha utilizado lotes de cinco ratas Wister de los dos sexos, de un peso comprendido entre 150 y 200 g, administrando por vía intramuscular soluciones de sulfato de gentamicina en agua y los productos de la invención en un disolvente alcohólico, en una concentración tal que se ha administrado 0,1 ml de solución por cada 100 g de rata. La dosis, así como los valores séricos de dicha tabla son expresados en gentamicina base para todos los productos.

Las tomas de sangre han sido efectuadas por punción cardiaca mientras el animal estaba anestesiado con éter. Las determinaciones han sido efectuadas con Bacillus Pumilus NCTC 8241 con respecto a una unidad de sulfato.

TABLA I

Niveles séricos de gentamicina en la rata  
(Valores medios sobre cinco animales).

Productos	Horas						
	1	2	4	6	8	12	16
Gentamicina sulfato	20	8,5	1,9	0,9	0,5	0,2	0,2
Derivado en el que $\underline{n} = 1$	17	12,9	4,2	2,5	1,4	0,5	0,4
$\underline{n} = 2$	13,6	10,1	6,7	4,0	2,7	1,3	0,8
$\underline{n} = 3$	12	9,7	7,9	5,1	3,2	1,9	1,1
$\underline{n} = 4$	7,9	9,0	7,4	5,5	4,1	2,0	0,9
$\underline{n} = 5$	4,4	5,3	5,8	5,7	5,5	2,9	0,8



Dosis equivalentes a 25 mg gentamicina base por kilogramo. Los resultados están expresados en mcg de gentamicina base por ml de plasma.

5. Como se podrá observar, las curvas de absorción indican que, cuando n aumenta, la persistencia de los niveles aumenta, mientras que los valores máximos disminuyen y se desplazan hacia la derecha.

10. A continuación se facilita resultados de ensayo que ponen de evidencia el efecto del carácter lipófilo del disolvente sobre los niveles séricos y, por tanto, sobre el ritmo de absorción (con el compuesto de fórmula I en la que n = 5).

TABLA II

Niveles séricos de gentamicina en la rata  
(Valores medios para cinco animales)

Horas	Alcohol	Lactato de etilo	Disolvente lipófilico (tetraglicol 40% + labrafil 60%) dispersable en el agua	Disolvente lipófilico (tetraglicol 40% + oleato de etilo 60%).
1	4,4	4,9	4,6	3,2
3	5,7	5,3	3,6	3,3
6	5,4	5,1	2,8	2,9
12	2,6	2,5	1,8	2,1
16	0,8	0,6	1,2	1,4

Dosis equivalentes a 25 mg de gentamicina base por kilogramo. Los resultados están expresados en mcg de gentamicina base por ml de plasma.



Se comprueba que cuando aumenta el carácter lipofílico del disolvente, se obtiene niveles sanguíneos inferiores y más prolongados.

5. La toxicidad aguda de los compuestos de la invención por vía subcutánea en el ratón es menor que la del sulfato de gentamicina (para estos ensayos se ha utilizado animales adultos de un peso comprendido entre 20 y 25 g).

	DL <sub>50</sub> (Gentamicina sulfato) = 485 mg/kg
	DL <sub>50</sub> (Derivado <u>n</u> = 1) = 660 <sup>±</sup> 52 mg/kg
10.	DL <sub>50</sub> (Derivado <u>n</u> = 2) ≈ 1000 mg/kg
	DL <sub>50</sub> (Derivado <u>n</u> = 3) > 1000 mg/kg
	DL <sub>50</sub> (Derivado <u>n</u> = 4) > 1000 mg/kg
	DL <sub>50</sub> (derivado <u>n</u> = 5) > 1000 mg/kg

Los resultados están expresados en gentamicina base.

15. Los nuevos compuestos conforme a la invención son administrados de preferencia en la práctica clínica bajo forma de una solución o una mezcla con disolventes y/o excipientes inertes, estabilizantes, etc., bajo cualquier forma apropiada para su administración, de preferencia por vía parenteral y tópica, es decir, de soluciones o suspensiones, cremas, pomadas, lociones, etcétera.
- 20.

25. Para la administración por vía parenteral se puede emplear como disolventes o excipientes, puros o combinados, monoalcoholes, polioles, poliglicoles, éteres furfúricos, dioxolanos, ésteres sintéticos y aceites polioxietilenados.

Finalmente, si se desea una aplicación por vía tópica, pueden ser aplicados bajo forma de cremas, pomadas y

28 MA



lociones del tipo de aceite en agua o de agua en aceite, de pomadas anhidras o de lociones alcohólicas o no, que pueden contener alcoholes grasos, grasas y ceras animales, vegetales y sintéticas, aceites minerales y vegetales, polioles,

5. agentes tensoactivos (aniónicos, catiónicos, no iónicos, amfólitos), conservadores, etcétera.

La dosis cotidiana de estos nuevos derivados de gentamicina administrada por vía parenteral está comprendida entre 27000 y 500000 unidades de gentamicina, normalmente

10. en una sola administración.

La dosis por vía tópica puede ser muy variable, según la gravedad de la infección y la extensión a tratar.

A continuación se dará algunos ejemplos de preparaciones farmacéuticas administrables por vía parenteral y

15. tópica.

Las cantidades indicadas de los derivados de gentamicina están dadas en peso de producto puro al 100%, es decir, teóricamente, para el penta-(n-dodecil-sulfato) de gentamicina, 269 U/mg; para el tetra-(n-dodecil-sulfato),

20. 316 U/mg, y para el tri-(n-dodecil-sulfato), 382 U/mg. Las correcciones necesarias han de ser efectuadas según la concentración real del producto.

I - Fórmulas inyectables.

- 1) Penta-(n-dodecil-sulfato) de gentamicina . . . . 0,740 g
25. Tetraglicol (Óxido tetrahydro-furfurílico  
de etilenglicol . . . . . 1,2 ml  
Oleato de etilo q.s.p. . . . . 4 ml



- 2) Tri-(n-dodecil-sulfato) de gentamicina . . . . . 0,526 g
- Transcutol (óxido etílico de dietilenglicol) . . . 1,6 ml
- Labrafil (glicéridos oléicos polioxietilenados). . 4 ml
- 3) Tetra-(n-dodecil-sulfato) de gentamicina . . . . . 0,633 g
- 5. Lactato de etilo . . . . . 1 ml
- Oleato de etilo . . . . . 4 ml

II - Cremas de uso tópico.

A) Cremas lavables del tipo aceite en agua.

- 1) Tri-(n-dodecil-sulfato) de gentamicina . . . . . 0,526 g
- 10. Monoestearato de glicerilo autoemulsionable . . .14 g
- Vaselina filante (White Petrolatum) . . . . .21 g
- Glicerina . . . . . 3 g
- Methylparabene . . . . . 0,100 g
- Propylparabene . . . . . 0,020 g
- 15. Agua desionizada q.s.p. . . . .100 g
- 2) Penta-(n-dodecil-sulfato) de gentamicina . . . . . 0,740 g
- Alcohol cetílico . . . . .18 g
- Cera de abejas . . . . . 2 g
- Glicerina. . . . . 9 g
- 20. Laurilsulfato sódico. . . . .1 g
- Methylparabene . . . . . 0,100 g
- Propylparabene . . . . . 0,020 g
- Agua desionizada q.s.p. . . . .100 g

B) Crema del tipo agua/aceite.

- 25. Tetra-(n-dodecil-sulfato) de gentamicina . . . . . 0,633 g
- Vaselina filante. . . . .36 g
- Arlacel C . . . . .6 g
- Cera de abejas . . . . . 4 g



Methylparabene. . . . . 0,100 g  
 Propylparabene . . . . . 0,020 g  
 Agua desionizada q.s.p. . . . . .100 g

- De acuerdo con la invención se prepara los nuevos
5. derivados de gentamicina de fórmula (I) haciendo reaccionar la gentamicina, libre o en forma de sal de adición con un ácido, de preferencia un sulfato, con ,el ácido n-dodecil-sulfúrico, libre o bajo forma de sal metálica o de amonio substituído o no, en un disolvente inerte como el agua, los
  10. alcoholes o sus mezclas. La gentamicina base y el ácido n-dodecil-sulfúrico libres pueden ser obtenidos por paso de la solución de sus sales a través de resinas intercambiadoras de iones (aniónicas o catiónicas) en disolventes alcohólicos, acuosos o mixtos.
  15. Los derivados en los que n es 1, 2, 3 ó 4 pueden ser preparados igualmente por reacción de un derivado en el que n es de un valor superior al del producto que se trata de obtener, en un disolvente inerte, de preferencia alcoholes inferiores como el metanol, etanol o isopropanol, con
  20. una base fuerte, por ejemplo hidróxidos o alcoholatos alcalinos, en cantidad suficiente para neutralizar parcialmente los grupos n-dodecil-sulfúricos según el derivado a obtener, y eliminando el n-dodecil-sulfato metálico insoluble, o bien con la cantidad necesaria de gentamicina libre (preparada
  25. como se ha indicado anteriormente u obtenida in situ a partir de su sal con un ácido, de preferencia un sulfato), en solución acuosa y neutralización con una base fuerte y eliminación ulterior del sulfato metálico insoluble.



Cuando se utiliza un disolvente orgánico, el producto deseado es aislado por evaporación de éste hasta sequedad, normalmente en un aparato rotativo y en vacío.

- El producto en el que n es igual a 5 se prepara de preferencia en medio acuoso, dada su gran insolubilidad, y es aislado por filtración o centrifugación y lavados. El agua retenida es eliminada entonces por secado en vacío y en presencia de un agente deshidratante, o bien por disolución del producto bruto obtenido en un disolvente capaz de formar un azeótropo con el agua, como el etanol y el isopropanol, y evaporación hasta sequedad a presión reducida, de preferencia en un aparato rotativo.
- 5.
- 10.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.

EJEMPLO 1.

15. Se añadena 21 de agua destilada, contenida en un recipiente de 10 l, bajo agitación y a la misma velocidad, una solución de 100 g de sulfato de gentamicina al 30,35% de sulfato (0,316 mol), 7,73% de agua (Karl Fischer) y 637 U/mg, en 1,5 l de agua destilada, y una solución de 186 g
20. de n-dodecil-sulfato de sodio al 98% (0,632 mol) en 1,5 l de agua destilada. Se produce un precipitado bajo forma de pequeños grumos, el cual es filtrado después de una hora de agitación suplementaria, lavado dos o tres veces con agua destilada, y secado en estufa bajo un vacío inferior a 5 mm
25. durante 3 horas, en presencia de  $P_2O_5$ . Se tritura el producto, que es desecado en las mismas condiciones durante 6 horas más, y se obtiene 221 g de penta-(n-dodecil-sulfato) de gentamicina bajo forma de un polvo ceroso y blanco, inodo-



ro e insípido, soluble en el dimetilsulfóxido, metanol, etanol e isopropanol, e insoluble en agua, acetona, hexano y éter de petróleo. Contenido en agua (Karl Fisher): 2,5%. Punto de fusión con descomposición, a partir de 160°C;

5.  $[\alpha]_D^{25} = + 44,2^{\circ}$  (4% en etanol; valor referido al producto anhidro), que presenta un espectro IR en un disco de BrK (triturando la mezcla en etanol bajo una lámpara de infrarrojos al preparar la pastilla), con máximos principales a 3340, 2920, 2850, 1225 (amplio) y 1070, y secundarios a 1585, 1465, 810, 628 y 590  $\text{cm}^{-1}$ . La relación entre los valores de absorción de los máximos de 3340 y 2920  $\text{cm}^{-1}$ , es decir  $A_{3340}/A_{2920}$  es igual a 0,126.

- De acuerdo con los cálculos realizados con el *Bacillus Pumilus* NCTC 8241 con respecto a una unidad de sulfato de gentamicina, el producto presenta una actividad biológica de 252 U/mg, (referida al producto anhidro), siendo la actividad teórica de 256 U/mg, calculada en función de la actividad biológica del sulfato de gentamicina de partida.

EJEMPLO 2.

20. Operando como en el ejemplo 1 y con las mismas cantidades de materias primas, el precipitado obtenido, filtrado y lavado varias veces con agua, es disuelto en un litro de isopropanol. Se evapora bajo presión reducida en un aparato rotativo hasta la obtención de una pasta consistente, luego se disuelve nuevamente en 500 ml de isopropanol, y después de una nueva evaporación hasta alcanzar el estado seco, se obtiene 226 g del mismo producto obtenido tal como se ha descrito antes, con una actividad biológica de 248 U/mg y contenido de agua (Karl Fisher) de 1,2%.



EJEMPLO 3.

- A una solución de 4,8 g de penta-(n-dodecil-sulfato) de gentamicina (equivalente a 1 180 000 unidades) en 30 ml de alcohol isopropílico, se añade lentamente y agitando una mezcla de 0,75 ml de NaOH 4,65N en metanol y 0,55 g de sulfato de gentamicina (del mismo lote utilizado en el ejemplo 1) disuelto en 2 ml de agua destilada. Se agita durante una hora, se filtra para eliminar el sulfato de sodio insoluble y se evapora en vacío la solución, hasta sequedad.
5. Se disuelve el producto resultante en 25 ml de isopropanol, se filtra y deseca nuevamente en un evaporador rotativo. Se tritura el producto obtenido, que es secado tres horas en una estufa en vacío y en presencia de  $P_2O_5$ . De esta manera se obtiene 4,5 g de tetra-(n-dodecil-sulfato) de gentamicina
10. bajo forma de un polvo blanco, inodoro e insípido, soluble en dimetilformamida, dimetilsulfóxido, metanol, etanol, isopropanol y tetraglicol, e insoluble en agua, acetona y hexano.
- 15.

Contenido en agua (Karl Fisher)  $\approx$  2,13%.

20. Punto de fusión (capilar): 130-40°C con descomposición.

$\alpha_D^{25} = +46,2^\circ$  (20% en etanol); valor referido al producto anhidro.

25. El espectro IR, con el mismo método que para el ejemplo 1, presenta las mismas bandas de absorción, pero la relación  $A_{3340}/A_{2920}$  es igual a 0,170.

Su actividad, calculada por la misma técnica y expresada de la misma manera que en el ejemplo 1, es de 288 U/mg,

28 MAY 1975

con un valor teórico máximo de 302 U/mg.

EJEMPLO 4.

5. A una solución de 5 g de penta-(n-dodecil-sulfato) de gentamicina (equivalente a 1 190 000 unidades de gentamicina) en 60 ml de alcohol isopropílico, se añade 5,1 ml de metilato sódico 1,08N, disuelto en etanol.

Se agita durante media hora, luego se filtra el n-dodecil-sulfato sódico insoluble y se lleva la solución a sequedad en un evaporador rotativo.

10. Se tritura el sólido obtenido y se termina de secarlo en estufa en vacío y durante tres horas, en presencia de  $P_2O_5$ .

15. De esta manera se obtiene 3 g de tri-(n-dodecil-sulfato) de gentamicina bajo forma de polvo ceroso blanco, inodoro e insípido, soluble en metanol, etanol, isopropanol, en mezclas hidroalcohólicas y en acetona/agua (8/2), e insoluble en agua, acetona y hexano.

Contenido en agua (K.F.) = 1,6%

20. Punto de fusión (capilar) = 125°C con descomposición.

$$\alpha_D^{25} = +57,0^\circ \text{ (16\% en etanol).}$$

El espectro IR presenta, por el mismo método que en el ejemplo 1, las mismas bandas que los compuestos de los ejemplos 1 y 3, y la relación  $A_{3340}/A_{2920}$  es igual a 0,231.

25. Actividad biológica: 334 U/mg, valor máximo teórico 348 U/mg, calculado como anteriormente.

EJEMPLO 5.

- a) Se prepara una solución de ácido n-dodecil-sul



- fúrico haciendo pasar lentamente una solución de 5,6 g (18,96 m e q) de n-dodecil-sulfato de sodio en 100 ml de etanol/agua (8/2) a través de resina catiónica fuerte (Merck I) previamente activada y regenerada mediante 100 ml de HCl 2N y lavada hasta la obtención de un pH neutro. Luego se diluye con etanol/agua (8/2) hasta alcanzar un volumen de 200 ml.
- 5.
- b) Se hace pasar lentamente una solución de 3,75 g (23,7 m e q) de sulfato de gentamicina (de 30,35% de  $SO_4$ ) en 30 ml de agua/metanol (6/4), a través de 50 ml de resina fuertemente aniónica (Merck III), previamente activada y regenerada mediante 100 ml de NaOH 2N y lavada hasta neutralización. Se eluye con agua/metanol (6/4) hasta un volumen final de 150 ml y se recoge el eluente en un frasco enfriado exteriormente.
- 10.
15. Se añade esta solución a la obtenida en a) y esta mezcla es evaporada hasta sequedad casi completa, en un aparato rotativo y en vacío. La pasta resultante es disuelta en 100 ml de isopropanol y secada nuevamente. Finalmente es triturada y secada en estufa de vacío, en presencia de  $P_2O_5$ .
20. Se obtiene de esta manera 7,1 g de tetra-(n-dodecil-sulfato) de gentamicina con las mismas características que el producto obtenido en el tercer ejemplo, y con un contenido en agua de 1,6% (Karl Fischer) y una actividad biológica de 273 U/mg.
25. EJEMPLO 6.
- Con la misma técnica que en el ejemplo precedente y partiendo de 7,5 g (47,4 m e q) de gentamicina sulfato, se prepara una solución de gentamicina base que es añadida



a una solución de ácido n-dodecil-sulfúrico idéntica a la del párrafo a) del ejemplo precitado.

5. Siguiendo el mismo método se aísla el producto formado y se obtiene 9,1 g de di-(n-dodecilsulfato) de gentamicina bajo forma de un polvo ceroso blanco, inodor, soluble en metanol, etanol de 60-100% y tetraglicol, e insoluble en agua, acetona y hexano.

Contenido en agua (Karl Fischer) = 2,5%.

10. Punto de fusión (capilar) :: Descomposición a partir de 102°C.

$\alpha_D^{25} = + 65,80^\circ$  (12% en etanol). Valor referido al producto anhidro.

15. El espectro IR presenta las mismas bandas que el producto del ejemplo 1, pero la relación  $A_{3340}/A_{2920}$  es igual a 0,361.

La actividad biológica, calculada como en el ejemplo 1, es de 415 U/mg, con un valor teórico máximo de 457 U/mg.

#### EJEMPLO 7.

20. A una solución de 2,95 g de penta-(n-dodecil-sulfato) de gentamicina (equivalente a 725 000 unidades de gentamicina) en 30 ml de metanol, se añade agitando 3,15 g de gentamicina base (obtenida mediante paso por una resina aniónica, de una solución acuosa del sulfato, y liofilización posterior).
- 25.

Se agita durante media hora, se filtra para eliminar las pequeñas impurezas y se evapora hasta sequedad en un evaporador rotativo.



El producto es triturado y secado en una estufa de vacío durante tres horas en presencia de pentóxido de fósforo.

5. Se obtiene de esta manera 5,3 g de mono-(n-dodecil-sulfato) de gentamicina bajo forma de un polvo ceroso y blanco, inodoro y poco soluble en alcohol etílico, soluble en alcohol etílico/agua (1/1) e insoluble en el agua.

Contenido en agua (Karl Fisher). 3,7%.

10. Punto de fusión (capilar): A partir de 80°C con descomposición.

$$\alpha_D^{25} = + 93,40^\circ \text{ (10\% en etanol).}$$

El espectro IR presenta las mismas bandas que los compuestos precedentes y un valor de  $A_{3340}/A_{2920}$  de 0,485.

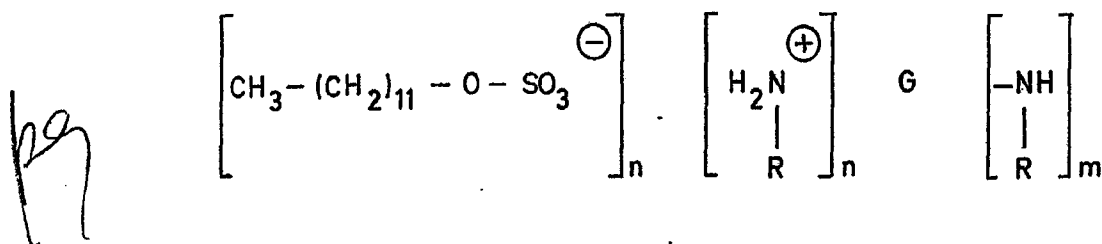
15. La actividad biológica es de 557 U/mg, para un valor teórico máximo de 619 U/mg, calculado y expresado como anteriormente.

- . -

N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

20. 1. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de gentamicina, de fórmula general:





en la cual G representa el resto de una molécula de gentamicina, n puede variar de 1 a 5, m puede variar de 0 a 4, siendo la suma de n y m siempre igual a 5, y R puede ser hidrógeno o un grupo metilo, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar la gentamicina libre o bajo forma de sal de adición con un ácido, con el ácido n-dodecil-sulfúrico libre o bajo forma de sal metálica o de amonio substituído o no.

5.

10.

15.

2. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de gentamicina, según la reivindicación<sup>1</sup>, en los cuales n es 1, 2, 3 o 4, caracterizado por el hecho de hacer reaccionar un compuesto de un valor n superior al compuesto que se trata de obtener, en un disolvente inerte, con una base tal como un hidróxido o un alcoholato alcalino, o con la gentamicina base.

3. Procedimiento para la obtención de nuevos derivados de gentamicina.

La presente memoria descriptiva consta de dieciocho hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 28 de mayo de 1975

LABORATORIOS HOSBON, S. A.

p.a.