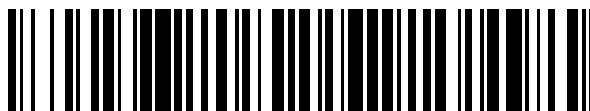


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 258**

51 Int. Cl.:

A61K 31/43 (2006.01)

A61P 31/04 (2006.01)

C07D 499/00 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.12.2006 E 06832186 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2015 EP 2121593**

54 Título: **Sistemas de administración transdérmica de antibióticos beta-lactama**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.10.2015

73 Titular/es:

**YU, CHONGXI (100.0%)
TECHFIELDS BIOCHEM 12952 STOCKTON
AVENUE
PLAINFIELD, ILLINOIS 60585, US**

72 Inventor/es:

YU, CHONGXI

74 Agente/Representante:

LLAGOSTERA SOTO, María Del Carmen

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 547 258 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sector técnico

5 La presente invención se refiere a preparaciones de pro-medicamentos de antibióticos beta-lactama cargados positivamente y solubles en agua, así como a compuestos relacionados y su utilización médica en el tratamiento de estados tratables mediante antibióticos beta-lactama y compuestos relacionados en humanos o animales. De manera más específica, la presente invención está destinada a activar la penetración rápida de la pared de células bacterianas y penetración de la piel humana de los antibióticos beta-lactama y compuestos relacionados.

Antecedentes técnicos

15 Una beta-lactama es una amina cíclica con cuatro átomos en su anillo y el nombre químico para este sistema cíclico es acetidinona. Desde que el estudiante médico francés Ernest Duchesne descubrió inicialmente la penicilina en 1896 y Alexander Fleming la redescubrió en 1929, con la subsiguiente purificación de la penicilina del mismo a finales de los años 30 y principios de los 40 por Florey, Chain, Abraham y Heatley, se han preparado más de cien mil antibióticos beta-lactama por síntesis química parcial o total (L. A. Mitscher, y otros, *Antibiotic and Antimicrobial Drugs*, in D.F. Smith, Ed., *Handbook of Stereoisomers: Therapeutic Drugs*, Boca Raton, FL, CRC Press, 1989; R.B. Morin y M. Gorman Eds., *Chemistry and Biology of Beta-lactam Antibiotics*, Volúmenes 1-3, New York, Academic Press, 1982; y A.L.Demain y N.A. Solomon, Eds., *Antibiotics Containing the Beta-lactam Structure*, Vols, 1 y 2, *Handbook of experimental Pharmacology*, vol. 67, New York, Springer, 1983).

25 Cuando la penicilina pasó a estar ampliamente disponible durante la segunda guerra mundial, era un milagro médico venciendo con rapidez las mayores heridas de guerra infectadas por microorganismos mortales. La penicilina venció muchos tipos de bacterias que provocaban enfermedades. Sin embargo, solamente cuatro años después de que las empresas farmacéuticas empezaran la producción en masa de la penicilina en 1943, empezaron a aparecer microbios que podrían resistir la misma. La resistencia a los antibióticos se extendió con rapidez. Por ejemplo, entre 1979 y 1987, solamente 0,02 % de cepas de pneumococcus que infectaban un gran número de pacientes inspeccionados por los Centros Nacionales para el Control y Prevención de Enfermedades eran resistentes a la penicilina. Solamente 7 años más tarde, el 6,6 por ciento de las cepas de pneumococcus son resistentes, de acuerdo con un informe de 15 de junio de 1994, *Journal of the American Medical Association* por Robert F. Breiman, M.D., y colegas en CDC (Ricki Lewis, U.S. Food and Drug Administration Home Page). La resistencia antimicrobiana está elevando los costes de los cuidados médicos aumentando la gravedad de las enfermedades y aumentando las tasas de mortalidad por determinadas infecciones. De acuerdo con estadísticas CDC, cerca de dos millones de pacientes en los Estados Unidos se infectan en los hospitales cada año y aproximadamente 90.000 de estos pacientes mueren cada año como resultado de su infección, habiendo aumentado de 13.300 defunciones de pacientes en 1992. Más del 70 por ciento de las bacterias que provocan infecciones adquiridas en hospitales son resistentes, como mínimo, a uno de los antibióticos más corrientemente utilizados para tratarlos. La aparición creciente de resistencia a los antibióticos es un resultado de la evolución, pero el uso excesivo de antibióticos acelera la resistencia a los mismos. El desarrollo de nuevos antibióticos es una tarea muy urgente y retardadora.

45 La infusión intravenosa, inyección intramuscular, ruta subcutánea, bucal, oral y rectal son los procedimientos de administración de una amplia variedad de agentes antimicrobianos para el tratamiento de enfermedades bacterianas sistémicas. La administración oral tiene la desventaja de una mala absorción de los antibióticos por el tubo gastrointestinal. Las rutas intravenosa, subcutánea e intramuscular no solamente son dolorosas sino que deben ser asimismo llevadas a cabo por personas expertas y existe el riesgo de heridas por la aguja, infección y otros traumas. Un procedimiento alternativo de administración de medicamentos es la administración tópica. La administración tópica de medicamentos tiene varias ventajas. Este procedimiento evita la inactivación de un medicamento provocada por metabolismo de primera pasada en el hígado y en el tubo gastrointestinal. Puede proporcionar la administración local de concentraciones apropiadas de un medicamento al lugar de acción destinado sin exposición sistémica. Fishman (Fishman; Robert, U.S. Pat. nº 7.052.715) ha indicado que un problema adicional asociado con medicaciones orales es que los niveles de concentración que deben ser conseguidos en el flujo sanguíneo deben ser significativos a efectos de tratar de manera efectiva áreas alejadas de dolor, inflamación o infección. Estos niveles son frecuentemente mucho más elevados de lo que sería necesario si fuera posible direccionar de manera precisa el lugar exacto del dolor o de la herida. Watts, y otros (U.S. Pat. nº 6.191.143 y nº 5.929.086) han descrito la administración tópica de algunos agentes antimicrobianos que tienen características de estructura especiales (hemos observado que todos estos agentes quimicos tienen una carga positiva y una parte lipofílica). Para la mayor parte de antibióticos, la administración tópica no puede suministrar un nivel terapéutico efectivo. Susan Milosovich, y otros han diseñado y preparado testosteronil-4-dimetilaminobutirato.HCl (TSBH), que tiene una parte lipofílica y un grupo amina terciario que existe en forma protonada en pH fisiológico. Han descubierto que el pro-medicamento (TSBH) se difunde a través de la piel humana ~60 veces más rápidamente que el propio medicamento (TS) (Susan Milosovich, y otros, *J. Pharm. Sci*, 82, 227(1993)).

65 La solicitud de patente US2694063 da a conocer la adición de sales cuaternarias de amonio de ésteres de penicilina y otras composiciones que comprenden partículas de dichas sales de la invención.

Características de la invención

Problema Técnico

5 La eficacia continuada está amenazada por la resistencia microbiana provocada por la presión de la evolución y de la utilización excesiva. La resistencia a los antibióticos se extiende con rapidez. Un mayor número de personas contrae infecciones. Las personas sometidas a quimioterapia y los receptores de trasplantes que toman medicamentos para suprimir su función inmune se encuentran bajo un gran riesgo de infecciones. El envejecimiento general de pacientes que viven más tiempo, adquieren más enfermedades y mueren lentamente contribuye a este problema. El desarrollo de nuevos antibióticos es una tarea muy urgente y retardada.

10 El contacto insuficiente de los antibióticos con bacterias patógenas en el lugar de la infección es una causa principal de fallo del tratamiento de meningitis, encefalitis, mielitis, abscesos, mastitis y prostatitis. La razón del fallo del tratamiento es que los antibióticos no pueden penetrar en la barrera sangre-cerebro, barrera sangre-leche y otras barreras biológicas de manera eficaz.

15 La mayor parte de antibióticos son metabolizados rápidamente e inactivados por varias rutas. Cuando los antibióticos son tomados oralmente, el metabolismo de primera pasada que se refiere a la descomposición química de compuestos en el hígado y tubo gastrointestinal, puede destruir e inactivar una parte importante de los mismos. En el caso de inyección, la administración de los antibióticos es dolorosa y en muchos casos requiere frecuentes y costosas visitas para tratar estados crónicos. La sangre y el hígado pueden destruir también e inactivar la mayor parte de antibióticos antes de que alcancen el lugar de acción previsto.

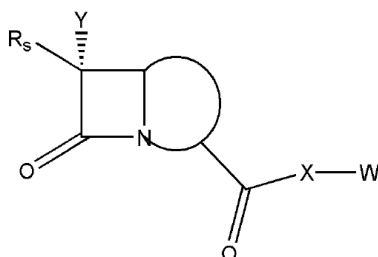
Solución Técnica

25 La administración tópica de medicamentos para el tratamiento de infecciones locales ayuda a evitar la inactivación de un medicamento provocada por metabolismo de primera pasada en el hígado y tubo gastrointestinal y puede proporcionar administración local de concentraciones apropiadas de un medicamento en el lugar previsto de acción sin exposición sistémica.

30 La invención se refiere al diseño y preparación de nuevos pro-medicamentos de antibióticos de beta-lactama cargados positivamente y su utilización medicinal de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas. Se dan a conocer los principios para el diseño de estos pro-medicamentos de antibióticos beta-lactama: 1. El pro-medicamento debe tener una parte lipofílica y una parte primaria, secundaria o terciaria de grupo amina que existe en forma protonada (parte hidrofílica) a pH fisiológico. 2. Cada pro-medicamento de antibióticos beta-lactama debe tener solamente uno o dos (preferentemente uno) grupos amina primarios, secundarios, terciarios o grupos guanidino monoprottegidos que existen de forma protonada (parte hidrofílica) a pH fisiológico. 3. El grupo amina primario, secundario, terciario, grupos guanidino o guanidino monoprottegido pueden encontrarse en cualquier parte del compuesto. El diseño en el que un extremo del compuesto es la carga positiva y otro extremo la parte lipofílica es preferible. 4. Grupos carboxilo, grupos amino, grupos hidróxilo, grupos guanidino y otros grupos hidrofílicos pueden estar protegidos mediante un grupo alquilo, arilo o heteroaril éster o amida para hacer los antibióticos beta-lactama más lipofílicos.

45 Uno de los antibióticos beta-lactama, el Yodhidrato de Penetamato (Jensen y otros, Ugeskrift for Laeger 112, 1043, 1075, 1950; Span. Pat. 206.653-5; Brit. Pat. 759.603), muestra una alta tasa de penetración de la barrera lecha-sangre. De manera sorprendente, nadie ha intentado administrarlo transdérmicamente.

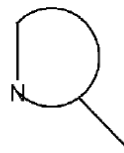
Los nuevos pro-medicamentos de antibióticos beta-lactama que se describen tienen la fórmula general (1) "Estructura 1":



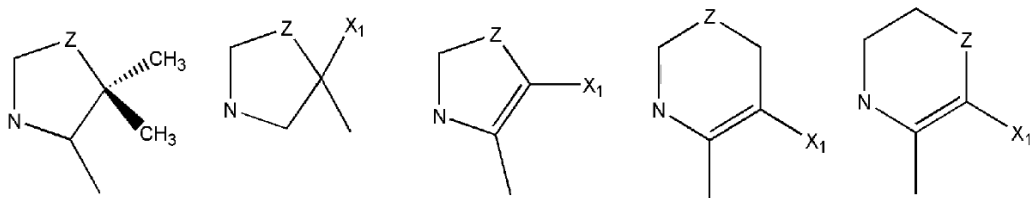
50

Estructura 1

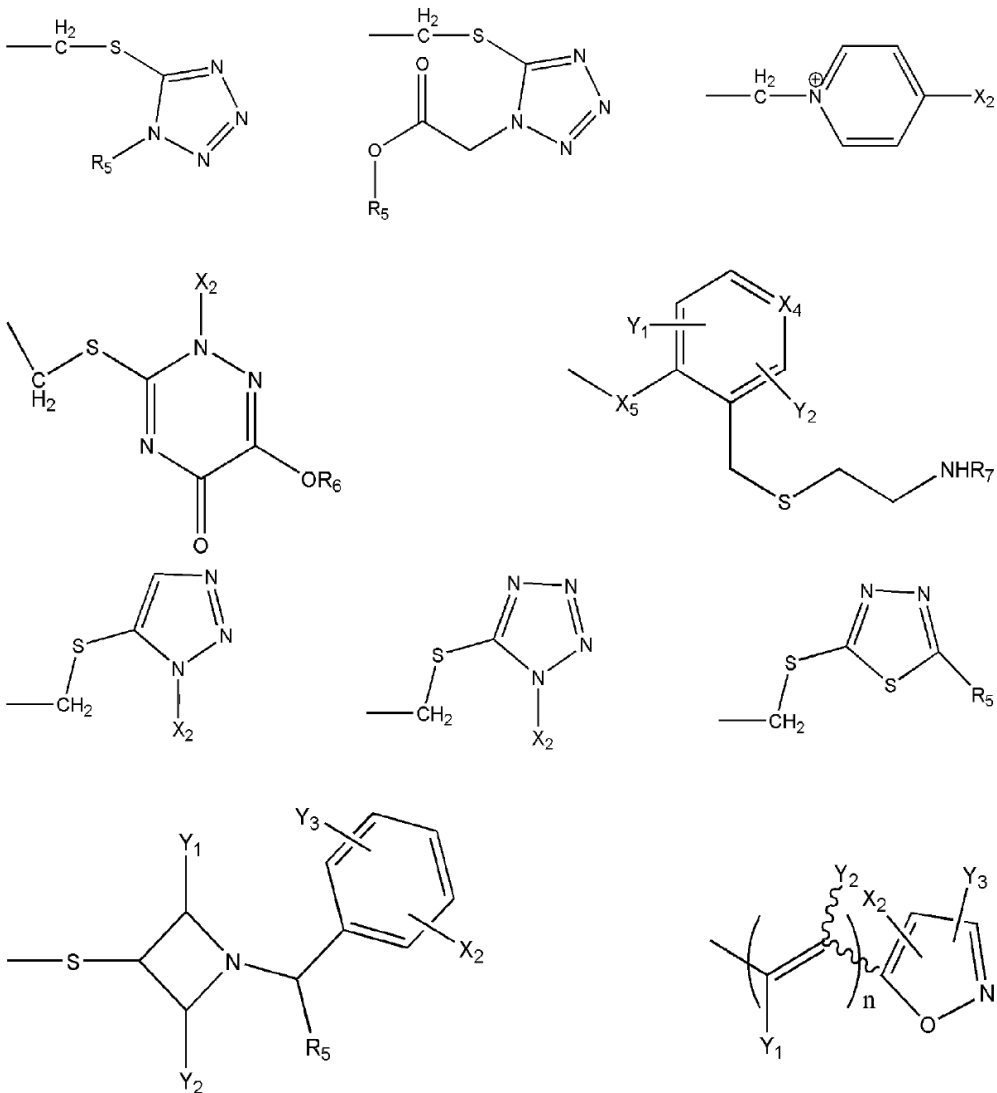
en la que, X representa O, S o NH; Y representa H, OH, OR₅, NHCHO, CH₂CH₂ NHC(=NR₇)NHR₇, OCOCH₃, OCH₃, OC₂H₅, CH₃SO₃, NO₂, CN, CF₃, OCF₃, F, Br, I o Cl;

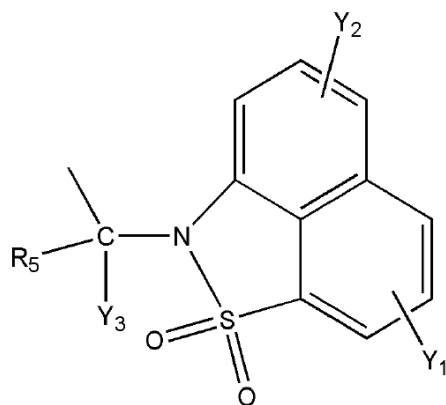
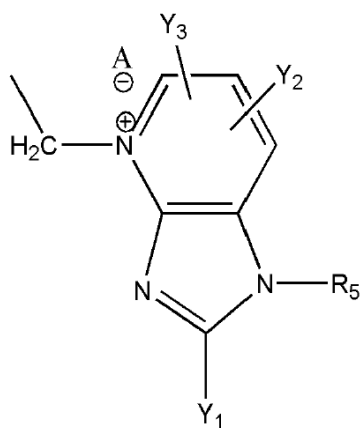
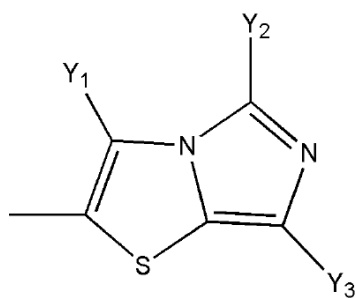
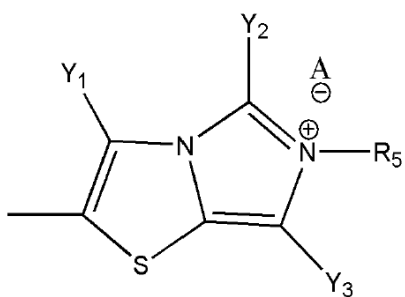
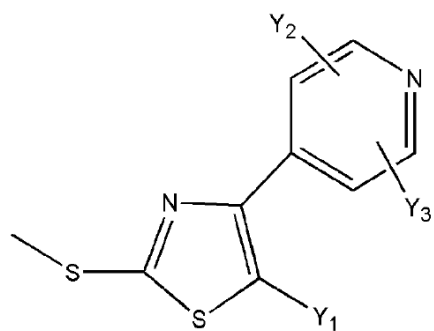
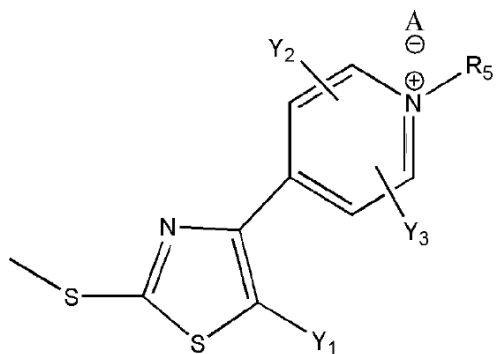
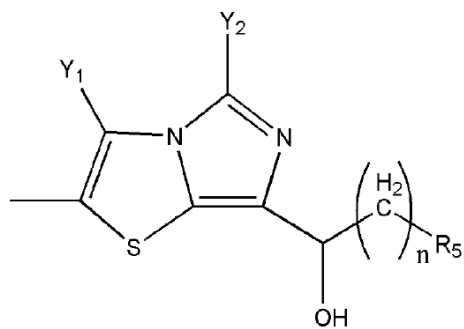
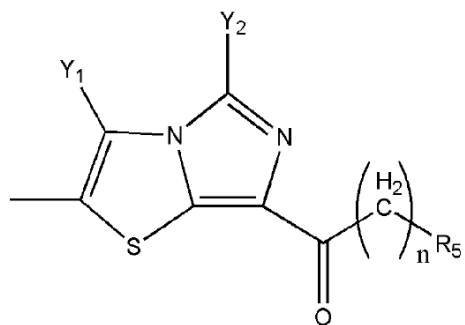
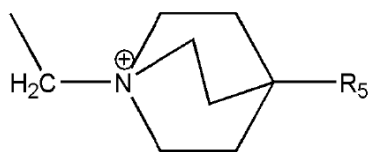
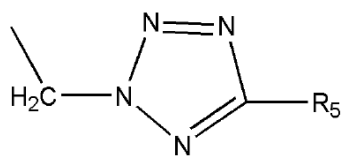


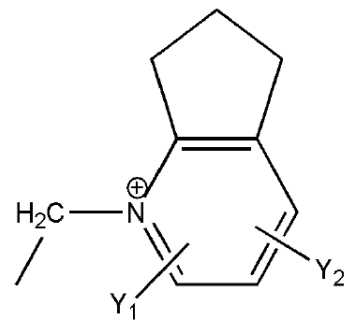
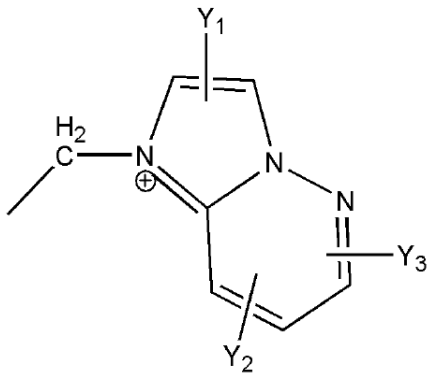
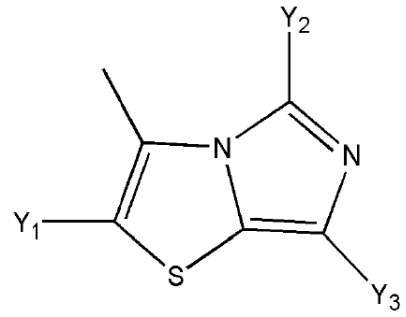
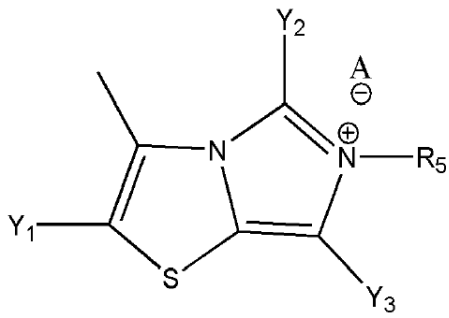
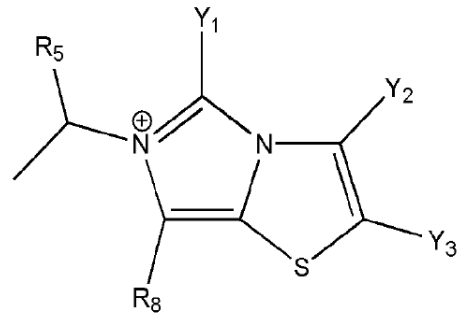
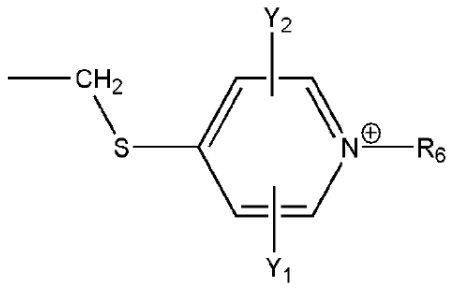
representa

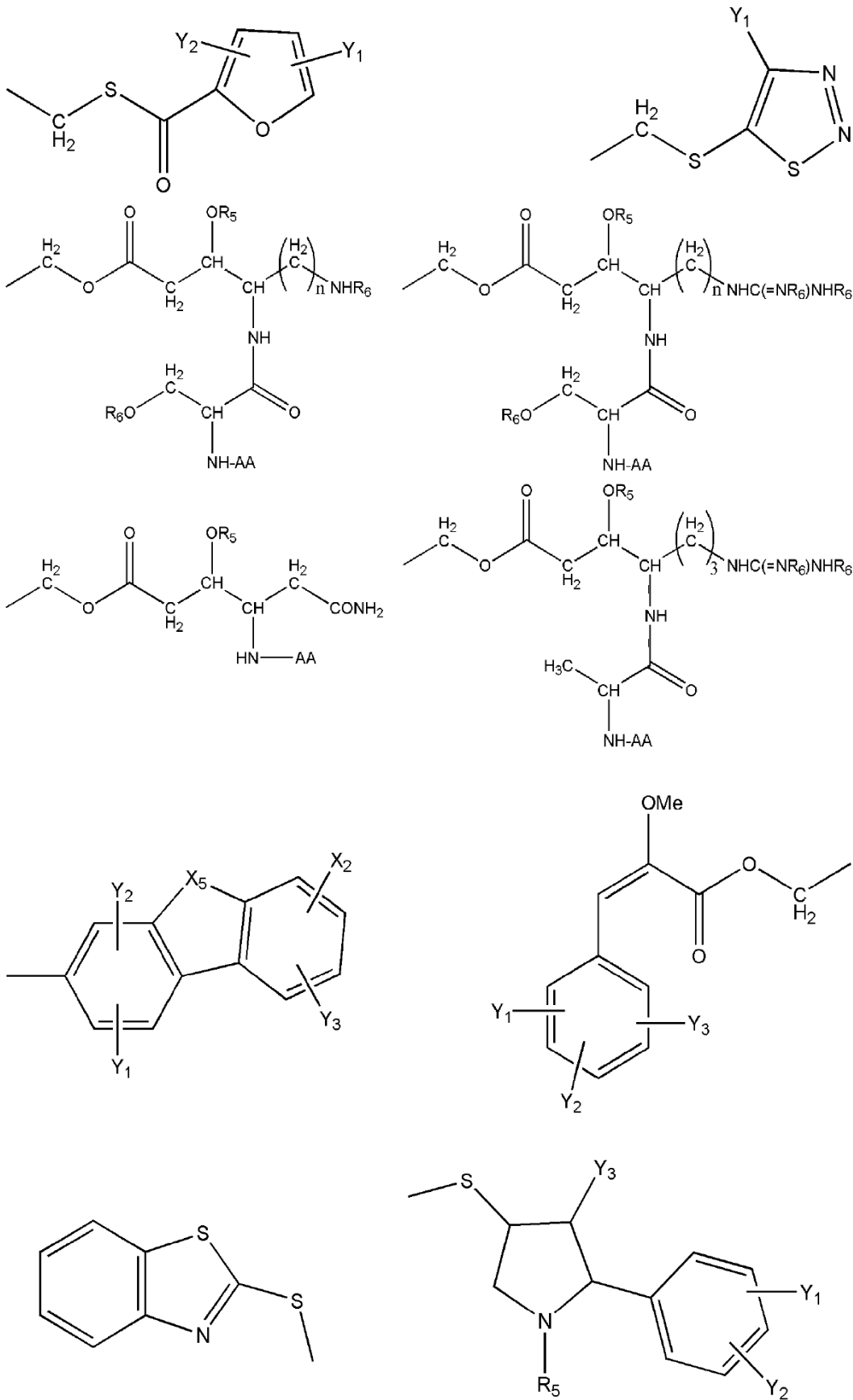


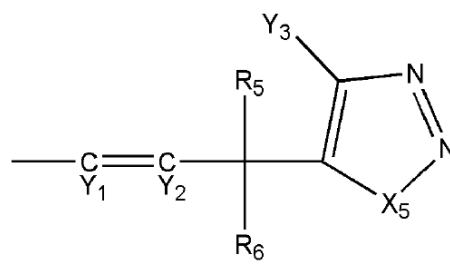
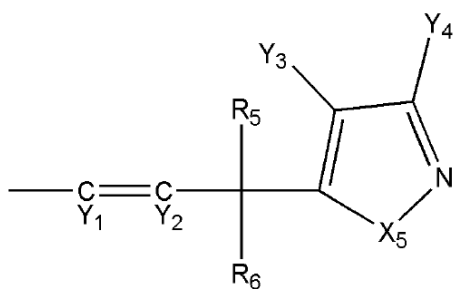
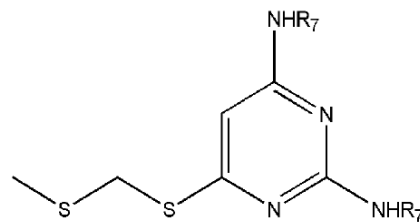
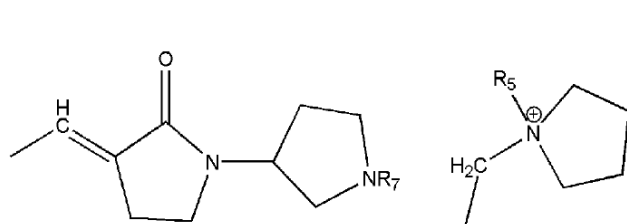
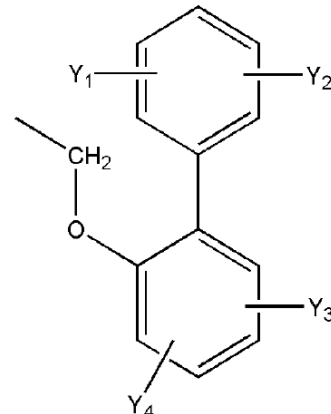
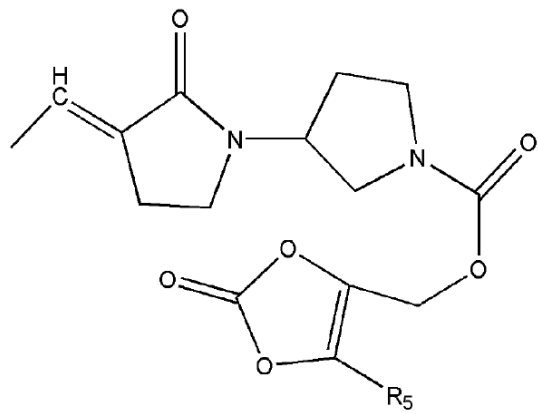
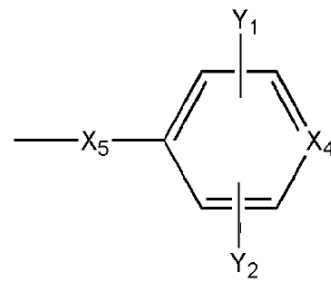
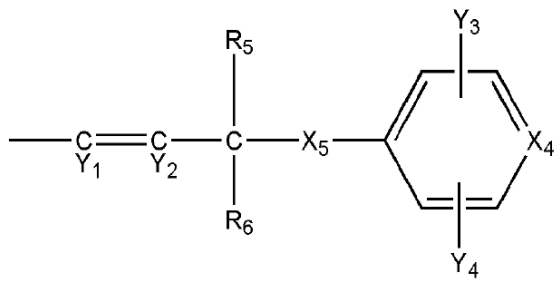
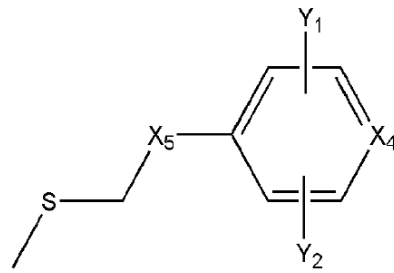
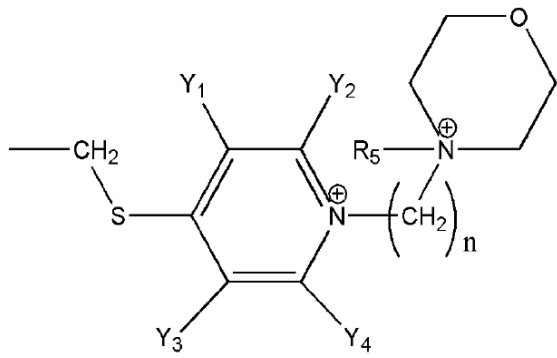
5 en las que, Z representa CH₂, S, SO, SO₂, NH, CHCH₃, CHCH₂CH₃ u O; -X₁ representa: -H, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, OC₃H₇, -CONH₂, -CH₂OCONH₂, -CH₂OCOCH₃, -OCOCH₃, -CH₂OCOCH₃, -CH₂OCH₃, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -C₄H₉, C₅H₁₁, -C₆H₁₃, -Cl, -F, -Br, -I, -HC=CHCH₃, -HC=CH₂, -CH₂OCH₃, -S(CH₂)_n-NHR₇,

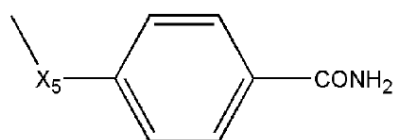
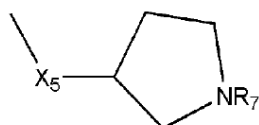
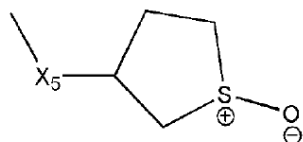
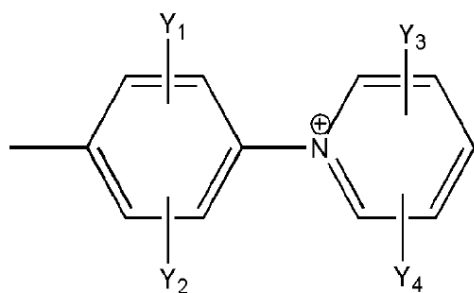
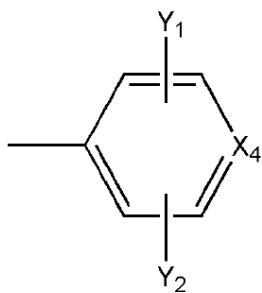
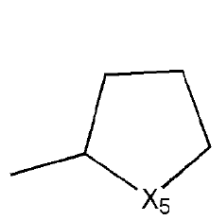
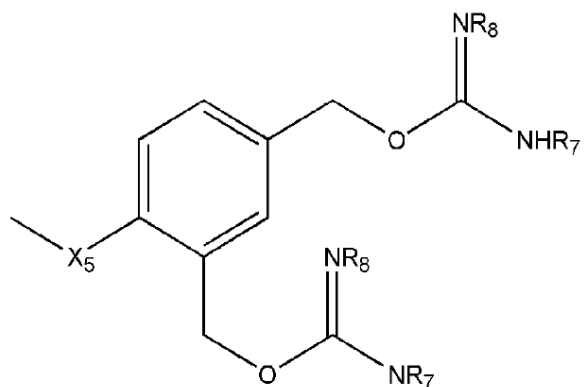
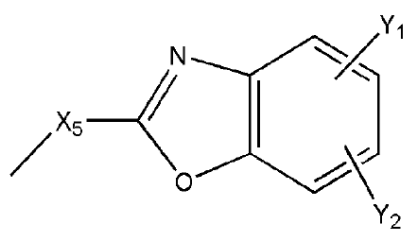
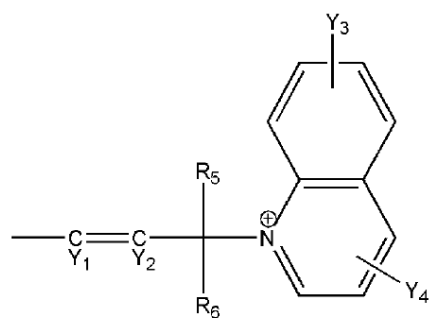
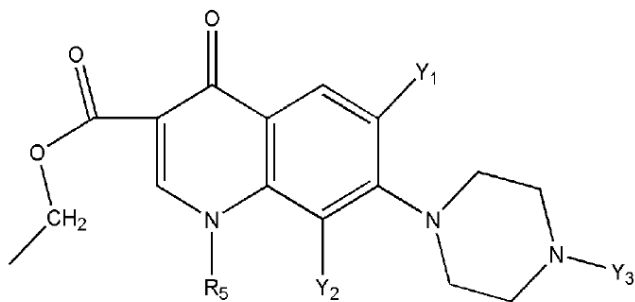
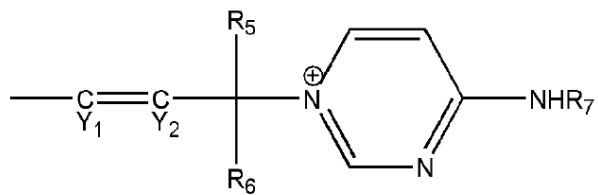
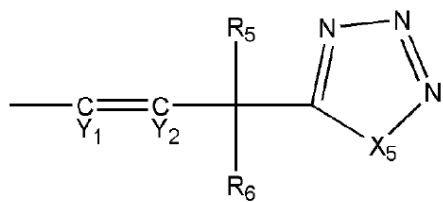


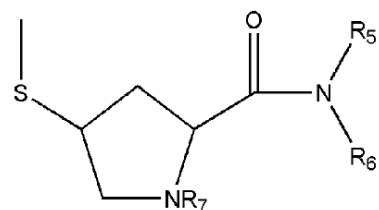
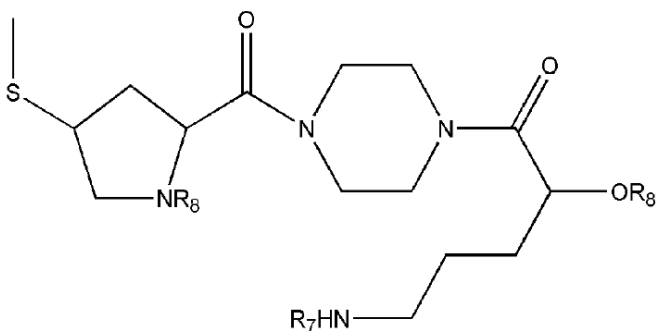
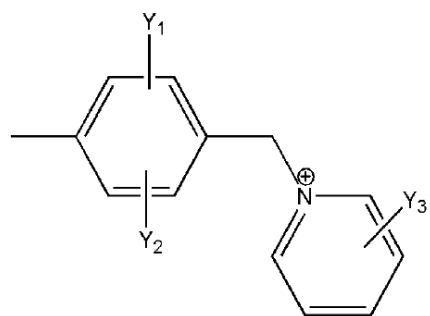
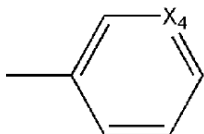
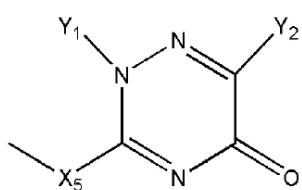
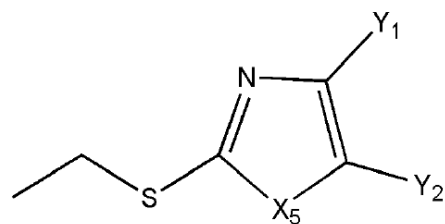
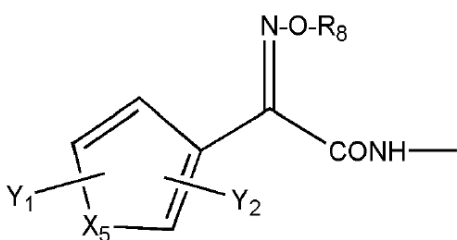
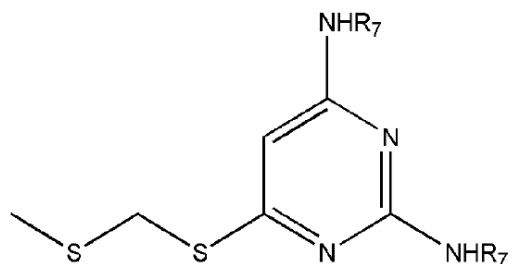
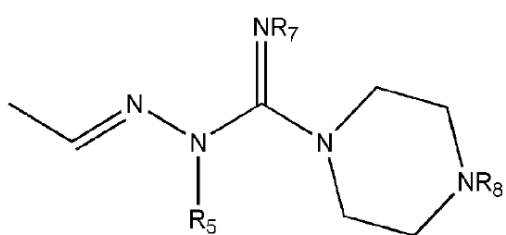
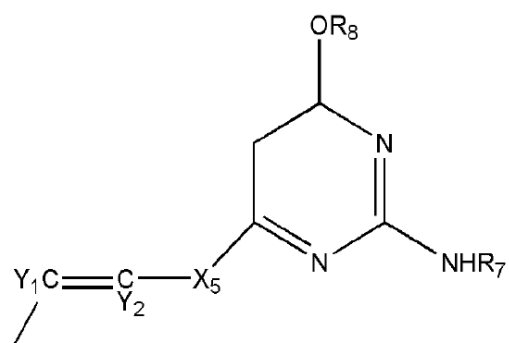
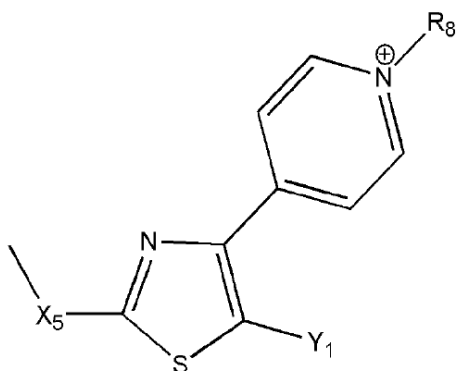


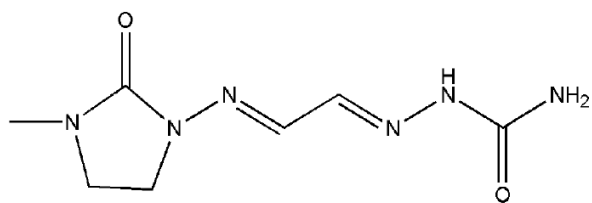
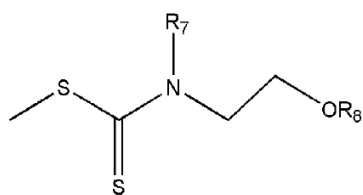
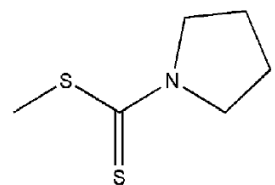
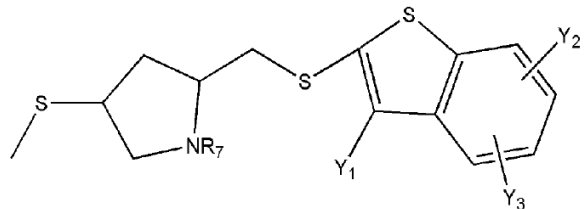
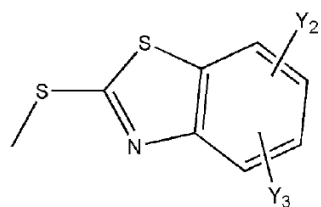
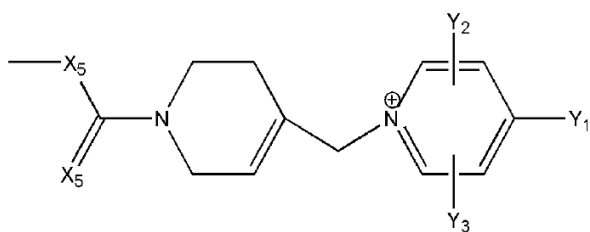
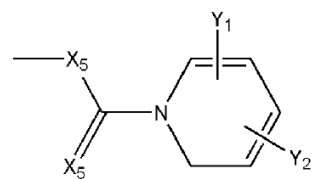
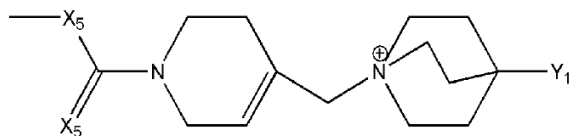
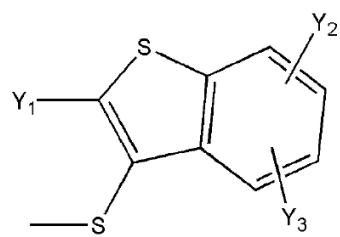
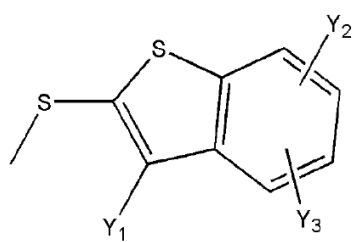
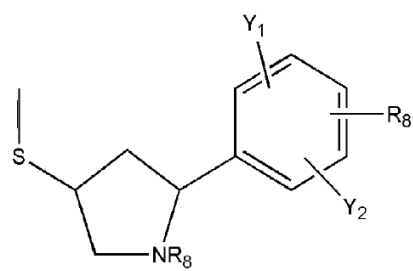
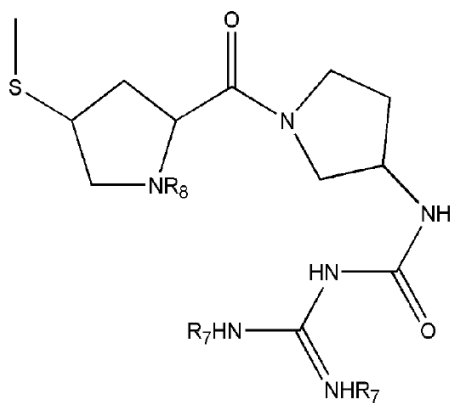


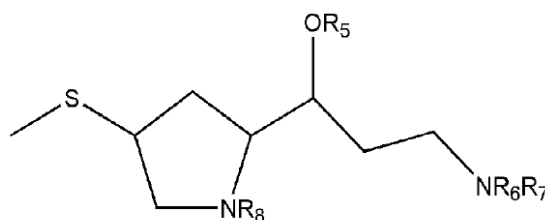
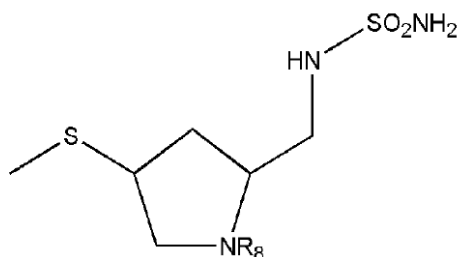
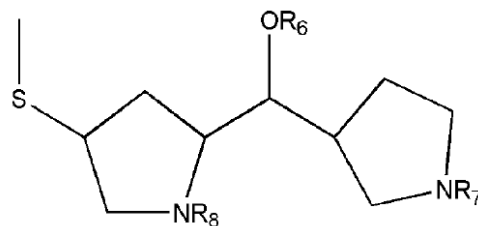
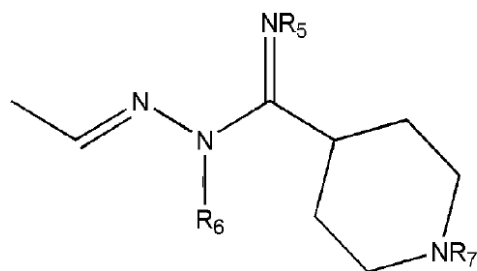




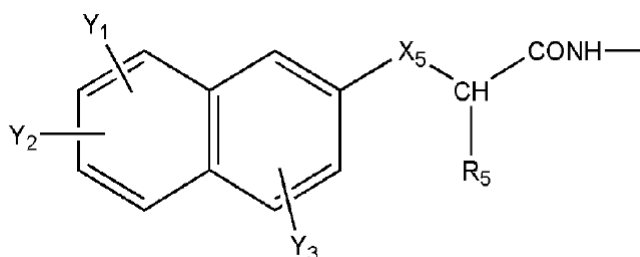
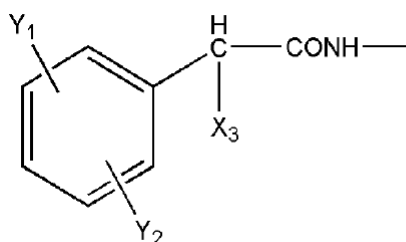


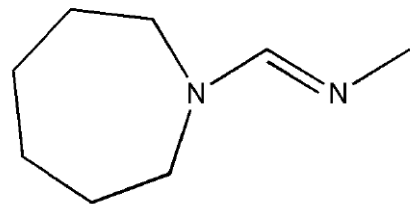
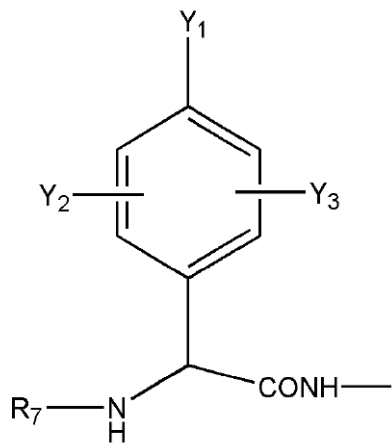
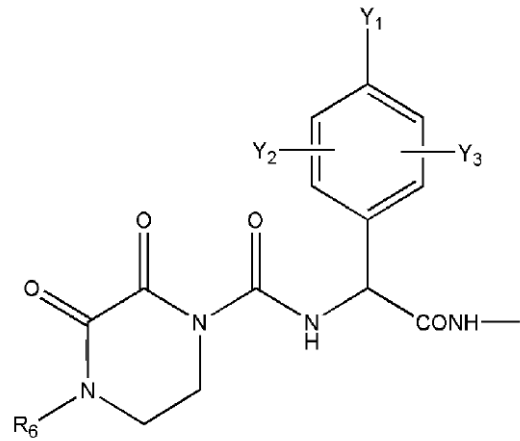
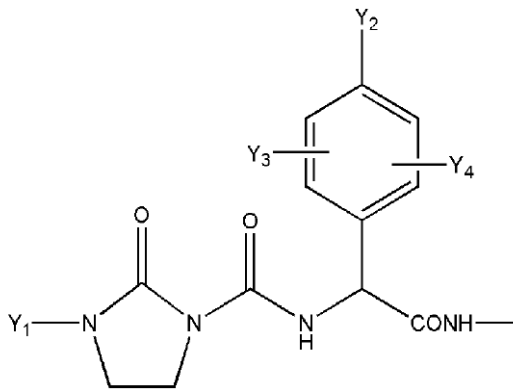
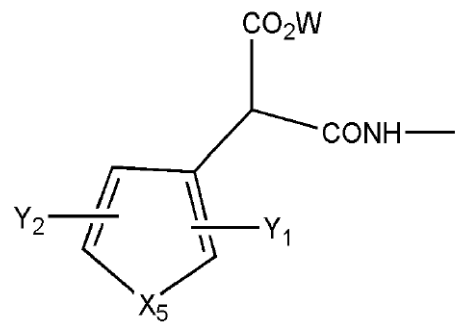
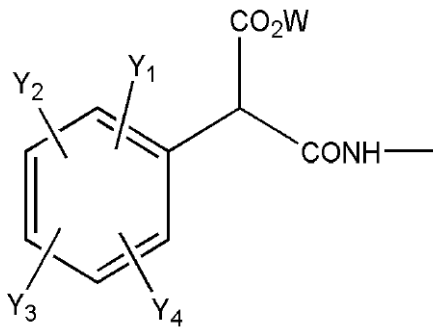
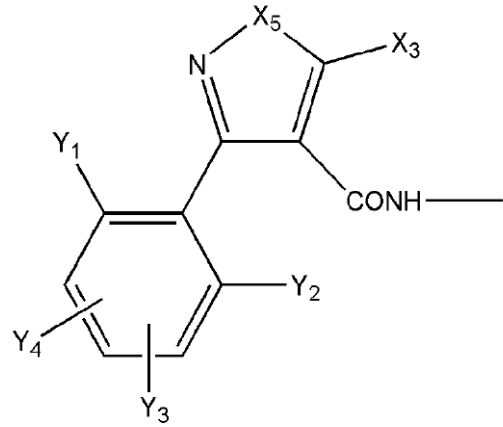
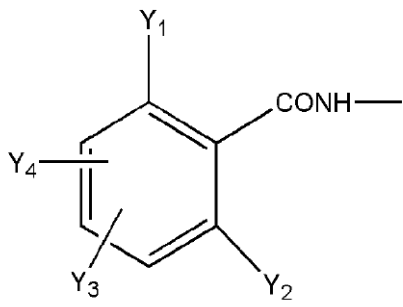


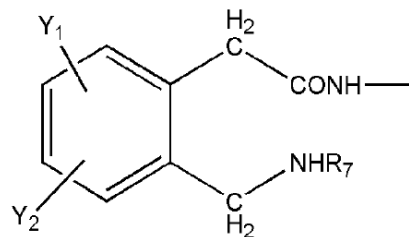
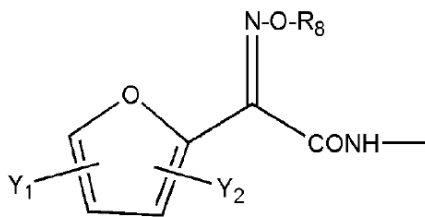
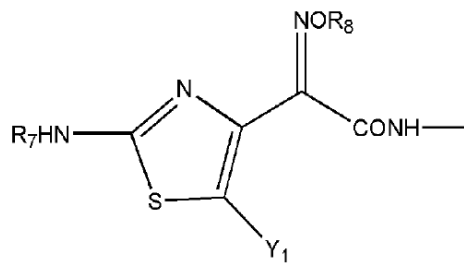
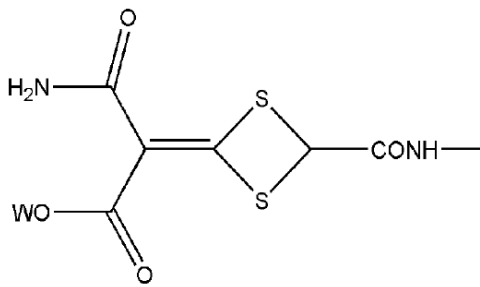
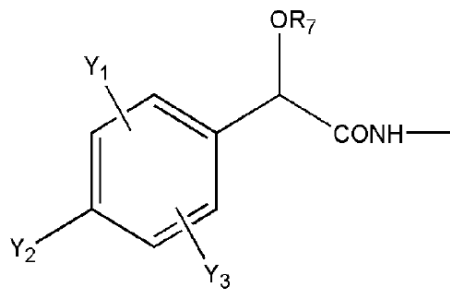
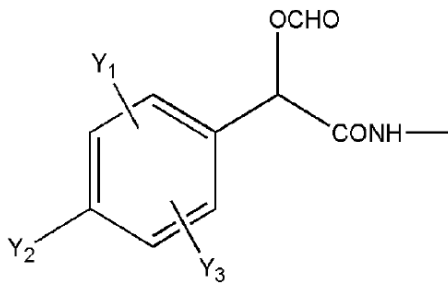
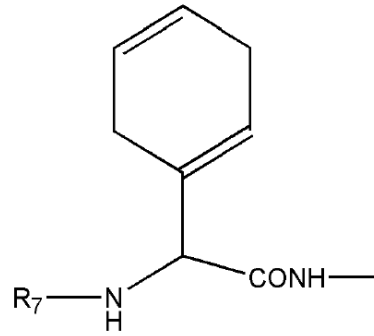
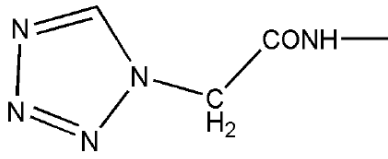
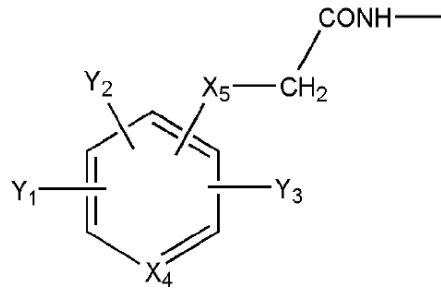
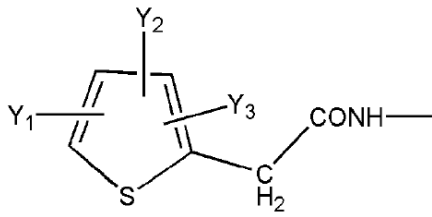


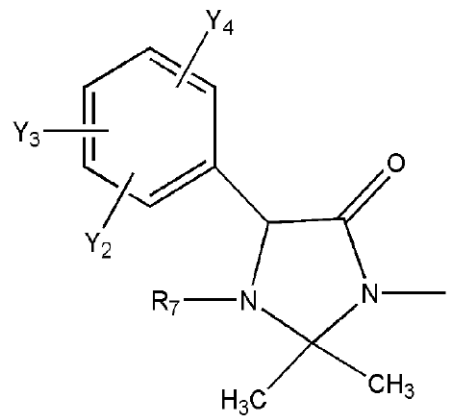
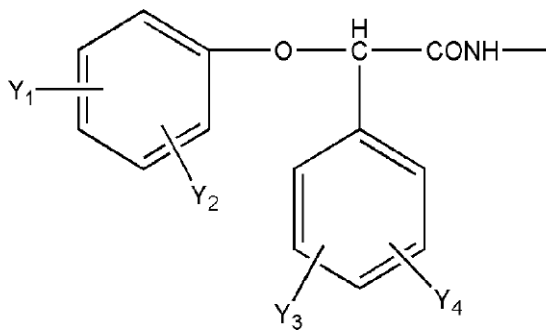
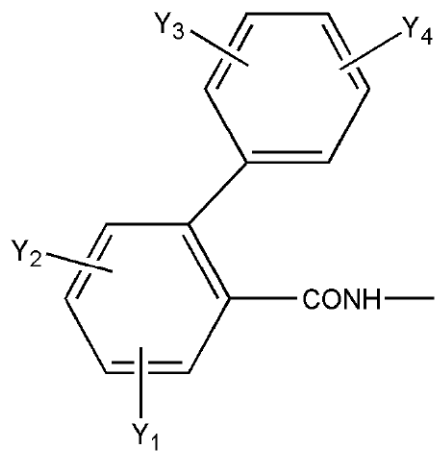
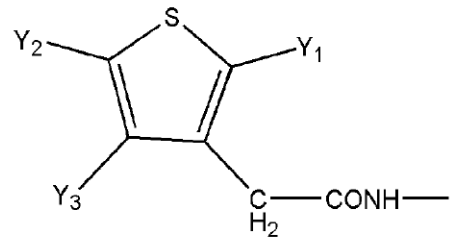
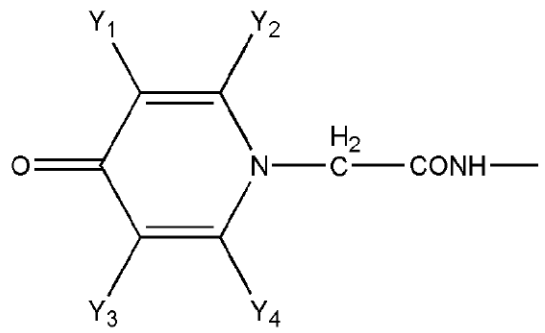
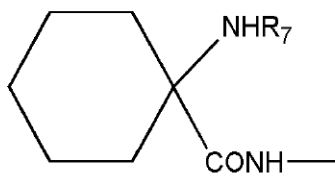
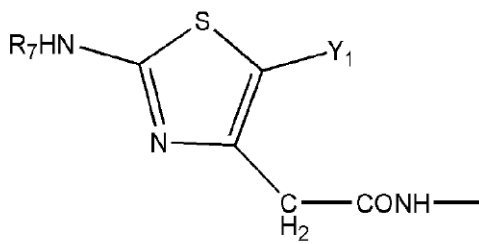
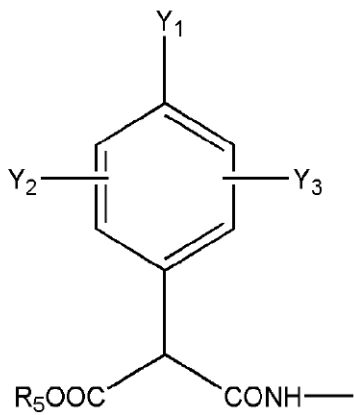


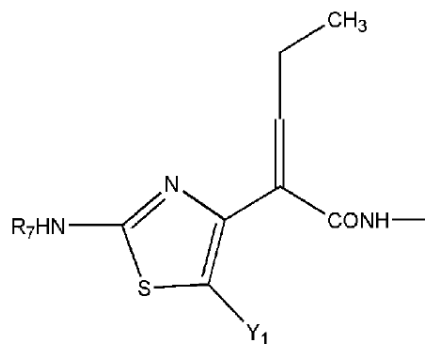
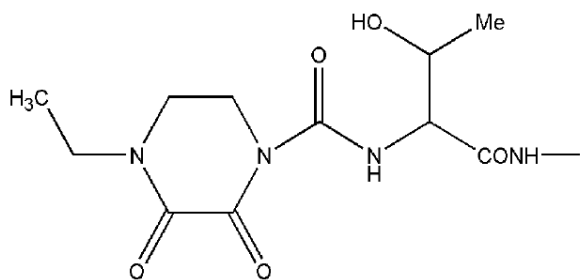
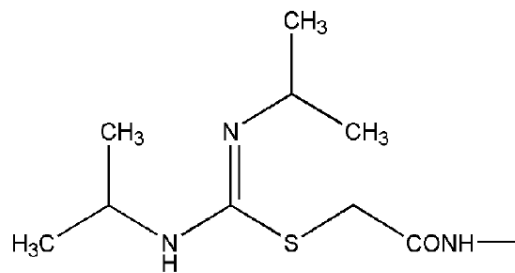
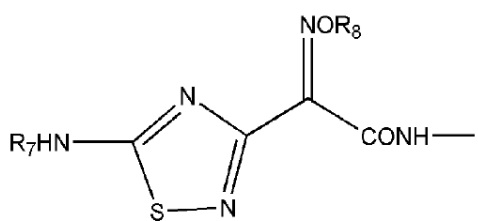
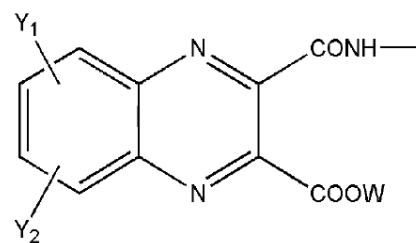
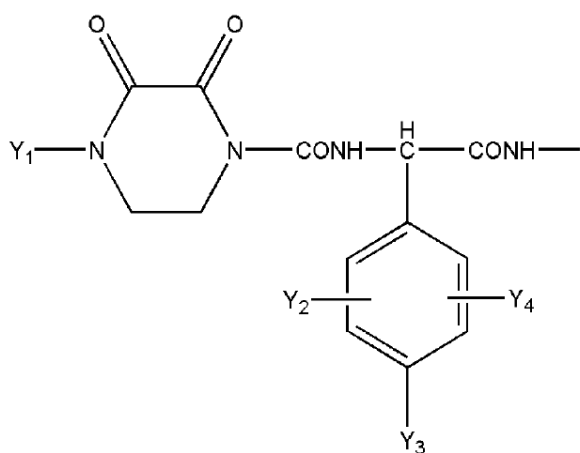
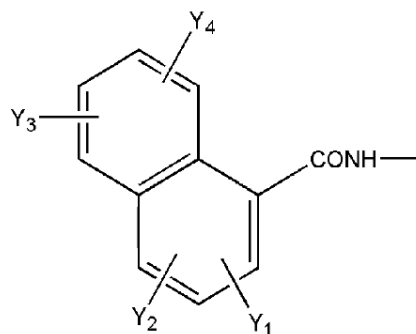
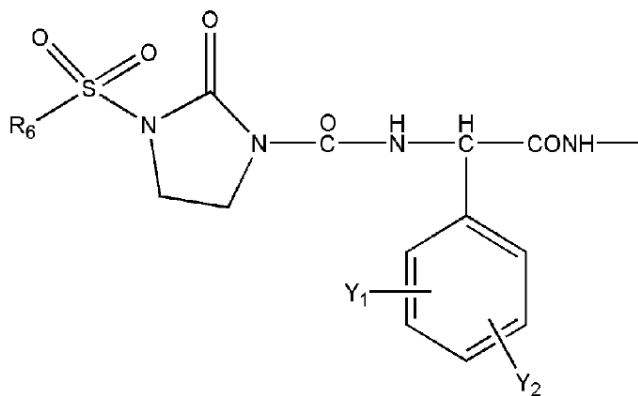
en las que, Z representa O, S, SO, SO₂, NH, CH₂, CHCH₃ o CHCH₂CH₃; R₅ representa H, CONH₂, CH₂CH₂OR₆, CH₂CH₂N(CH₃)₂, CH₂CH₂N(CH₂CH₃)₂, Cl, F, Br, I, uno de cualesquiera residuos alquilo, alquioxilo, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos arilo o heteroarilo, CO-W o W; R₆ representa H, F, Cl, Br, I, Na⁺, K⁺, COR₅, uno de cualesquiera residuos alquilo, alquioxilo, alquenilo o alquinilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, residuos arilo o heteroarilo, CO-W o W; R₇ representa H, CH₃, C₂H₅, CF₃, COCH₃, C₆H₅, C₆H₉, H₁₁, CONH₂, COR₆, COR₅, CO-W o W; R₈ representa H, CH₃, C₂H₅, CF₃, CH₂CH₂F, CH₂CH₂Cl, CH₂CH₂Br, CH₂CH₂I, CH₂CHF₂, CH₂CF₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, CH₂NR₆R₇, CH(NHR₇)CH₂CONH₂, C₃H₇, C₄H₉, C₅H₁₁, CONH₂, CH₂CONHCH₂OCONH₂, C(CH₃)₂COOR₆, CH(CH₃)COOR₆, CH₂COOR₆, COR₆, COR₅, CO-W o W; X representa CH₂, S, NH u O; X₂ representa H, CH₃, CH₂(CH₂)_nOR₈, Cl, F, Br, I, NO₂, CN, CF₃, OCF₃, NH₂, CH₃, C₂H₅, CONH₂, CH₂OCONH₂, CH₂COOR₅, CH₂(CH₂)_nN(CH₃)₂, CH₂(CH₂)_nSO₃R₅, C₁₋₈ alquilo, C₁₋₈ alquiltiol, C₁₋₈ alquilamina o C₁₋₈ alquiloxi; X₃ representa H, CH₃, CH₂(CH₂)_nOR₈, Cl, F, Br, I, NO₂, CN, CF, OCF₃, NH₂, CH₃, C₂H₅, CONH₂, CH₂OCONH₂, CH₂COOR₅, CH₂(CH₂)_nN(CH₃)₂, CH₂(CH₂)_nSO₃R₅, C₁₋₈ alquilo, C₁₋₈ alquiltiol, C₁₋₈ alquilamina o C₁₋₈ alquiloxi; X₄ representa N, CH o CY₁; X₅ representa CH₂, S, O o NH; Y₁ representa H, OH, OW, OCOW, OCOCH₃, CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, CH₂COOR₈, OCH₃, OC₂H₅, CH₃SO₃, NO₂, CN, CF₃, OCF₃, CH₂(CH₂)_nNR₅R₆, CH₂(CH₂)_nOR₆, CH(CONH₂)NHR₆, CH₂CONH₂, F, Br, I o Cl; Y₂ representa H, OH, OW, OCOW, CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, CH₂COOR₈, OCOCH₃, OCH₃, OC₂H₅, CH₃SO₃, NO₂, CN, CF₃, OCF₃, CH₂(CH₂)_nNR₅R₆, CH₂(CH₂)_nOR₆, CH(CONH₂)NHR₆, CH(CONH₂)NHR₆, CH₂CONH₂, F, Br, I o Cl; Y₃ representa H, OH, OW, OCOW, OCOCH₃, CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, CH₂COOR₈, OCH₃, OC₂H₅, CH₃SO₃, NO₂, CN, CF₃, OCF₃, CH₂(CH₂)_nNR₅R₆, CH₂(CH₂)_nOR₆, CH(CONH₂)NHR₆, CH₂CONH₂, F, Br, I o Cl; Y₄ representa H, OH, OW, OCOW, OCOCH₃, CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, CH₂COOR₈, OCH₃, OC₂H₅, CH₃SO₃, NO₂, CN, CF₃, OCF₃, CH₂(CH₂)_nNR₅R₆, CH₂(CH₂)_nOR₆, CH(CONH₂)NHR₆, CH₂CONH₂, F, Br, I o Cl; AA representa aminoácidos; n=0, 1, 2, 3, 4, 5, 6,...; R₅⁻ representa:

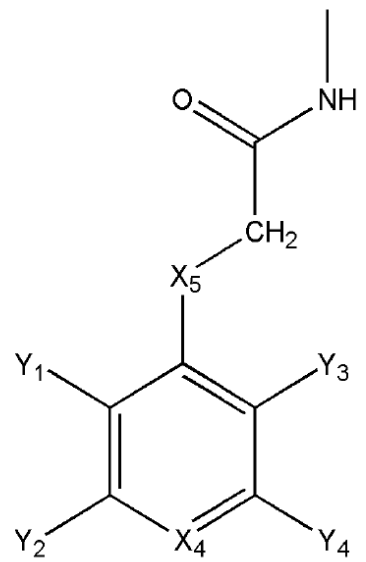
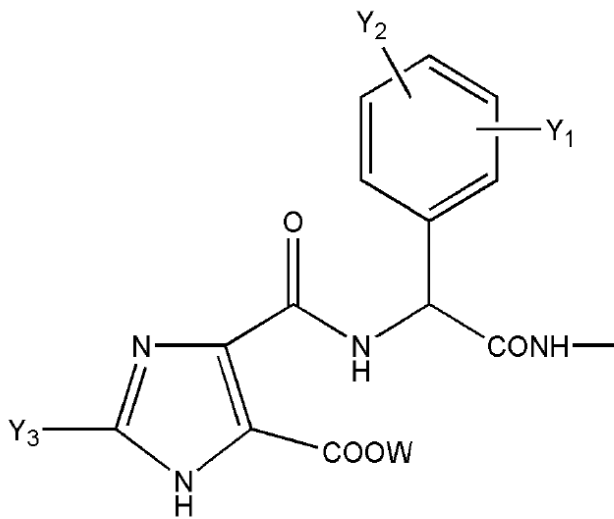
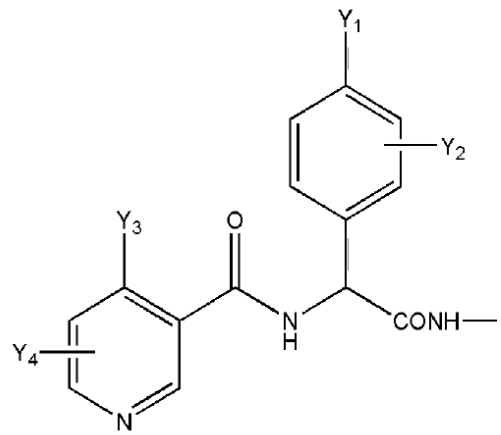
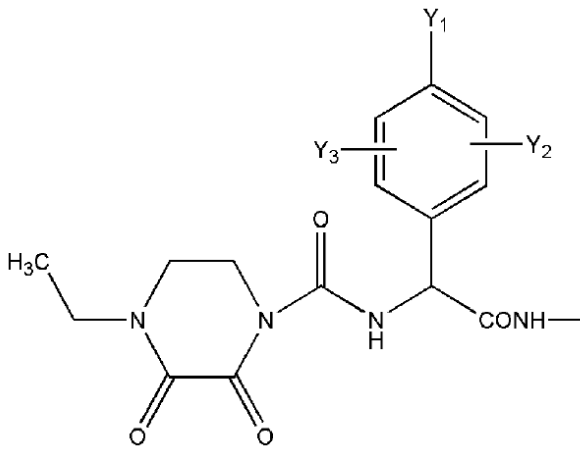
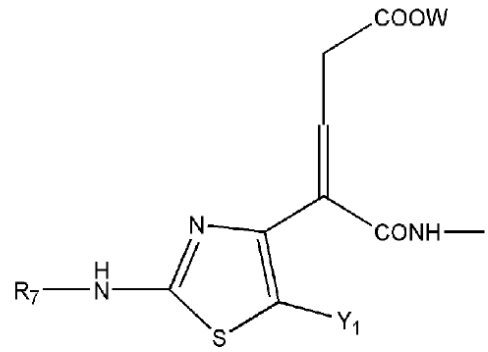
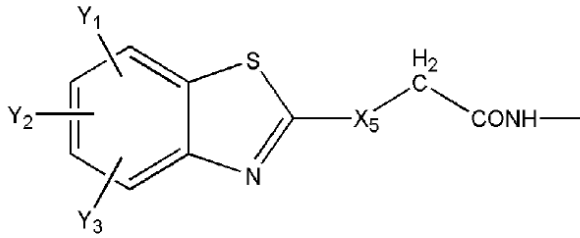


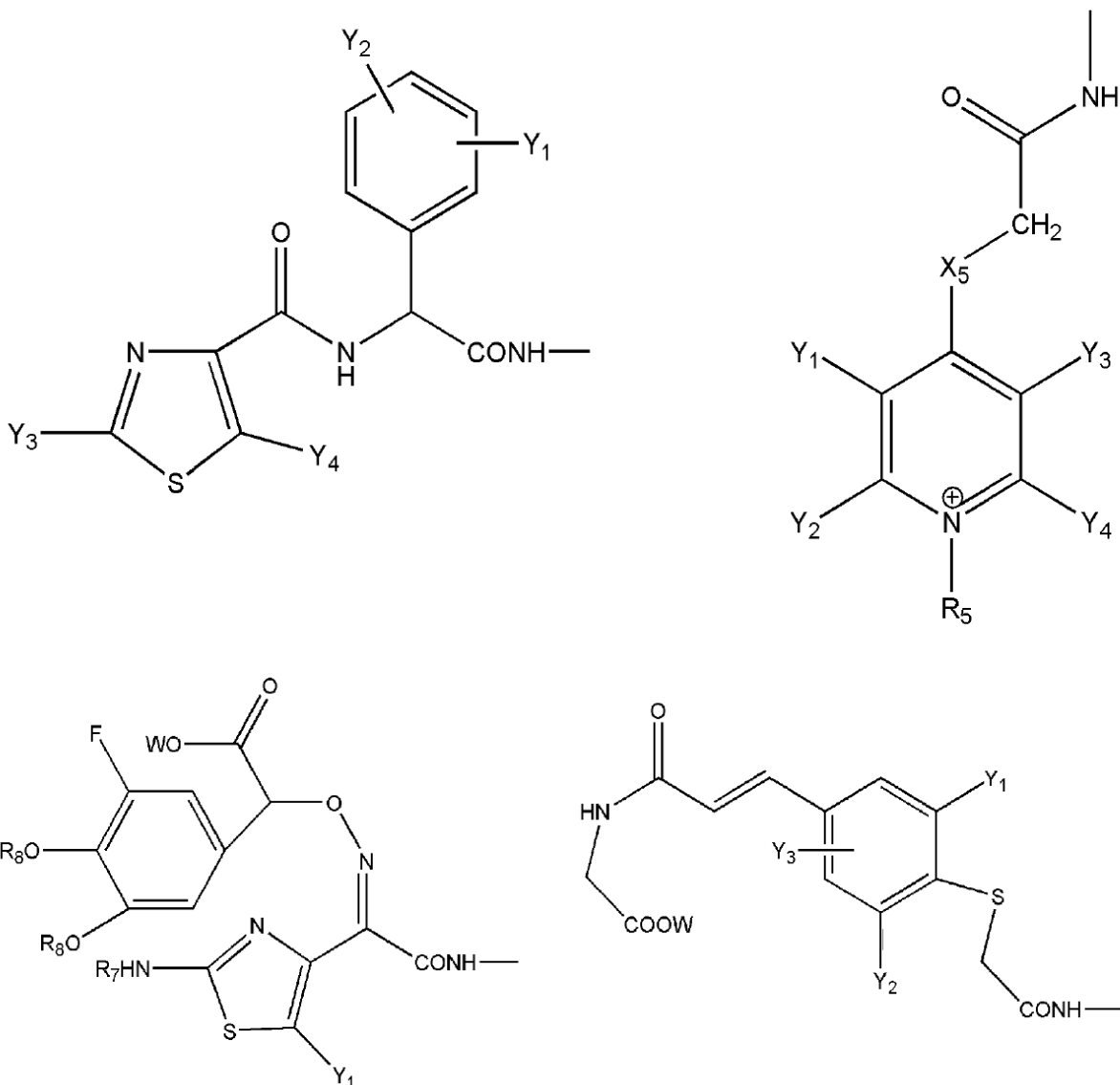






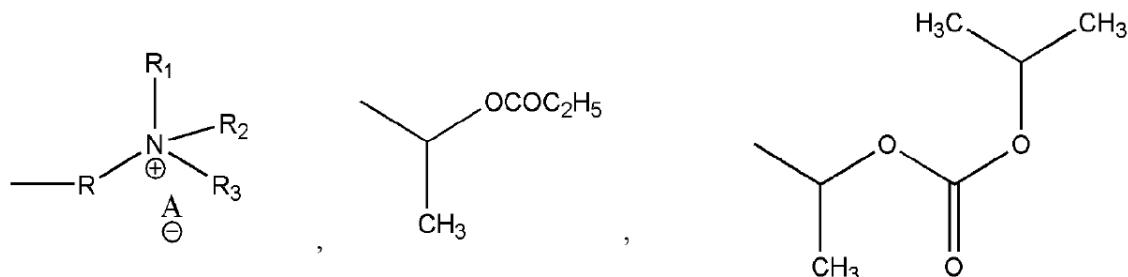






$R_6OOCCH(NHR_7)(CH_2)_nCONH-$, $R_6OOCCH(NHR_7)(CH_2)_nSCONH-$, CF_3SCH_2CONH- , CF_3CH_2CONH- ,
 CHF_2SCH_2CONH- , CH_2FSCCH_2CONH- , $NH_2COCHFSCCH_2CONH-$, $R_7NHCH(COOW)CH_2SCH_2CONH-$,
 $CNCH_2SCH_2CONH-$, $CH_3(CH_2)_nCONH-$, $R_7N=C(NHR_7)CH_2CH_2S-$, $R_7N=C(NHR_7)NHCO-$, $CH_3C(CI)=CHCHSCH$
 5 $CONH-$, $(CH_3)_2C(OR_6)-$, $CNCH_2CONH-$, $CNCH_2CH_2S-$, $R_7N=C(NHR_7)CH_2CH_2S-$, $CH_2=CHCH_2SCH_2CONH-$,
 $CH_3CH(OH)-$, $CH_3CH(OR_8)-$, $CH_3CH(Y_1)-$, $(CH_3)_2CH-$, CH_3CH_2- o $CH_3(CH_2)_nCH=CH(CH_2)_mCONH-$. En los que, n o
 m= 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, ...; X_3 representa H, N, SO_3W , F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 , OC_2H_5 , CH_3 , C_2H_5 , COOW, OW o W; X_4
 10 representa N, CH o CY_1 ; X_5 representa CH_2 , S, O o NH; R_5 representa H, -CONH₂, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $CH_2CH_2OR_6$, Cl, F, Br, I, uno de cualesquiera residuos alquilo, alquiloilo, alquenilo o alquinilo que
 tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuo arilo o heteroarilo, CO-W o W; R_6 representa H, F, Cl, Br, I, 2-oxo-1-
 15 imidazolidinilo, uno de cualesquiera residuos alquilo, alquiloilo, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de
 carbono, residuos arilo (fenilo, 5-indanilo, 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo, y otros) o heteroarilo (4-hidroxi-1,5-naftiridin-3-
 ilo, y otros); R_7 representa H, F, Cl, Br, I, $CH_3NHCOCH_2CH(NHR_8)CO$, $R_5N=C(NHR_6)NHCO-$, $COCH_3$, COR_6 ,
 $PO(OR_5)OR_6$, uno de cualesquiera residuos alquilo, alquiloilo, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de
 20 carbono, residuos arilo o heteroarilo, CO-W o W; R_8 representa H, F, Cl, Br, I, CH_3 , C_2H_5 , CF_3 , CH_2CH_2F , CH_2CH_2Cl ,
 CH_2CH_2Br , CH_2CH_2I , CH_2CHF_2 , CH_2CF_3 , CH_2F , CH_2Cl , CH_2Br , CH_2I , C_3H_7 , C_4H_9 , C_5H_{11} , COR_6 , $CONH_2$,
 CH_2OCONH_2 , $PO(OR_5)OR_6$, $C(CH_3)_2COOR_6$, $CH(CH_3)COOR_6$, CH_2COOR_6 , CO-W o W; Y_1 representa H, OH, OW,
 $OCOW$, $OCOCH_3$, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , C_4H_9 , SO_3R_6 , CH_2COOR_8 , OCH_3 , OC_2H_5 , CH_3SO_3 , NO_2 , CN, CF_3 , OCF_3 ,
 $CH=CHCONHCH_2COOW$, $CH_2(CH_2)_nNR_5R_6$, $CH_2(CH_2)_nOR_6$, $CH(CONH_2)NHR_6$, $COOR_5$, F, Br, I o Cl; Y_2 representa
 25 H, OH, OW, $OCOW$, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , C_4H_9 , CH_2COOR_8 , $OCOCH_3$, OCH_3 , OC_2H_5 , CH_3SO_3 , NO_2 , CN, CF_3 , OCF_3 ,
 $CH=CHCONHCH_2COOW$, $CH_2(CH_2)_nNR_5R_6$, $CH_2(CH_2)_nOR_6$, $CH(CONH_2)NHR_6$, SO_3R_6 , $COOR_5$, F, Br, I
 o Cl; Y_4 representa H, OH, OW, $OCOW$, $OCOCH_3$, CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , C_4H_9 , CH_2COOR_8 , OCH_3 , OC_2H_5 , CH_3SO_3 ,
 NO_2 , NR_8COR_5 , $SO_2NR_5R_8$, COR_5 , SR_5 , CN, CF_3 , OCF_3 , $CH=CHCONHCH_2COOW$, $CH_2(CH_2)_nNR_5R_6$,

$\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$, $\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{NHR}_6$, SO_3R_6 , COOR_5 , F, Br, I o Cl; -W representa -H, uno de cualesquiera residuos alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos arilo o heteroarilo, o uno de los siguientes residuos:



5 En las que, R_1 representa H, uno de cualesquiera residuos alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos arilo o heteroarilo; R_2 representa H, uno de cualesquiera residuos alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos arilo o heteroarilo; R_3 representa H, uno de cualesquiera residuos alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos arilo y heteroarilo; R representa una cadena recta o ramificada, $-(\text{CH}_2)_n-$, residuos arilo o residuos heteroarilo; $n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, \dots$; R_5 e Y juntamente son $\text{R}_6\text{OCH}_2\text{C}(\text{R}_5)=$; A^- representa Cl^- , Br^- , F^- , I^- , AcO^- , citrato, o cualesquiera iones negativos. Todos los enlaces dobles pueden ser cis o trans. Todos los grupos R, $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, -(\text{CH}_2)_n-$, o $-(\text{CH}_2)_m-$ son cadenas rectas o ramificadas y pueden incluir átomos de C, H, O, S o N y pueden incluir enlaces simples, dobles o triples. Cualesquiera grupos CH_2 pueden ser sustituidos por O, S o NH.

15 La absorción del medicamento del tubo gastrointestinal o de otros lugares requiere el paso del medicamento en forma molecular a través de la membrana barrera. El medicamento se debe disolver en primer lugar y si el medicamento posee las propiedades biofarmacéuticas deseables pasará de una región de alta concentración a una región de baja concentración a través de la membrana hacia la sangre o a la circulación en general. Todas las membranas biológicas contienen lípidos como constituyentes principales. Las moléculas que desempeñan los papeles dominantes en la formación de la membrana tienen grupos polares con alto contenido de fosfato y en la mayor parte de casos dos colas de hidrocarburo altamente hidrofóbicas. Las membranas son bicapa, con los grupos de cabeza hidrofílica dirigidos hacia fuera, en las zonas acuosas a cada lado. Los medicamentos muy hidrofílicos no pueden atravesar la capa hidrofóbica de una membrana, y los medicamentos muy hidrofóbicos permanecen en la capa hidrofóbica como parte de la membrana debido a sus similitudes y no pueden entrar de manera eficiente en el citosol del interior.

En esta descripción se relacionan antibióticos beta-lactama que se pueden administrar transdérmicamente (aplicación tópica) para incrementar su tasa de penetración a través de la barrera de la piel. Estos nuevos pro-medicamentos de antibióticos beta-lactama tienen dos características estructurales en común: tienen una parte lipofílica (que puede ser formada utilizando alcoholes lipofílicos para proteger los grupos carboxilo y ácidos lipofílicos para proteger grupos amino, hidroxilo o guanidino, u otros grupos hidrofílicos de antibióticos beta-lactama) y un grupo amina primaria, secundaria o terciaria que existe de forma protonada (parte hidrofílica) a pH fisiológico. Este equilibrio hidrofílico-lipofílico es necesario para un paso eficiente a través de la barrera de la membrana [Susan Milosovich, y otros, J. Pharm. Sci, 82, 227(1993)]. Los grupos amino cargados positivamente aumentan ampliamente la solubilidad de los medicamentos en agua y la parte lipofílica ayuda a los pro-medicamentos a entrar en la membrana lipofílica y en la barrera de la piel. Cuando estos nuevos pro-medicamentos son administrados transdérmicamente en una forma de dosificación tal como solución, pulverización, loción, ungüento, emulsión o gel, se disuelven en la humedad de la superficie de la piel inmediatamente. La carga positiva en los grupos amino de estos pro-medicamentos se une a la carga negativa en el grupo de cabeza de fosfato de membrana. De este modo, la concentración local del exterior de la membrana será muy alta y facilitará el paso de estos pro-medicamentos desde una zona de alta concentración a una zona de baja concentración. Cuando estos pro-medicamentos entran en la membrana, la parte hidrofílica empujará al pro-medicamento hacia dentro del citosol, una solución o suspensión acuosa concentrada semilíquida. Las tasas de penetración de algunos pro-medicamentos a través de la piel humana han sido medidos in vitro utilizando células Franz modificadas, que fueron aisladas de tejidos de piel humana (grosor de 360-400 μm) de las partes anterior y posterior del muslo. El fluido receptor consistía en 2 ml de 2% de albúmina de suero bovino en solución salina normal y se agitó a 600 rpm. Las cantidades acumulativas de estos medicamentos y sus medicamentos matriz se midieron en cuanto a su penetración en la piel con respecto al tiempo mediante un procedimiento específico de cromatografía líquida de alto rendimiento. Los resultados utilizando un donante consistían en una solución o suspensión al 10% de algunos de los pro-medicamentos y antibióticos beta-lactama en 0,2 mL de pH 7,4 de tampón fosfato (0,2M), mostrándose en la figura 1, figura 2, figura 3 y figura 4. Los valores aparentes de flujo de 2,52 mg, 1,75 mg, 2,12 mg, 1,27 mg, 1,35 mg, 1,43 mg, 2,22 mg, 1,02 mg, 0,82 mg, 1,24 mg, 1,32 mg, 1,15 mg, 1,07 mg, 1,45 mg, 1,52 mg, 1,65 mg, 0,93 mg, 1,02 mg, 0,53 mg, 0,81 mg, 0,85 mg, 0,001 mg, 0,001 mg, 0,001 mg, 0,001 mg, 0,001 mg, 0,001 mg, 0,001 mg, 0,015 mg, 0,001 mg, mg, 0,001 mg, 0,001 mg, 0,001 mg, 0,001 mg, 0,001 mg, 0,001 mg, 0,001 mg, 0,016 mg, 0,018 mg, 0,010 mg, 0,015 mg, 0,001 mg, 0,010 mg y 0,25 mg/cm²/h fueron calculados para clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 6-fenoxiacetacetamidopenicilánico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido allilmercaptometilpenicilánico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 6-(2,6-

dimetoxibenzamido)penicilínico 2-dietilaminoetil, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 6-(5-metil-3-fenil-2-isoxazolin-4-carboxamido)penicilínico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 6-[3-(o-clorofenil)-5-metil-4-isoxazolcarboxamido]penicilínico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 6-[3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-4-isoxazolcarboxamido]penicilínico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 6-[D(-)- α -acetamidofenilacetamidopenicilínico, clorhidrato del éster D- α -[[imidazolidin-2-on-1-il]carbonilamino]bencilpenicilina, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 6R-[2-[3-(metilsulfonil)-2-oxo-1-imidazolidincarboxamido]-2-fenilacetamido]penicilínico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 6-D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperacini]carbonilamino)- α -fenilacetamidopenicilínico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 7-(2-tienilacetamido)cefalosporánico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 7-[(hidroxifenilacetil)amino]-3-[[1-metil-1H-tetrazol-5-il]tio]metil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 3-[[aminocarbonil]oxi]metil]-7-[[2-furanil(metoxiimino)acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 3-[[aminocarbonil]oxi]metil]-7-metoxi-8-oxo-7-[(2-tienilacetil)amino]-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 7-[[[2-(acetilaminometil)fenil]acetil]amino]-3-[[1-(etoxilcarbonilmetil)-1H-tetrazol-5-il]tio]metil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico 2, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 7-[(acetilaminofenilacetil)amino]-3-cloro-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 3-[(acetiloxi)metil]-7-[[2-(acetilamino-4-tiazolil)(metoxiimino)acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 7-[[2-(acetilamino-4-tiazolil)(metoxiimino)acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 7-[[[4-etil-2,3-dioxo-1-piperacini]carbonil]amino](4-acetoxifenil)acetil]amino]-3-[[1-metil-1H-tetrazol-5-il]tio]metil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 7-[2-(2-acetilamino-4-tiazolil)-2-((Z)-metoxiimino)acetamido]-3-(metoximetil)-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 7-[2-(2-acetilamino-4-tiazolil)-2-((Z)-etoxicarbonilmetoxi)imino]acetamido]-3-(vinil)-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico, penicilina V, penicilina O, meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, ampicilina, azlocilina, mezlocilina, piperacilona, cefalotina, cefamandol, cefuroxima, cefoxitina, ceforanida, cefacloro, cefotaxima, ceftizoxima, cefoperazona, cefpodoxima proxetil o cefixima difundida a través de la piel humana. Los resultados sugieren que la mayor parte de los pro-medicamentos de antibióticos se difunden a través de la piel humana cientos de veces más rápidamente que los antibióticos matriz. Solamente el cefpodoxima proxetil tiene una tasa de penetración en la piel muy elevada. La razón es que la cefpodoxima tiene un grupo amino con carga positiva y una parte lipofílica. Watts, y otros (U.S. Pat. n° 6.191.143 y n° 5.929.086) han demostrado que la administración tópica de la cefpodoxima proxetil es efectiva para el tratamiento de una enfermedad bacteriana sistémica, pero no sabían la razón de ello en aquel momento. Los resultados sugieren que la carga positiva del grupo dialquilaminoetil tiene un papel muy importante en el paso del medicamento a través de la membrana y de la barrera de la piel. La carga positiva del grupo amino de estos pro-medicamentos se unirá a la carga negativa del grupo de cabeza de fosfato de la membrana. Esta unión altera la membrana en cierta medida y puede dejar espacio para la parte lipofílica del pro-medicamento. Cuando las moléculas de las membranas se mueven, la membrana puede "agrietarse" un poco debido a la unión del pro-medicamento. Esto permitirá que el pro-medicamento se inserte dentro de la membrana. A un pH 7,4 solamente aproximadamente el 99% de los grupos amino están protonados. Cuando el grupo amino no está protonado, la unión entre el grupo amino del pro-medicamento y el grupo de cabeza de fosfato de la membrana se disociarán y el pro-medicamento entrará en la membrana por completo. Cuando el grupo amino del pro-medicamento pasa al otro lado de la membrana, resultando por lo tanto protonado, entonces el pro-medicamento es atraído hacia dentro del citosol, una solución o suspensión acuosa concentrada semilíquida.

Las tasas de penetración in vivo a través de la piel y a través de la barrera sangre-cerebro de ratones intactos sin pelo fueron objeto de estudio. El donante consistía en una solución al 20% de clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 6-(2,6-dimetoxibenzamido)penicilínico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 6-(5-metil-3-fenil-2-isoxazolin-4-carboxamido)penicilínico y clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 6-[3-(o-clorofenil)-5-metil-4-isoxazolcarboxamido]penicilínico en 1 mL de isopropanol aplicado a 10 cm² en la espalda de los ratones sin pelo. Después de 2 horas, los ratones fueron sacrificados. Se añadió 5 ml de metanol, a 1 g de sangre homogeneizada, hígado, riñón, músculos o cerebro. Las muestras fueron centrifugadas durante 5 min y se analizaron por HPLC. La cantidad del medicamento matriz es de 50 +/-7 μ g/g en sangre, 40 +/-5 μ g/g en el hígado, 35 +/-5 μ g/g en el riñón, 40 +/-6 μ g/g en músculos, 20 +/-5 μ g/g en cerebro para meticilina, 55 +/-7 μ g/g en sangre, o 38 +/-5 μ g/g en el hígado, 36 +/-5 μ g/g en el riñón, 32 +/-4 μ g/g en músculos, 18 +/-5 μ g/g en cerebro para oxacilina y 45 +/-7 μ g/g en sangre, o 34 +/-5 μ g/g en el hígado, 32 +/-5 μ g/g en el riñón, 30 +/-4 μ g/g en músculos, 16 +/-5 μ g/g en cerebro para cloxacilina. Los resultados muestran que estos pro-medicamentos tienen una tasa de penetración muy elevada de la barrera sangre-cerebro.

En estudios de hidrólisis de vitroplasma, se disolvieron 10 mg de pro-medicamento en 0,1 ml de tampón fosfato 0.2M a pH 7,4 y se añadió a la mezcla 1 ml de plasma humano, precalentado a 37°C. La mezcla fue mantenida en baño de agua a 37°C, y a cada intervalo de 2 min se retiraron muestras de 0,2 ml y se añadieron a 0,4 ml de metanol para precipitar la proteína del plasma. Las muestras fueron centrifugadas durante 5 min y analizadas por HPLC. La vida media de los pro-medicamentos son de 8+/- 1 min., 8+/- 1 min., 10+/- 1 min., 12+/- 1 min., 8+/- 1 min., 12+/- 1 min., 10+/- 1 min., 9+/- 1 min., 13+/- 1 min., 15+/- 1 min., 9+/- 1 min., 10+/- 1 min., 8+/- 1 min., 7+/- 1 min., 9+/- 1 min., 8+/- 1 min., 10+/- 1 min., 11+/- 1 min., 12+/- 1 min., 8+/- 1 min. y 9+/- 1 min. para clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 6-fenoxiacetacetamidopenicilínico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido

allilmercaptometilpenicilínico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 6-(2,6-dimetoxibenzamido)penicilínico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 6-(5-metil-3-fenil-2-isoxazolin-4-carboxamido)penicilínico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 6-[3-(o-clorofenil)-5-metil-4-isoxazolcarboxamido]penicilínico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 6-[3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-4-isoxazolcarboxamido]penicilínico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 6-[D(-)- α -acetamidofenilacetamidopenicilínico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido D- α -[(imidazolidin-2-on-1-il)carbonilamino]bencilpenicilina, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 6R-[2-[3-(metilsulfonil)-2-oxo-1-imidazolidincarbonilamino]-2-fenilacetamido]penicilínico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 6-D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperacilinilcarbonilamino)- α -fenilacetamidopenicilínico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 7-(2-tienilacetamido)cefalosporánico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 7-[[[1-(hidroxifenilacetil)amino]-3-[[[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio]metil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 3-[[[aminocarbonil]oxi]metil]-7-[[2-furanil(metoxiimino)acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 3-[[[aminocarbonil]oxi]metil]-7-metoxi-8-oxo-7-[[2-tienilacetil]amino]-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 7-[[[2-(acetilaminometil)fenil]acetil]amino]-3-[[[1-(etoxilcarbonilmetil)-1H-tetrazol-5-il]tio]metil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 7-[[acetilaminofenilacetil]amino]-3-cloro-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 3-[[acetiloxi]metil]-7-[[2-(acetilamino-4-tiazolil)(metoxiimino)acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 7-[[2-(acetilamino-4-tiazolil)(metoxiimino)acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 7-[[[4-etil-2,3-dioxo-1-piperacilinil]carbonil]amino]-4-acetoxifenil]acetil]amino]-3-[[[1-(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio]metil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 7-[2-(2-acetilamino-4-tiazolil)-(Z)-metoxiimino]acetamido]-3-(metoximetil)-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 7-[2-(2-acetilamino-4-tiazolil)-2-(Z)-etoxicarbonilmetoxi]imino]acetamido]-3-(vinil)-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico.

Para estudiar la eficacia del tratamiento tópico de antibiótico en vacas lactantes con mastitis clínica, se reclutaron 90 vacas lecheras lactantes. Se consideró que se había conseguido cuidado bacteriológico si las muestras tomadas de la cuarta parte afectada en el día 17 y el día 22 se encontraban libres de especies bacterianas aisladas en la muestra de pre-tratamiento. Se definió la curación clínica como desaparición de signos clínicos de enfermedad observados en el día 1 antes del tratamiento, en otras palabras, para el retorno a la ingesta alimenticia normal, temperatura rectal <39,0°C, buen estado general, ausencia de edema de la ubre, aspecto normal de la leche y rendimiento normal de leche. Se pulverizó sobre la piel dos veces al día 500 mg de clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 6-fenoxiacetacetamidopenicilínico (penicilina V-DAEE), clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 6-(2,6-dimetoxibenzamido)penicilínico (metecilina-DAEE) o clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 7-[[2-(acetilamino-4-tiazolil)(metoxiimino)acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico (ceftizoxima-DAEE) en 10 ml de tampón fosfato a pH 7,4 (0,2 M). Los resultados se muestran en las tablas 1 y 2.

Tabla 1. Tasas de curación clínica de la mastitis de vaca por tratamiento tópico con los nuevos pro-medicamentos de antibióticos.

Pro-medicamentos	Número de vacas	Tasa de curación (%)			
		Día 3	Día 8	Día 17	Día 22
Penicilina V-DAEE	30	50	90	93	97
Metecilina-DA EE	30	43	90	97	100
Ceftizoxima-DA EE	30	53	93	99	100

Tabla 2. Tasas de curación bacteriológica (día 22) del tratamiento tópico de mastitis de vaca con los nuevos pro-medicamentos de antibióticos.

Patógenos		Pro-medicamentos		
		Penicilina V-DAEE	Metecilina-Da EE	Ceftizoxime-D AEE
Staphylococcus aureus	Nº de vacas	6	5	6
	Nº de curaciones (%)	4 (67%)	4 (80%)	5 (83%)
Streptococcus uris	Nº de vacas	10	10	11
	Nº de curaciones (%)	8 (80%)	7 (70%)	9 (82%)
E. coli	Nº de vacas	8	10	8
	Nº de curaciones (%)	7 (87,5%)	8 (80%)	7 (87,5%)
Coagulase-negative staphylococci	Nº de vacas	9	7	8
	Nº de curaciones (%)	7 (78%)	6 (85,7%)	7 (87,5%)
Enterobacteriaceae	Nº de vacas	7	8	6
	Nº de curaciones (%)	6 (85,7%)	6 (75%)	5 (83,3%)

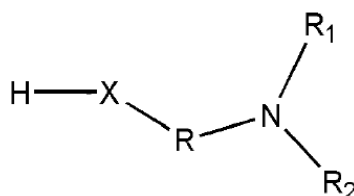
Los pro-medicamentos han demostrado tasas de curación bacteriológica y clínica muy elevadas.

Después de 1 hora de aplicación tópica, se tomaron y analizaron las muestras de leche. La cantidad de los medicamentos matriz era de 80 +/-7 µg/g en leche para la penicilina V, 75 +/-6 µg/g para la metecilina y 70 +/-7 µg/g para la ceftizoxima. Los resultados han demostrado que estos pro-medicamentos tienen una tasa de penetración

muy elevada de la barrera sangre-leche. Sus tasas de penetración muy elevadas de la barrera sangre-leche o sangre-cerebro las hacen muy valiosas para el tratamiento de infecciones en el cerebro, senos, glándula de próstata y otras.

5 La pared de la célula de bacterias gram-negativas contiene una membrana externa (lipofílica) y periplasma (hidrofílico) que impiden el paso de muchos antibióticos. Estos nuevos pro-medicamentos de antibióticos beta-lactama tienen una parte lipofílica y una parte hidrofílica que permiten su paso en elevada proporción tanto de la membrana externa como del periplasma, de manera que pueden alcanzar fácilmente las proteínas de unión a penicilina. En la parte externa de la pared celular de bacterias gram-positivas se encuentra un conjunto de
10 carbohidratos y proteínas característicos que son hidrofílicos. La parte hidrofílica de los pro-medicamentos que facilita el paso de estos pro-medicamentos a través de la barrera de los carbohidratos y proteínas para que alcancen las proteínas de unión a la penicilina. Estos pro-medicamentos deben tener un espectro antibiótico muy amplio, tanto para bacterias gram-negativas como bacterias gram-positivas, y tienen muchos menos problemas de resistencia a los antibióticos.

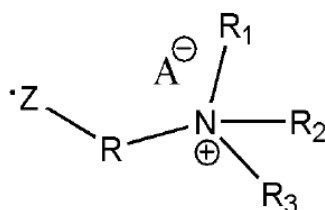
15 Los compuestos con la fórmula general (1) "Estructura 1" que se han indicado anteriormente pueden ser preparados a partir de antibióticos beta-lactama (ácidos libres), por reacción con compuestos de fórmula general (2) "Estructura 2" utilizando reactivos de acoplamiento, tales como N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-
20 N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio y otros.



Estructura 2

25 en la que, R₁ representa H, uno de cualesquiera residuos de alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos arilo; R₂ representa H, uno de cualesquiera residuos alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos arilo, R representa una cadena recta o ramificada, -(CH₂)_n; residuos arilo o heteroarilo, n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,; X representa O, S o NH.

30 Cuando X representa O, los compuestos de fórmula general (1) "Estructura 1" antes indicados pueden ser preparados a partir de sales metálicas, sales base orgánicas o sales base inmovilizadas de antibióticos beta-lactama, por reacción con compuestos de fórmula general (3) "Estructura 3".



Estructura 3

35 en la que, R₁ representa H, uno de cualesquiera residuos de alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos arilo; R₂ representa H, uno de cualesquiera residuos alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos arilo; R₃ representa H, uno de cualesquiera residuos alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, o residuos arilo; Z representa F, Cl, Br, I o p-toluensulfonilo; A⁻ representa Cl⁻, Br⁻, F⁻, I⁻, AcO⁻, citrato, o cualesquiera iones negativos; y n=0,1,2,3,4,5...; R
40 representa una cadena ramificada o recta, -(CH₂)_n, residuos arilo o residuos heteroarilo; n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8,; X representa O, S o NH.

45 Efectos ventajosos

Estos pro-medicamentos de antibióticos beta-lactama tienen una parte lipofílica y una parte hidrofílica (los grupos amina que existen en forma protonada a pH fisiológico). Los grupos amino cargados positivamente de estos pro-medicamentos tienen dos ventajas principales. En primer lugar, hacen solubles los pro-medicamentos en agua;
50 cuando estos nuevos pro-medicamentos son administrados transdérmicamente en una forma de dosis tal como una solución, pulverización, loción, ungüento, emulsión o gel, se mezcla con la humedad de la piel, ojos, área genital,

boca, nariz u otra parte del cuerpo de manera inmediata. En segundo lugar, la carga positiva del grupo amino de estos pro-medicamentos se une en la carga negativa del grupo de cabeza de fosfato de la membrana. De este modo, la concentración local por fuera de la membrana será muy elevada, y facilitará el paso de estos pro-medicamentos desde una región de alta concentración a una región de baja concentración. Esta unión alterará también la membrana en cierta medida, y puede dejar sitio para la parte lipofílica (por modificación de los grupos polares con grupos alquilo lipofílicos) del pro-medicamento. Cuando las moléculas de la membrana se desplazan, la membrana puede "agrietarse" en cierta medida, debido a la unión del pro-medicamento. Esto permitirá la inserción del pro-medicamento en la membrana. A un pH 7,4 solamente el 99% aproximadamente de grupo amino está protonado. Cuando el grupo amino no está protonado, la unión entre el grupo amino del pro-medicamento y el grupo fosfato de la membrana se disocian, y el pro-medicamento entra en la membrana por completo. Cuando el grupo amino del pro-medicamento pasa al otro lado de la membrana y resulta por lo tanto protonado, entonces el pro-medicamento es atraído hacia dentro del citosol, solución o suspensión acuosa semilíquida concentrada. Las elevadas tasas de penetración de la piel, membrana, barreras sangre-cerebro y leche-sangre las pueden hacer muy valiosas para el tratamiento de infecciones del cerebro, seno, glándula prostática y otras. Estos antibióticos tienen un aspecto muy amplio de antibiótico, tanto para bacterias gram-negativas como bacterias gram-positivas, y tienen muchos menos problemas de resistencia a los antibióticos.

Descripción de los dibujos

Figura 1: cantidades acumulativas de clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 6-fenoxiacetacetamidopenicilánico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido allilmercaptometilpenicilínico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 6-(2,6-dimetoxibenzamido)penicilínico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 6-(5-metil-3-fenil-2-isoxazolin-4-carboxamido)penicilínico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 6-[3-(o-clorofenil)-5-metil-4-isoxazolcarboxamido]penicilínico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 6-[3-(2,6-diclorofenil)-5-metil-4-isoxazolcarboxamido]penicilínico, penicilina V, penicilina O, meticilina, oxacilina, cloxacilina, dicloxacilina, cruzan tejidos de la piel humana aislados en células Franz (n=5). En cada caso, el vehículo era tampón fosfato a pH 7,4 (0,2 M).

Figura 2: cantidades acumulativas de clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 6-[D(-)- α -acetamidofenilacetamidopenicilínico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido D- α -[(imidazolidin-2-on-1-il)carbonilamino]bencilpenicilina, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 6R-[2-[3-(metilsulfonyl)-2-oxo-1-imidazolidincarboxamido]-2-fenilacetamido]penicilínico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 6-D(-)- α -(4-etil-2,3-dioxo-1-piperacilincarboxilamino)- α -fenilacetamidopenicilínico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 7-(2-tienilacetamido)cefalosporánico, ampicilina, azlocilina, mezlocilina, piperacilona, cefalotina, cruzan los tejidos de la piel humana aislados en células Franz (n=5). En cada caso, el vehículo era tampón fosfato a pH 7,4 (0,2 M).

Figura 3: cantidades acumulativas de clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 7-[(hidroxifenilacetil)amino]-3-[[[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio]metil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 3-[[[(aminocarbonil)oxi]metil]-7-[[2-furanil(metoxiimino)acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 3-[[[(aminocarbonil)oxi]metil]-7-metoxi-8-oxo-7-[[2-tienilacetil]amino]-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 7-[[[2-(acetilaminometil)fenil]acetil]amino]-3-[[[1-(etoxilcarbonilmetil)-1H-tetrazol-5-il]tio]metil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 7-[(acetilaminofenilacetil)amino]-3-cloro-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico, cefamandol, cefuroxima, cefoxitina, ceforanida, cefacloro, cruzan los tejidos de la piel humana aislados en células Franz (n=5). En cada caso, el vehículo era tampón fosfato a pH 7,4 (0,2 M).

Figura 4: cantidades acumulativas de clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 3-[(acetiloxi)metil]-7-[[2-(acetilamino-4-tiazolil)(metoxiimino)acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 7-[[2-(acetilamino-4-tiazolil)(metoxiimino)acetil]amino]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 7-[[[(4-etil-2,3-dioxo-1-piperacilincarboxil)amino] (4-acetoxifenil)acetil]amino]-3-[[[(1-metil-1H-tetrazol-5-il)tio]metil]-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 7-[2-(2-acetilamino-4-tiazolil)-2-(Z)-metoxiimino]acetamido]-3-(metoximetil)-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico, clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 7-[2-(2-acetilamino-4-tiazolil)-2-(Z)-etoxicarbonilmetoxi]imino]acetamido]-3-(vinil)-8-oxo-5-tia-1-azabicyclo[4.2.0]oct-2-ene-2-carboxílico, cefotaxima, ceftizoxima, cefoperazona, cefpodoxima proxetilo o cefixima, cruzan los tejidos de la piel humana aislados en células Franz (n=5). En cada caso, el vehículo era tampón fosfato a pH 7,4 (0,2 M).

Figura 5. En la que, X representa O, S o NH; Y representa H, OH, NHCHO, CH₂, CH₂NHC(=NR₇)/NHR₇, OCOCH₃, OCH₃, OC₂H₅, CH₃SO₃, NO₂, CN, CF₃, OCF₃, F, Br, I o Cl; R₁ representa H, uno de cualesquiera residuos de alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos arilo o residuos de heteroarilo; R₂ representa H, uno de cualesquiera residuos de alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos arilo o residuos de heteroarilo; R₃ representa H, uno de cualesquiera residuos de alquilo, alquiloxi, alquenilo o alquinilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos arilo o residuos de heteroarilo; R representa una cadena ramificada o recta, -(CH₂)_n-, residuos de arilo o residuos de heteroarilo; n = 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, ...; R_s

representa las cadenas secundarias de antibióticos beta-lactama; A⁻ representa Cl⁻, Br⁻, F⁻, I⁻, AcO⁻, citrato o cualesquiera iones negativos. Todos los grupos R, -(CH₂)_n- o -(CH₂)_n- son de cadena recta o ramificada, y pueden incluir átomos de C, H, O, S o N, y pueden tener enlaces simples, dobles y triples. Cualesquiera grupos CH₂ pueden estar sustituidos por O, S o NH.

5

Preparación de clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 6-fenoxiacetamidopenicilánico

39 g (0,1 mol) de Penicilina V potásica fue disuelta en 100 ml de acetonitrilo. Se añadió 39 g (0,15 mol) de 2-bromo-N,N-dietiletilamina.HBr en acetato de etilo a la mezcla de reacción. La mezcla fue agitada durante 3 h a temperatura ambiente. A continuación, se añadieron 8 g de bicarbonato sódico a la mezcla de reacción. La mezcla es agitada durante otras 2 h a temperatura ambiente. Los disolventes son evaporados. Se añaden 250 ml de acetato de etilo a la mezcla de reacción, y la mezcla es lavada con agua (3 x 100 ml). La mezcla orgánica es secada sobre sulfato sódico anhidro. Se eliminó el sulfato sódico por filtrado. Se añadieron 3,5 g de HCl en 50 ml de éter en la mezcla de reacción con agitación. El producto sólido fue recogido por filtrado. Después de secado, proporcionó 38 g del producto higroscópico deseado (78,2%). Solubilidad en agua: 50 mg/ml; Análisis elemental: C₂₂H₃₂ClN₃O₅S; Peso molecular: 486,0. Calculado % C: 54,37; H: 6,64; N: 8,65; Cl: 7,29; O: 16,46; S: 6,60; Hallado % C: 54,32; H: 6,68; N: 8,61; Cl: 7,32; O: 16,51; S: 6,56. ¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ: 1,28 (s, 6H), 1,35 (t, 6H), 3,21 (m, 4H), 3,43 (m, 2H), 4,51 (m, 2H), 4,68 (s, 1 H), 4,79 (s, 2 H), 4,86 (m, 1 H), 5,19 (m, 1H), 6,68 (m, 2H), 6,80 (m, 1H), 7,11 (m, 2H), 7,21 (b, 1H).

20

Los otros compuestos de la fórmula general (1) "Estructura 1" se pueden sintetizar por el mismo procedimiento.

Preparación de clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 6-(2,6-dimetoxibenzamido)penicilínico

38 g (0,1 mol) de clorhidrato de 2-dietilaminoetil éster del ácido 6-(2,6-dimetoxibenzamido)penicilínico fueron disueltos en 300 ml de cloroformo. 20,6 g de N, N'-Diciclohexilcarbodiimida fueron añadidos a la mezcla de reacción. Se añadieron a la mezcla de reacción 11,7 g de N,N-dimetilaminoetanol y 2 g de 4-dimetilaminopiridina. La mezcla fue agitada durante 10 h a temperatura ambiente. El sólido fue eliminado por filtrado. La solución de cloroformo fue lavada con 5% de NaHCO₃ (2 x 100 ml) y agua (3 x 100 ml). La solución orgánica fue secada sobre sulfato sódico anhidro. El sulfato sódico fue eliminado por filtrado. Se añadieron al sulfato sódico anhidro 3,5 g de HCl en 50 ml de éter, con agitación. El producto sólido fue recogido por filtrado. Después de secado, facilitó 40 g del producto higroscópico deseado (77,5%). Solubilidad en agua: 50 mg/ml; Análisis elemental: C₂₃H₃₄ClN₃O₆S; Peso molecular: 516,05. Calculado % C: 53,53; H: 6,64; N: 8,14; Cl: 6,87; O: 18,60; S: 6,21; Hallado % C: 53,49; H: 6,68; N: 8,11; Cl: 6,90; O: 18,64; S: 6,18. ¹H-NMR (400 MHz, D₂O): δ: 1,28 (s, 6H), 1,35 (t, 6H), 3,21 (m, 4H), 3,75 (s, 6H), 3,43 (m, 2H), 4,51 (m, 2H), 4,68 (s, 1 H), 4,84 (m, 1 H), 5,17 (m, 1H), 6,50 (m, 2H), 7,21 (m, 1H), 7,28 (b, 1H).

35

Los otros compuestos de la fórmula general (1) "Estructura 1" se pueden sintetizar por el mismo procedimiento.

Aplicabilidad Industrial

40

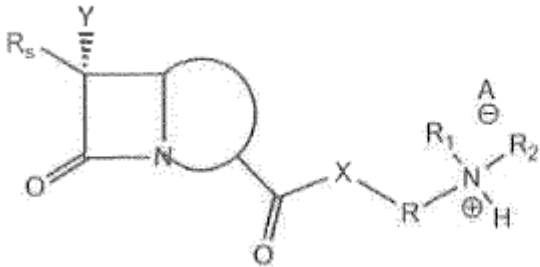
Los compuestos de la fórmula general (1) "Estructura 1" pueden penetrar en la piel, barrera sangre-cerebro y barrera sangre-leche fácilmente. Son muy valiosos para el tratamiento de infecciones de la piel, cerebro, senos, glándula prostática y otros, debido a sus elevadas tasas de penetración de la piel, barreras sangre-cerebro y sangre-leche. Estos pro-medicamentos tienen espectros antibióticos muy amplios, tanto a bacterias gram-negativas como a bacterias gram-positivas, y tienen problemas de resistencia a los antibióticos mucho menores.

45

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene una fórmula general de Estructura 5

5



Estructura 5,

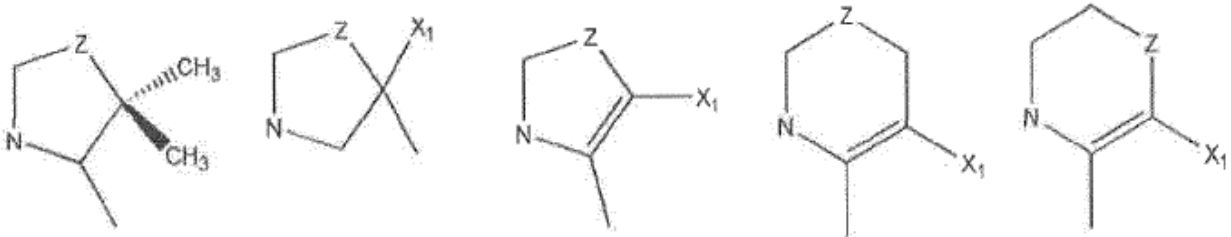
en la que X es seleccionado del grupo que consiste en O, CH₂, S y NH; Y es seleccionado del grupo que consiste en H, OH, OR₅, NHCHO, CH₂CH₂ NHC(=NR₇)NHR₇, OCOCH₃, OCH₃, OC₂H₅, CH₃SO₃, NO₂, CN, CF₃, OCF₃, F, Br, I, y Cl;

10



es seleccionado del grupo que consiste en

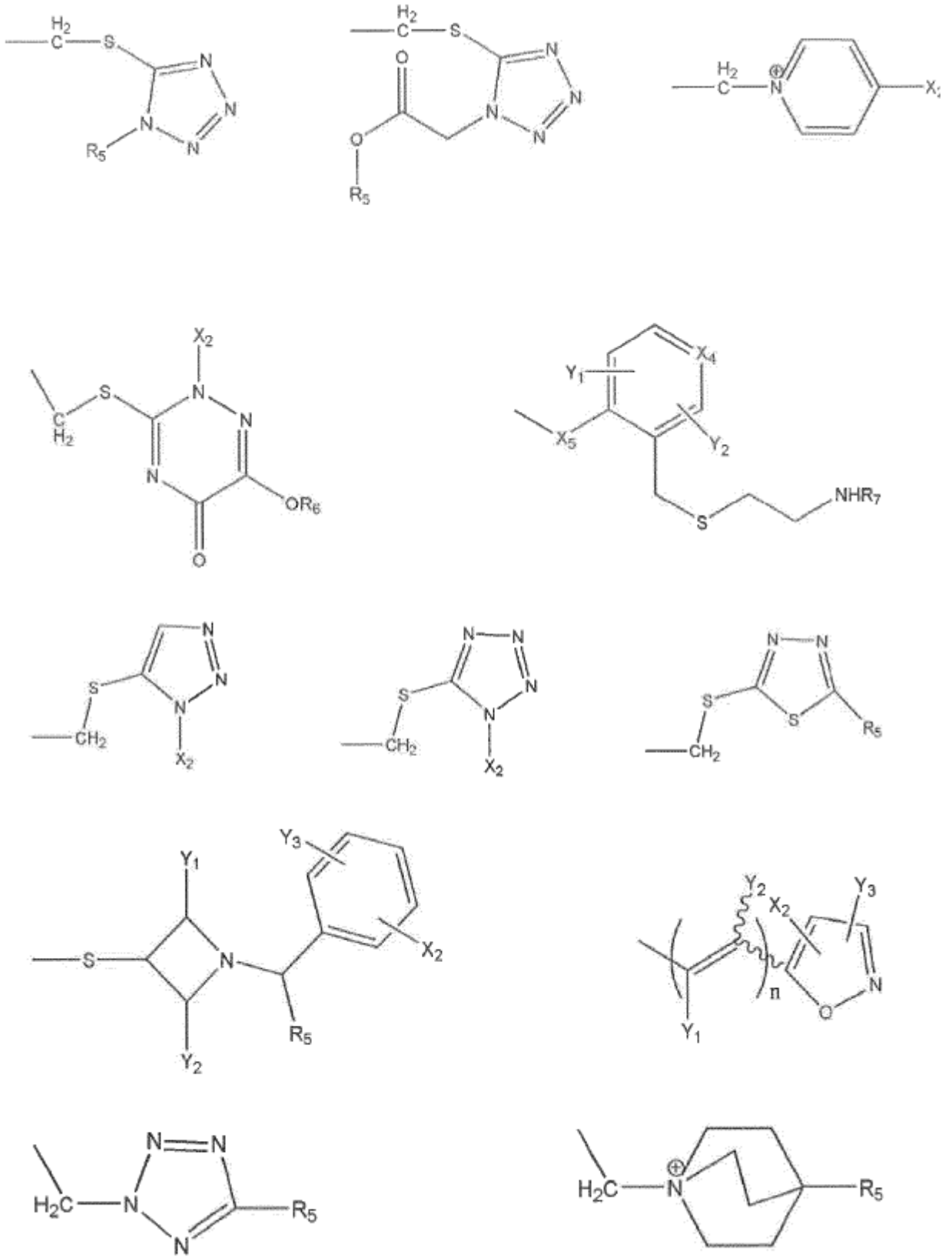
15

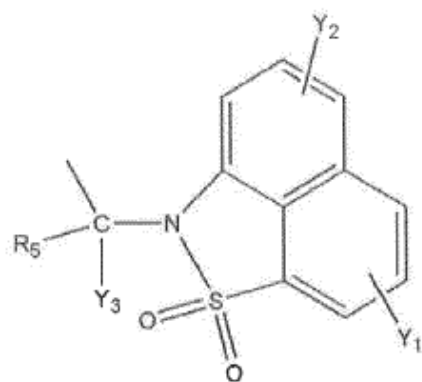
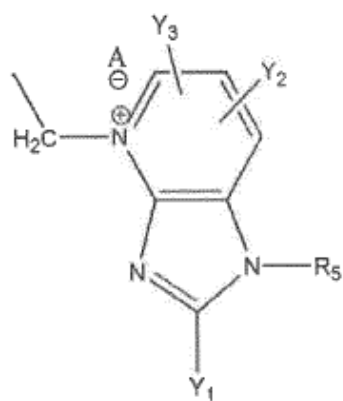
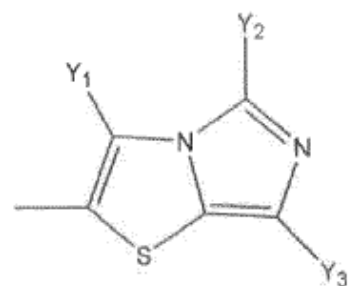
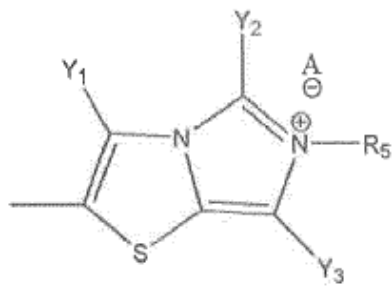
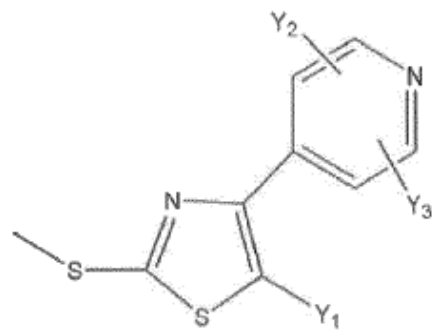
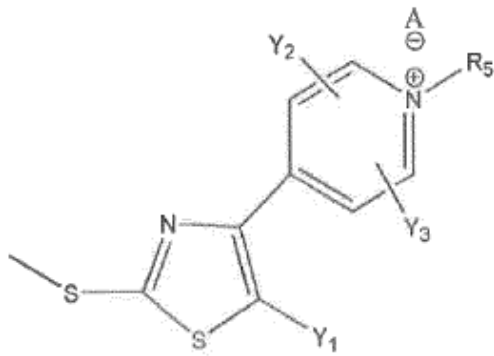
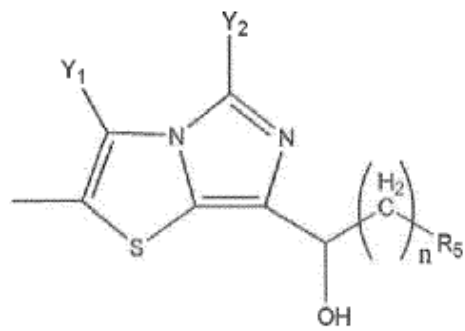
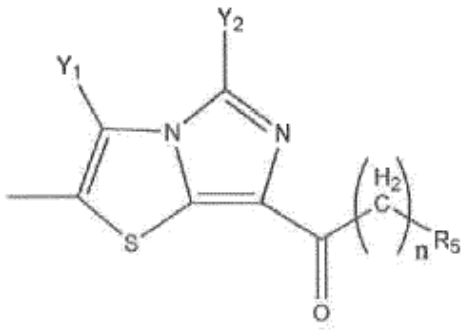


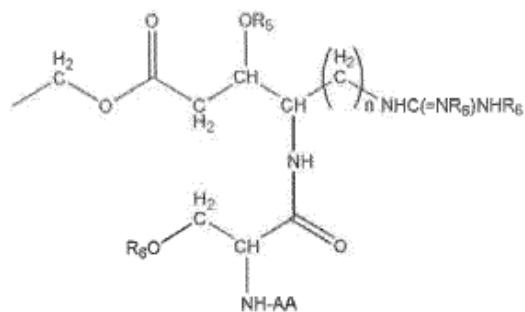
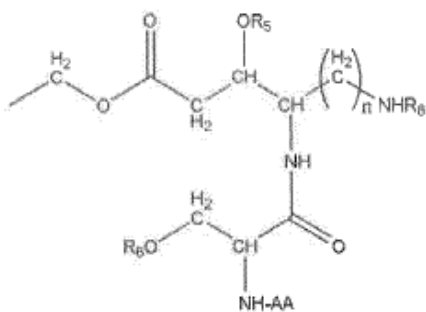
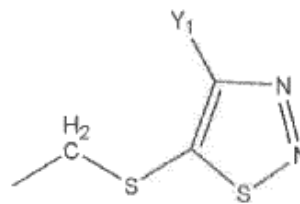
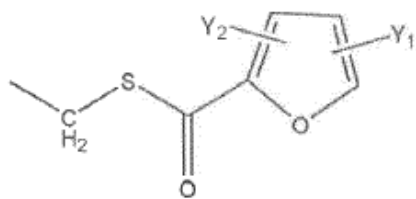
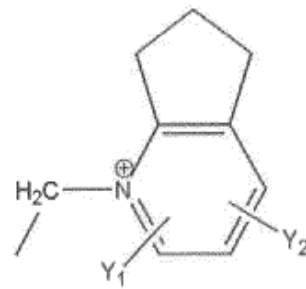
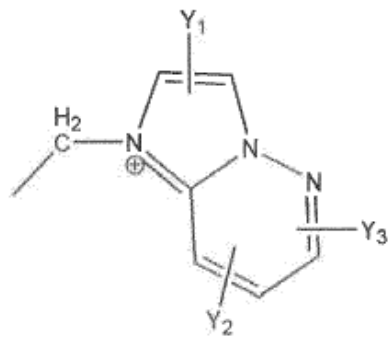
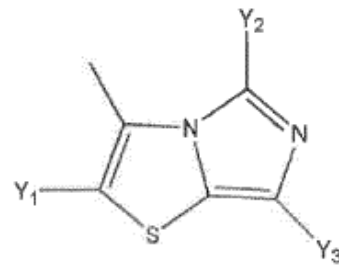
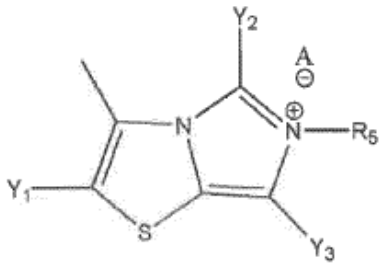
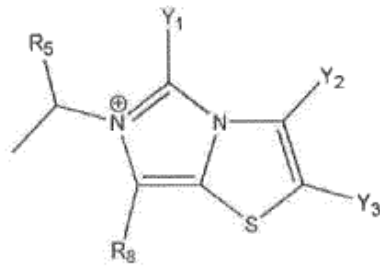
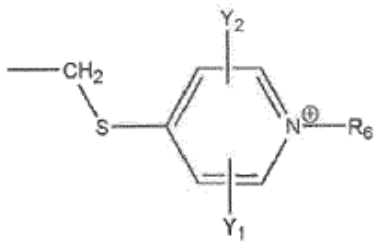
en la que, Z es seleccionado del grupo que consiste en S, O, SO, SO₂, NH, CHCH₃, CHCH₂CH₃, y CH₂;

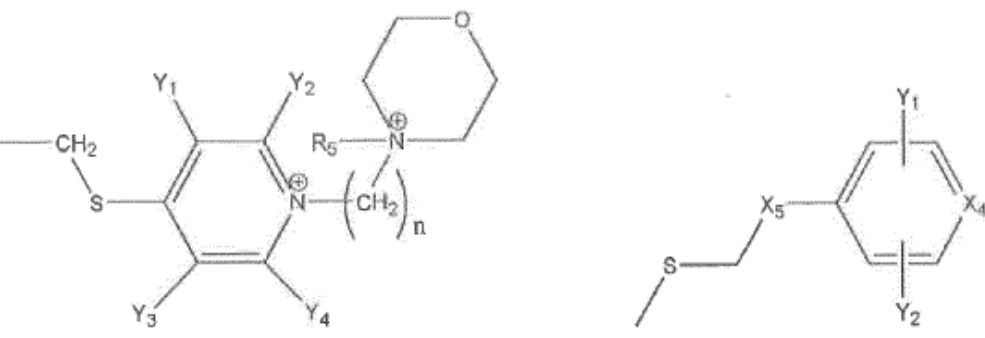
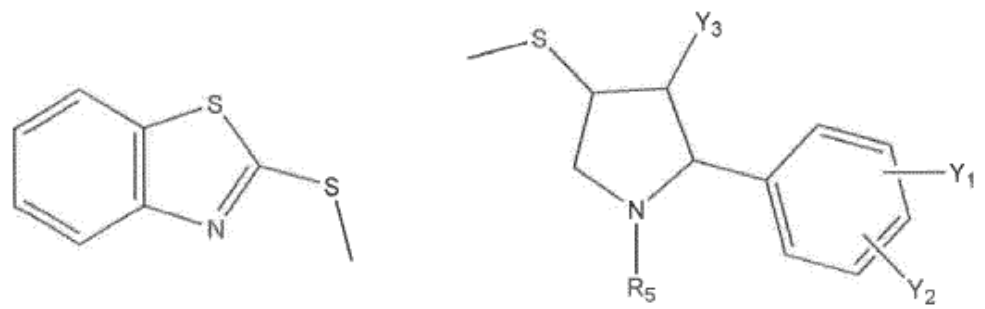
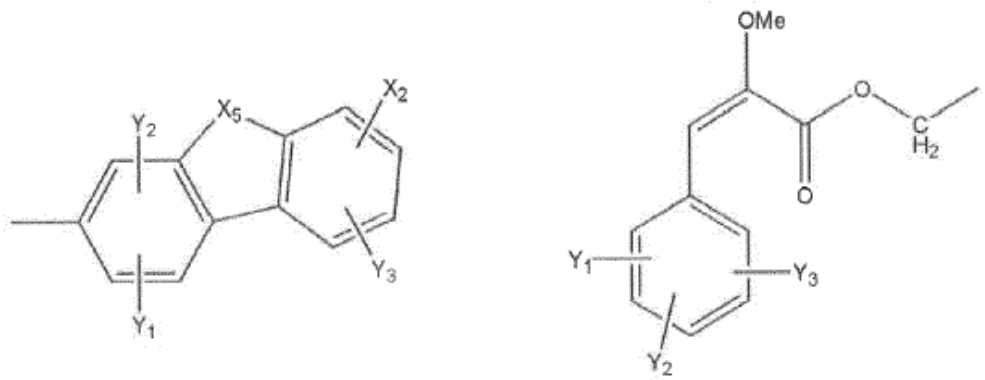
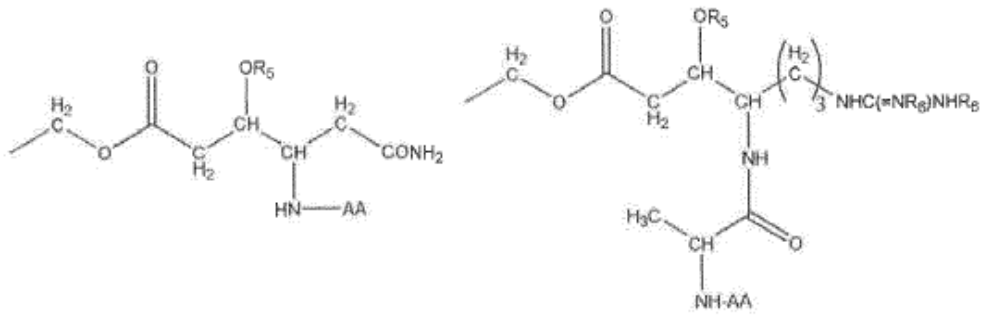
-X₁ es seleccionado del grupo que consiste en: -H, -OH, -OCH₃, -OC₂H₅, OC₃H₇, -CONH₂, -CH₂OCONH₂, -OCOCH₃, -CH₂ OCOCH₃, -CH₂OCH₃, -CH₃, -C₂H₅, -C₃H₇, -C₄H₉, -C₅H₁₁, -C₆H₁₃, -Cl, -F, -Br, -I, -HC=CHCH₃, -HC=CH₂, -CH₂OCH₃, -S(CH₂)_n-NHR₇,

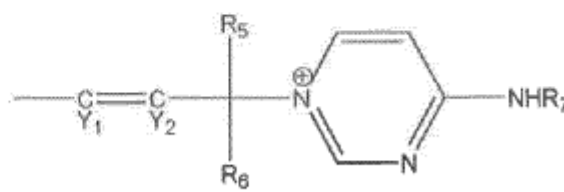
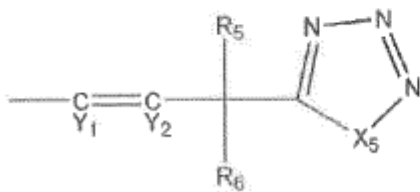
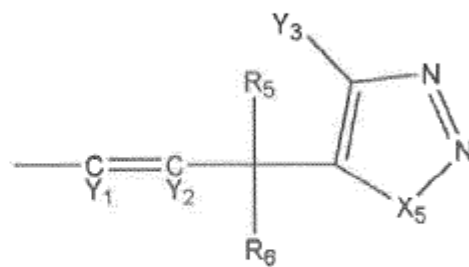
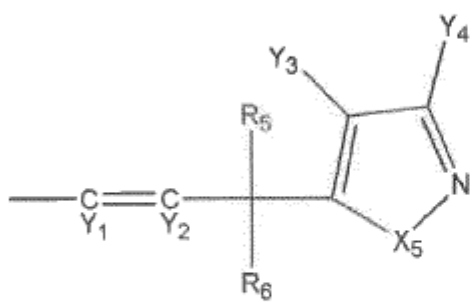
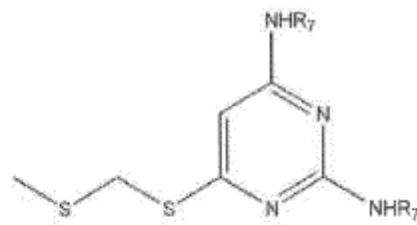
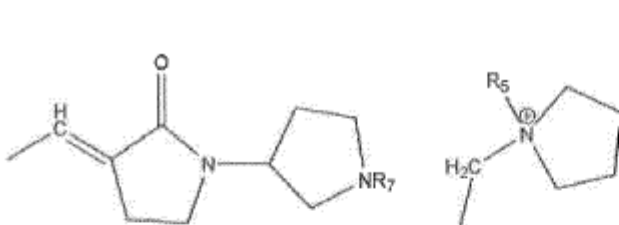
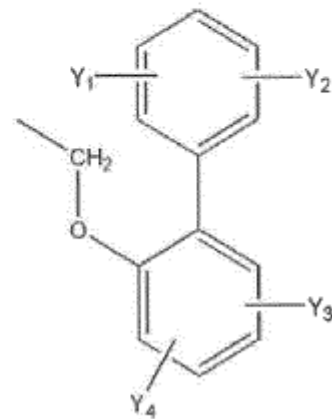
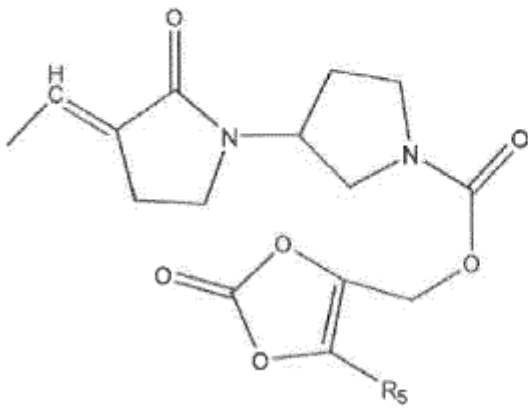
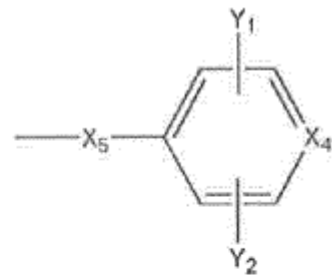
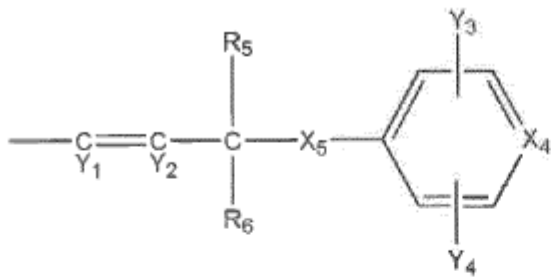
20

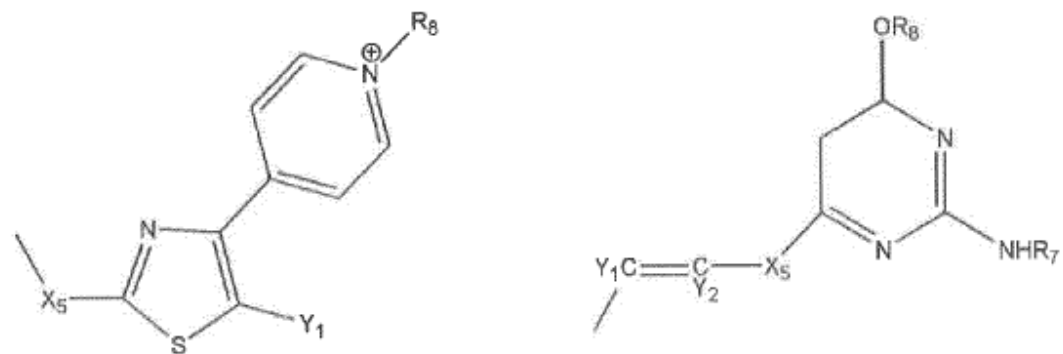
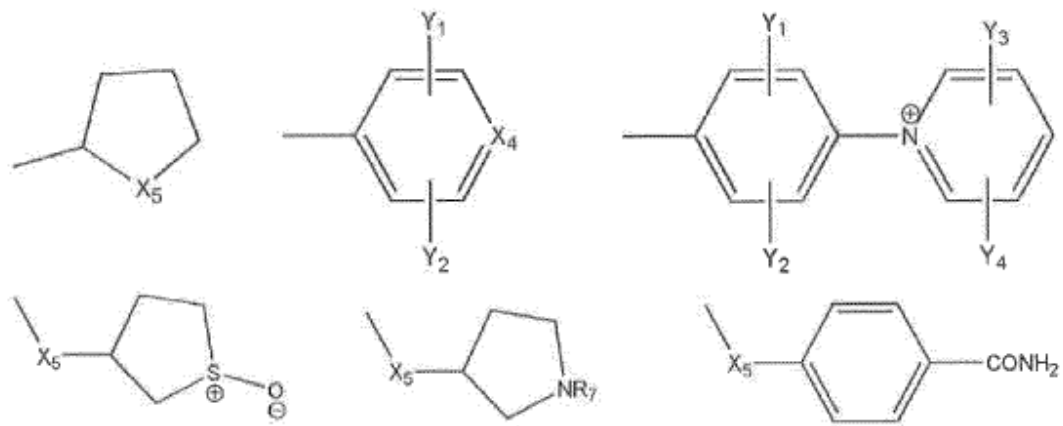
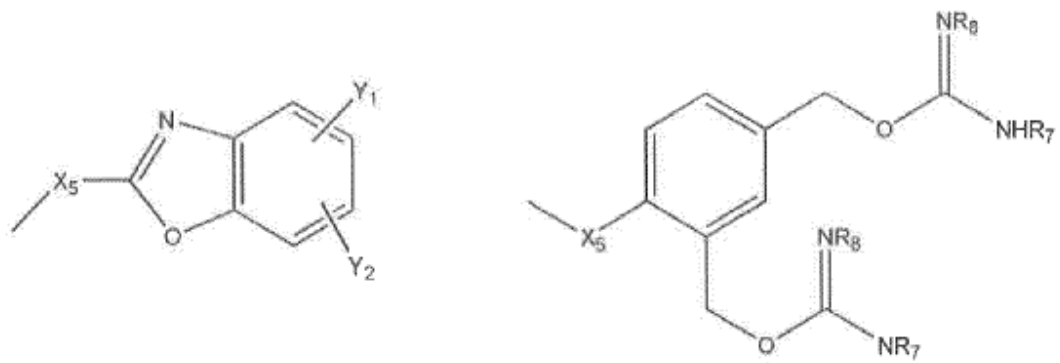
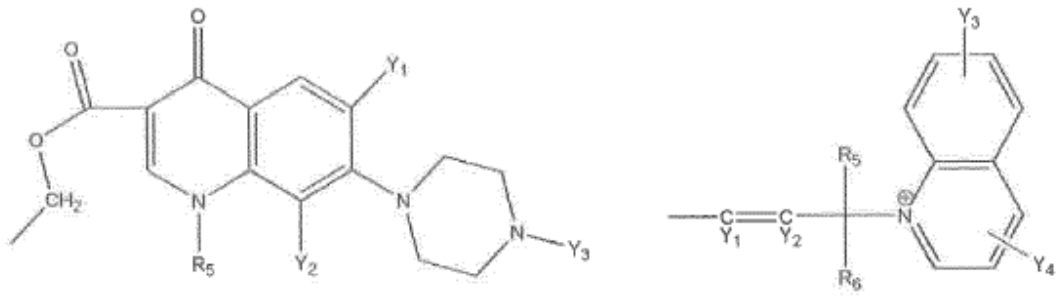


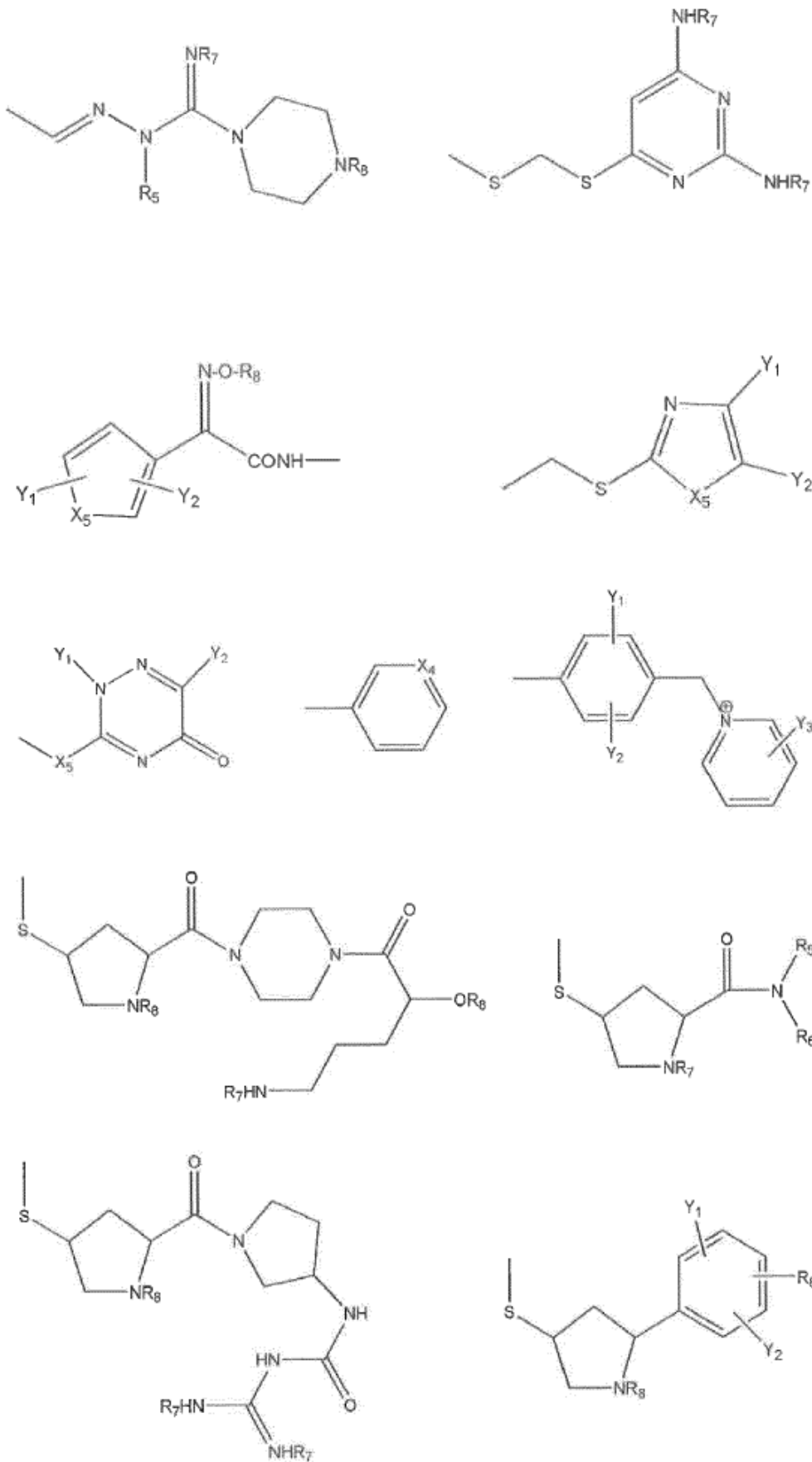


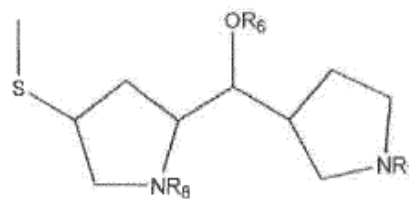
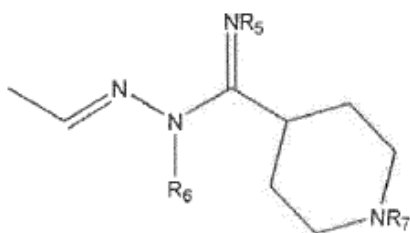
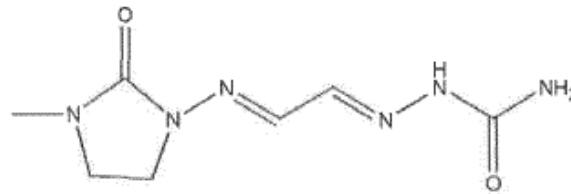
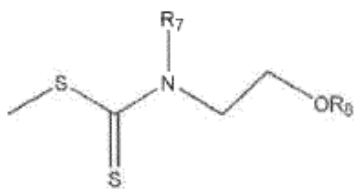
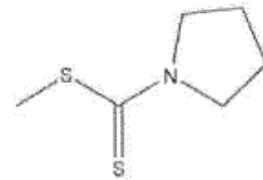
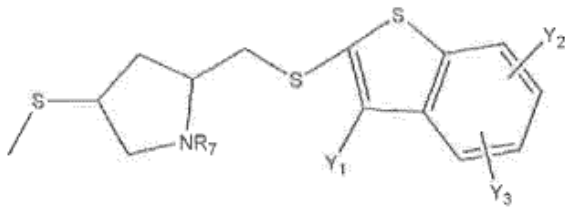
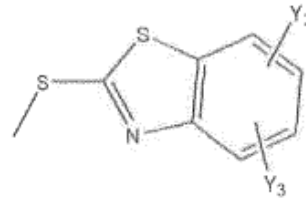
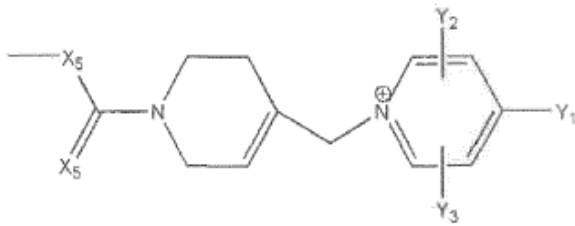
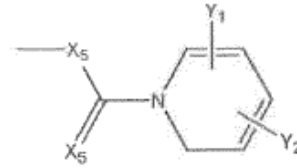
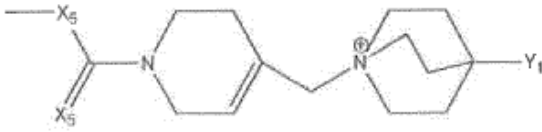
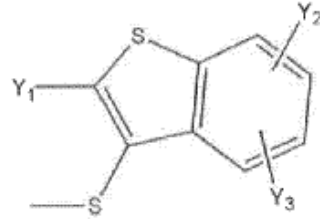
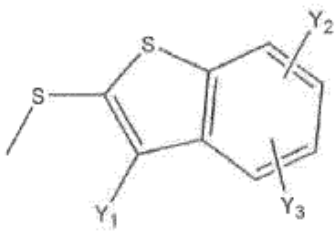


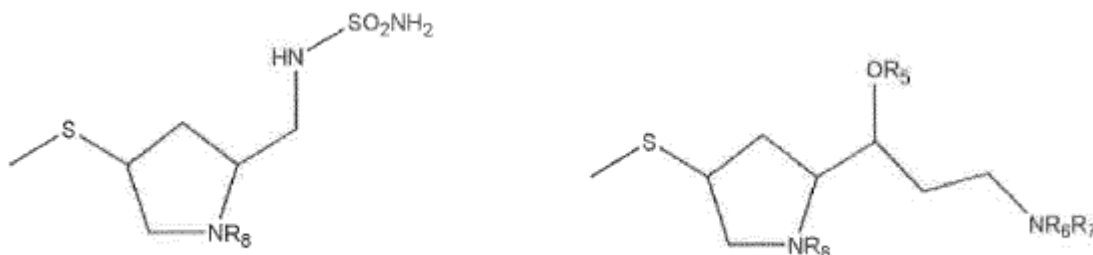






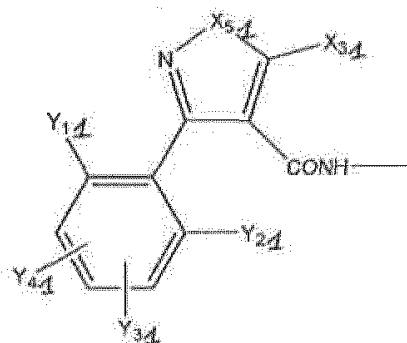
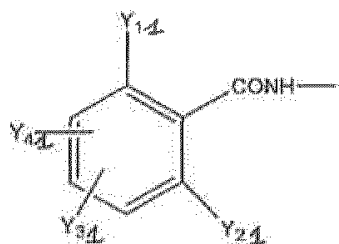
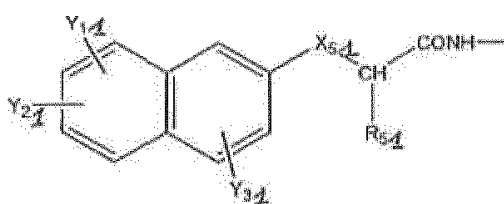


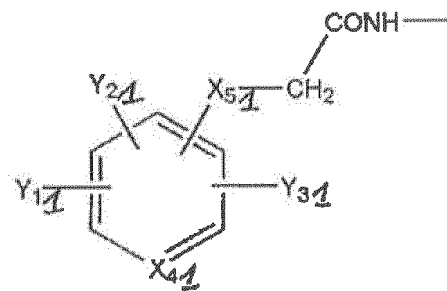
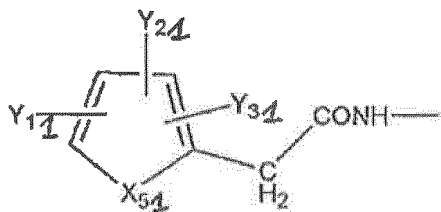
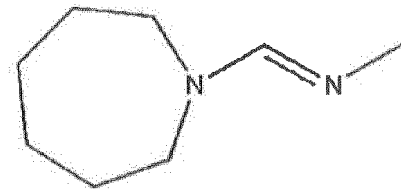
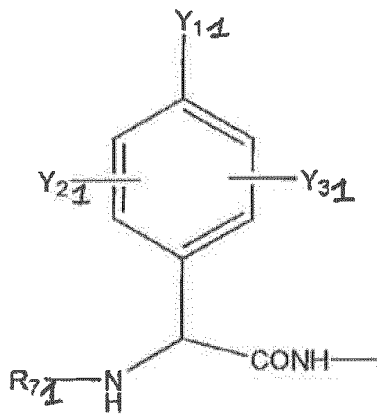
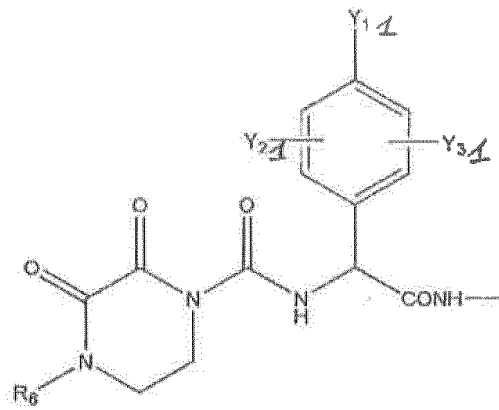
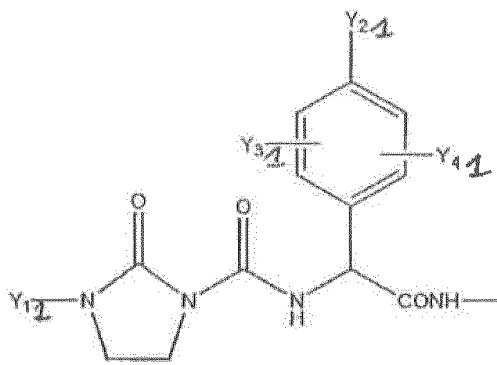
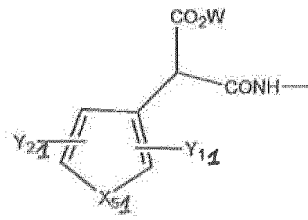
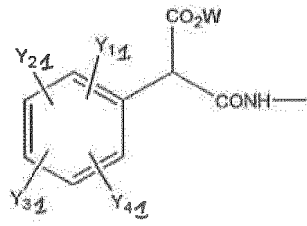


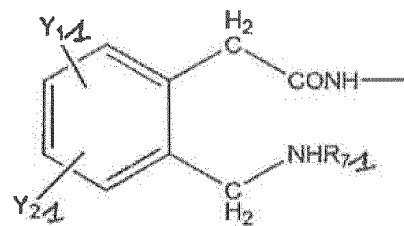
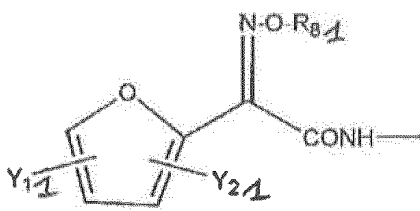
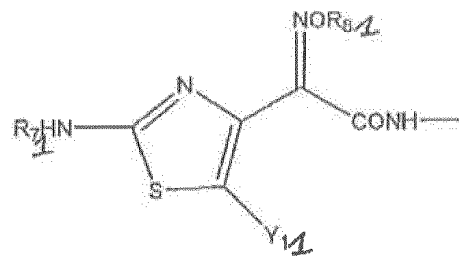
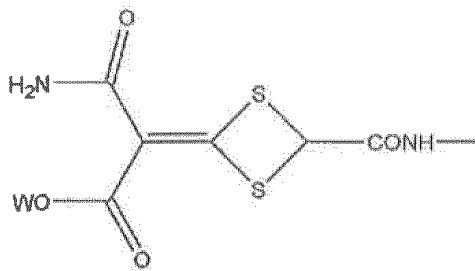
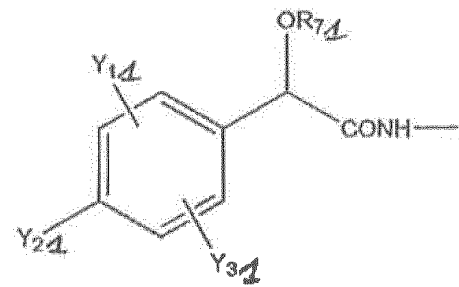
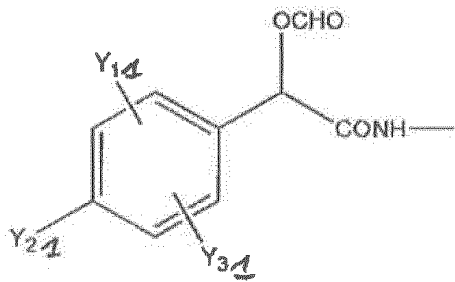
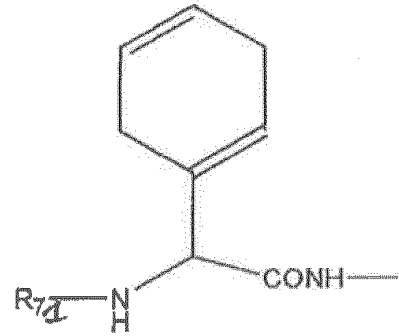
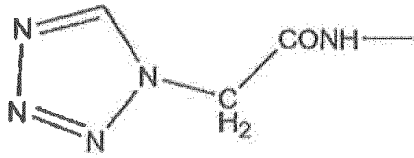


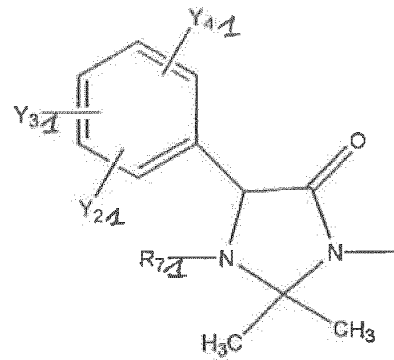
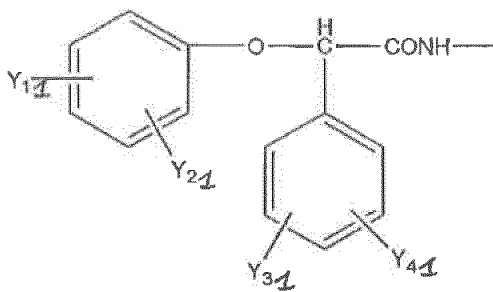
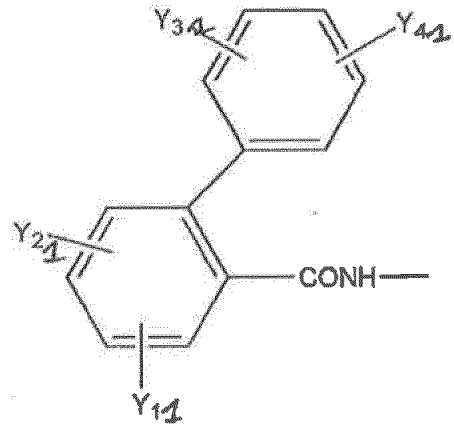
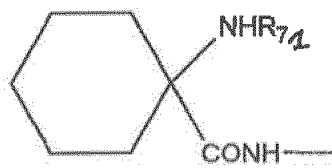
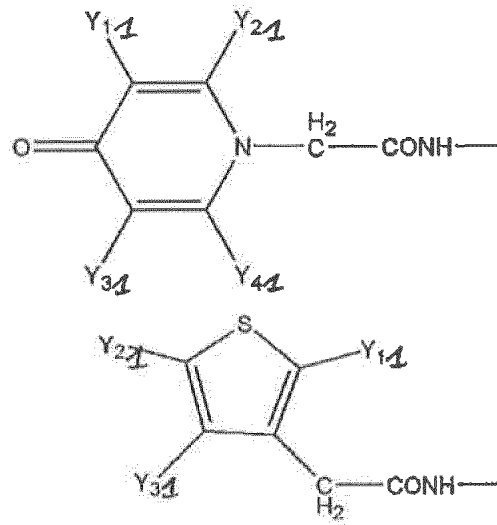
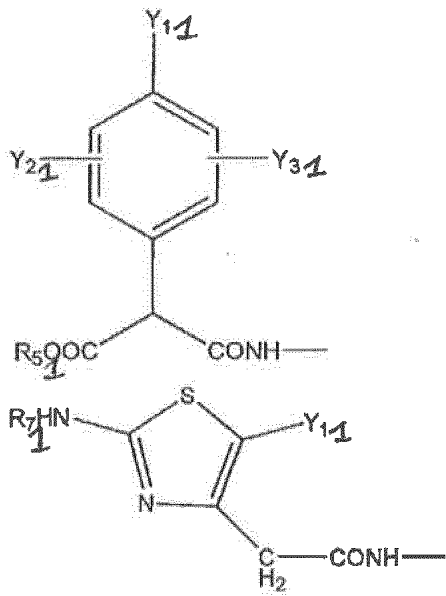
en las que

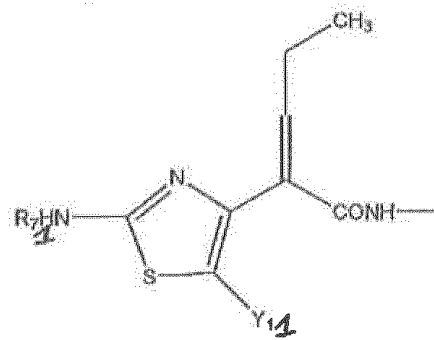
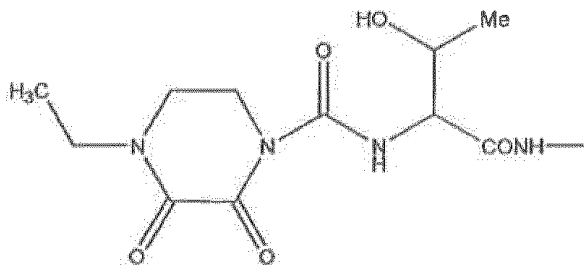
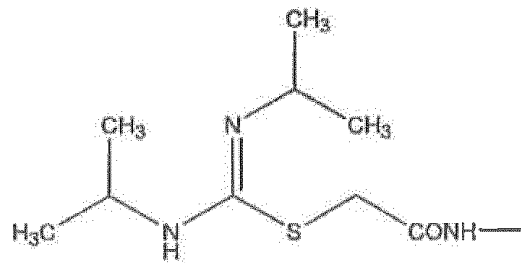
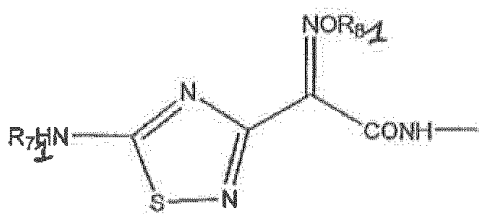
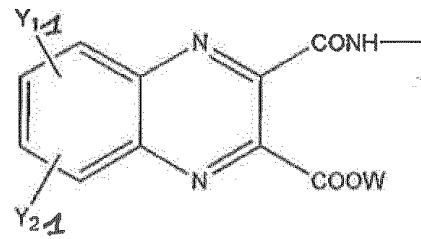
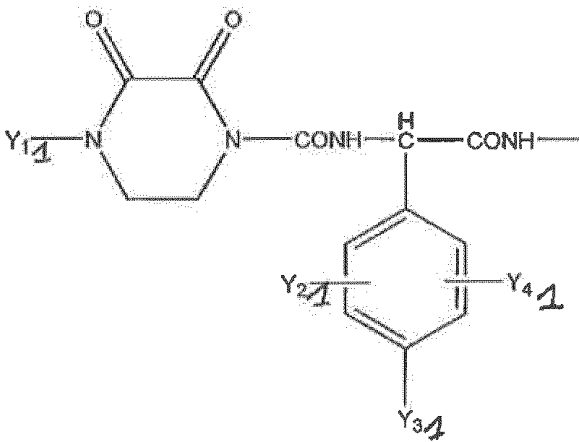
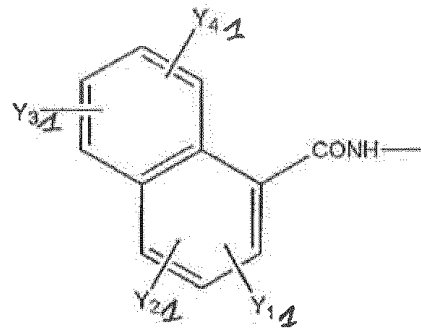
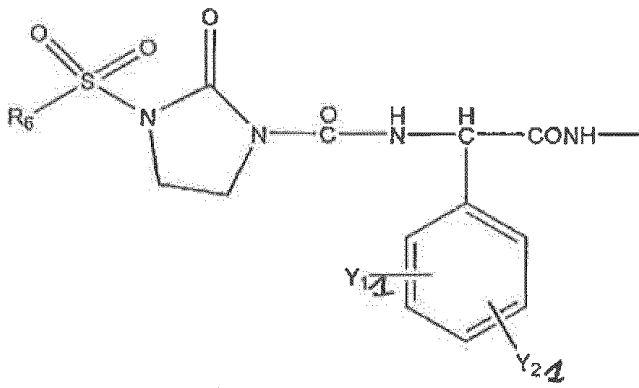
- 5 R_5 es seleccionado del grupo que consiste en H, CONH_2 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}_6$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$, F, Br, I, residuos alquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquioxilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquenilo que tienen hasta 12 átomos de carbono y residuos alquinilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, residuos arilo, residuos heteroarilo, $\text{CORN}^+\text{R}_1\text{R}_2\text{HA}^-$ y $-\text{RN}^+\text{R}_1\text{R}_2\text{HA}^-$;
- 10 R_6 es seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, Na^+ , K^+ , uno de cualesquiera residuos alquilo, alquioxilo, alquenilo o alquinilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, residuos arilo o heteroarilo, $\text{CORN}^+\text{R}_1\text{R}_2\text{HA}^-$ o $\text{RN}^+\text{R}_1\text{R}_2\text{HA}^-$;
- R_7 es seleccionado del grupo que consiste en H, CH_3 , C_3H_5 , CF_3 , COCH_3 , C_3H_7 , C_4H_9 , C_5H_{11} , CONH_2 , COR_6 , COR_5 , $\text{CORN}^+\text{R}_1\text{R}_2\text{HA}^-$ y $-\text{RN}^+\text{R}_1\text{R}_2\text{HA}^-$;
- 15 R_8 es seleccionado del grupo que consiste en H, CH_3 , C_2H_5 , CF_3 , $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Br}$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{I}$, CH_2CHF_2 , CH_2CF_3 , CH_2F , CH_2Cl , CH_2Br , CH_2I , $\text{CH}_2\text{NR}_6\text{R}_7$, $\text{CH}(\text{NHR}_7)\text{CH}_2\text{CONH}_2$, C_3H_7 , C_4H_9 , C_5H_{11} , CONH_2 , CH_2CONH_2 , $\text{CH}_2\text{OCONH}_2$, $\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{COOR}_6$, $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{COOR}_6$, CH_2COOR_6 , COR_6 , COR_5 , $\text{CORN}^+\text{R}_1\text{R}_2\text{HA}^-$ y $-\text{RN}^+\text{R}_1\text{R}_2\text{HA}^-$;
- 20 X_2 es seleccionado del grupo que consiste en H, CH_3 , $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{OR}_8$, Cl, F, Br, I, NO_2 , CN, CF_3 , OCF_3 , NH_2 , CH_3 , C_2H_5 , CONH_2 , $\text{CH}_2\text{OCONH}_2$, CH_2COOR_5 , $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{N}(\text{CH}_3)_2$, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{SO}_3\text{R}_5$, C_{1-8} alquilo, C_{1-8} alquiltiol, C_{1-8} alquilamina y C_{1-8} alquioxilo;
- X_4 es seleccionado del grupo que consiste en N, CH y CY_1 ;
- X_5 es seleccionado del grupo que consiste en CH_2 , CHY_1 , S, O y NH;
- Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, OH, $\text{O-RN}^+\text{R}_1\text{R}_2\text{HA}^-$, $\text{OCO-RN}^+\text{R}_1\text{R}_2\text{HA}^-$, OCOCH_3 , CH_3 , C_2H_5 , C_3H_7 , C_4H_9 , CH_2COOR_8 , OCH_3 , OC_2H_5 , CH_3SO_3 , NO_2 , CN, CF_3 , OCF_3 , $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{NR}_5\text{R}_6$, $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_n\text{OR}_6$, $\text{CH}(\text{CONH}_2)\text{NHR}_6$, CH_2CONH_2 , F, Br, I y Cl;
- 25 AA es un aminoácido;
- R_5- es seleccionado del grupo que consiste en:

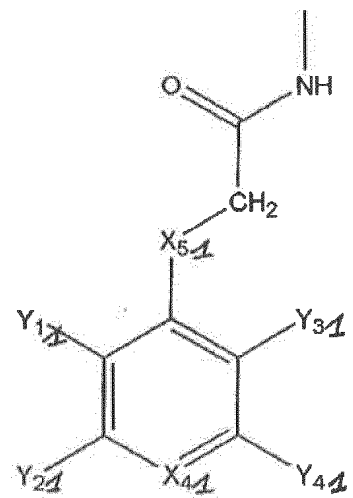
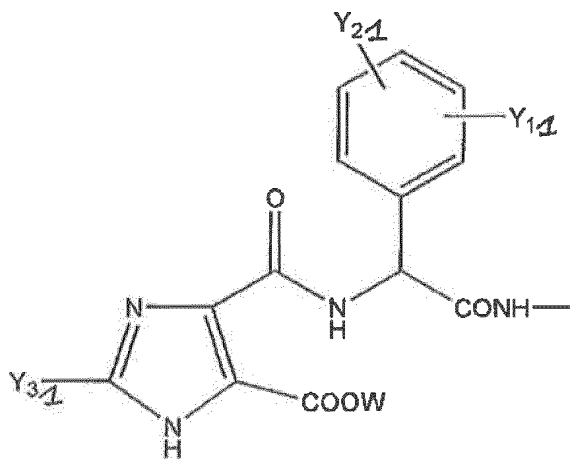
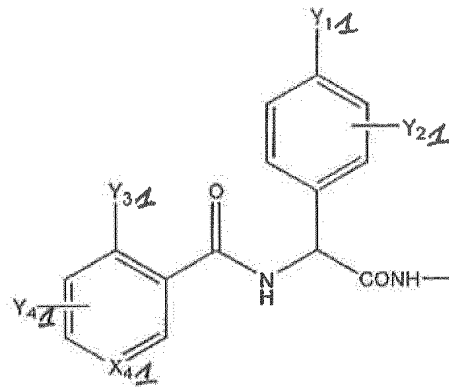
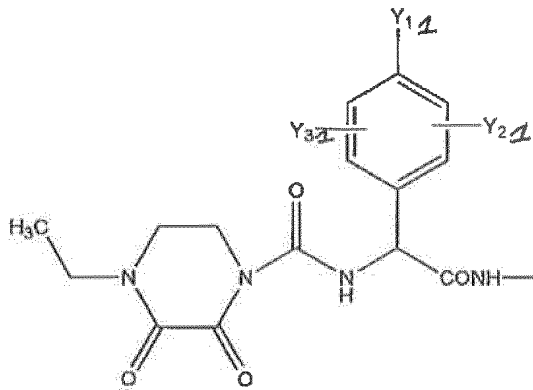
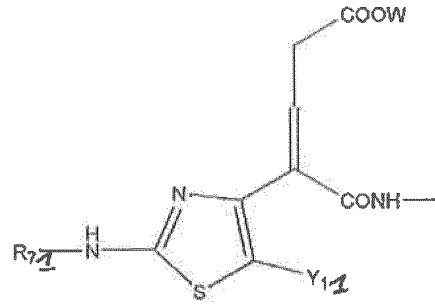
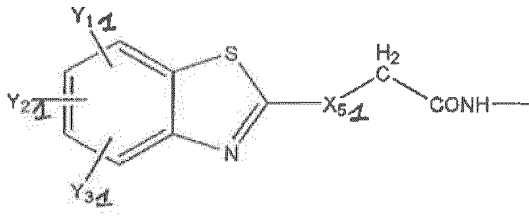


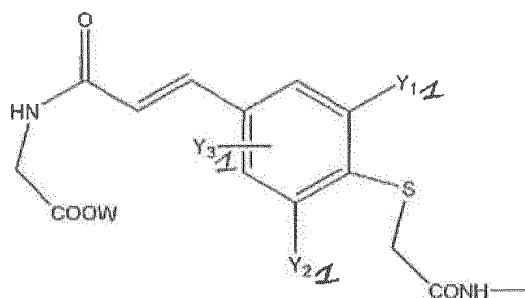
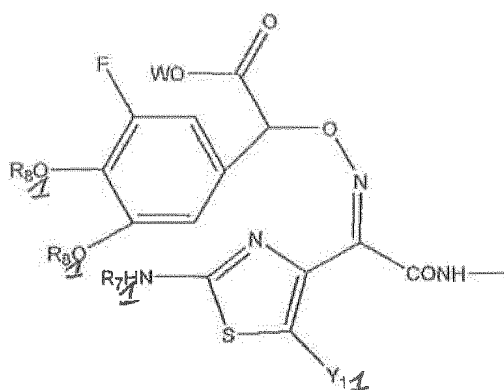
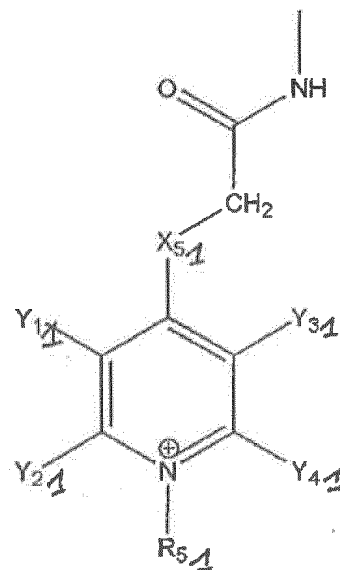
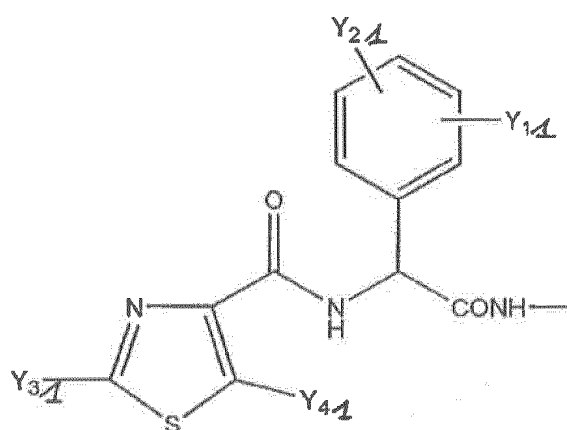












- $R_{61}OOCCH(NHR_{71})(CH_2)_nCONH-$, $R_{61}OOCCH(NHR_{71})(CH_2)_nSCONH-$, CF_3SCH_2CONH- , CF_3CH_2CONH- ,
 CHF_2SCH_2CONH- , CH_2FSCH_2CONH- , $NH_2COCHF_2SCH_2CONH-$, $R_{71}NHCH(COORN^+R_1R_2HA^-)$, CH_2SCH_2CONH- ,
 5 $CNCH_2SCH_2CONH-$, $CH_3(CH_2)_nCONH-$, $R_{71n}=C(NR_{71})CH_2CH_2S-$, $R_{71}N=C(NHR_{71})NH-CO-$,
 $CH_3C(Cl)=CHCH_2SCH_2CONH-$, $(CH_3)_2C(OR_{61})-$, $CNCH_2CONH-$, $CNCH_2CH_2S-$, $R_{71}N=C(NR_{71})CH_2CH_2S-$,
 $CH_2=CHCH_2SCH_2CONH-$, $CH_3CH(OH)-$, $CH_3CH(OR_{81})-$, $CH_3CH(Y_{11})-$, $(CH_3)_2CH-$, CH_3CH_2- y
 $CH_3(CH_2)_nCH=CH(CH_2)_mCONH-$, o R_s y Y juntamente son $R_{61}OCH_2C(R_{51})-$, en las que
 10 n y m son independientemente entre sí = 0, 1, 2, 3, 4, 5 o 6;
 X_{31} es seleccionado del grupo que consiste en H, N_3 , $SO_3-RN^+R_1R_2HA^-$, F, Cl, Br, I, OH, OCH_3 , OC_2H_5 , CH_3 , C_2H_5 ,
 $COO-RN^+R_1R_2HA^-$, $O-RN^+R_1R_2HA^-$ y $-RN^+R_1R_2HA^-$;
 X_{41} es seleccionado del grupo que consiste en N, CH y CY_{11} ;
 X_{51} es seleccionado del grupo que consiste en CH_2 , S, O y NH;
 15 R_{51} es seleccionado del grupo que consiste en H, $-CONH_2$, $CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $CH_2CH_2OR_{61}$, Cl,
 F, Br, I, residuos alquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquiloxilo que tienen de 1 a 12 átomos
 de carbono, residuos alquenilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, residuos alquinilo que tienen hasta 12
 átomos de carbono, residuos arilo o residuos heteroarilo, $CORN^+R_1R_2HA^-$, y $-RN^+R_1R_2HA^-$;
 R_{61} es seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, 2-oxo-1-imidazolidinilo, residuos alquilo que tienen de 1
 a 12 átomos de carbono, residuos alquiloxilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquenilo que tienen
 20 hasta 12 átomos de carbono, residuos alquinilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, residuos arilo (fenilo, 5-
 indanilo, 2,3-dihidro-1H-inden-5-ilo), residuos heteroarilo (4-hidroxi-1,5-naftiridin-3-ilo);
 R_{71} es seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, $CH_3NHCOCH_2CH(NHR_{81})CO$, $R_{51}N=C(NHR_{61})NH-CO-$,
 $COCH_3$, COR_{61} , $PO(OR_{51})OR_{61}$, residuos alquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquiloxilo que
 tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquenilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, residuos alquinilo
 25 que tienen hasta 12 átomos de carbono, residuos arilo, residuos heteroarilo, $CORN^+R_1R_2HA^-$, y $-RN^+R_1R_2HA^-$;

R₈₁ es seleccionado del grupo que consiste en H, F, Cl, Br, I, CH₃, C₂H₅, CF₃, CH₂CH₂F, CH₂CH₂Cl, CH₂CH₂Br, CH₂CH₂I, CH₂CHF₂, CH₂CF₃, CH₂F, CH₂Cl, CH₂Br, CH₂I, C₃H₇, C₄H₉, C₅H₁₁, COR₆₁, CONH₂, CH₂OCONH₂, PO(OR₅₁)OR₆₁, C(CH₃)₂COOR₆₁, CH(CH₃)COOR₆₁, CH₂COOR₆₁, CORN⁺R₁R₂HA⁻ y -RN⁺R₁R₂HA⁻;

5 Y₁₁, Y₂₁, Y₃₁ e Y₄₁ son cada uno independientemente seleccionados del grupo que consiste en H, OH, O-RN⁺R₁R₂HA⁻, OCO-RN⁺R₁R₂HA⁻, OCOCH₃, CH₃, C₂H₅, C₃H₇, C₄H₉, SO₃R₆₁, CH₂COOR₈₁, OCH₃, OC₂H₅, CH₃SO₃, NO₂, CN, CF₃, OCF₃, CH=CHCONHCH₂COORN⁺R₁R₂HA⁻, CH₂(CH₂)_nNR₅₁R₆₁, CH₂(CH₂)_nOR₆₁, CH(CONH₂)NHR₆₁, COOR₅₁, F, Br, I y Cl;

10 R₁ es seleccionado del grupo que consiste en H, residuos alquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquiloxilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquenilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, residuos alquinilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, residuos arilo, y residuos heteroarilo;

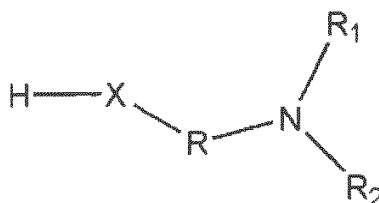
R₂ es seleccionado del grupo que consiste en H, residuos alquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquiloxi que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquenilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, residuos alquinilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, residuos arilo, y residuos heteroarilo;

15 R es seleccionado del grupo que consiste en una cadena recta o ramificada, -(CH₂)_{n1}-, residuos arilo, y residuos heteroarilo;

n₁ = 0,1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8;

A⁻ es un ión negativo.

20 2. Procedimiento para la preparación de un compuesto, según la reivindicación 1, en el que el compuesto es preparado por reacción de un antibiótico beta-lactama (ácido libre) con un compuesto que tiene una fórmula general de Estructura 2 utilizando un reactivo de acoplamiento seleccionado entre el grupo de N,N'-diciclohexilcarbodiimida, N,N'-diisopropilcarbodiimida, tetrafluoroborato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio



Estructura 2

25 en la que

30 R₁ es seleccionado del grupo que consiste en H, residuos alquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquiloxi que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquenilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, residuos alquinilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, y residuos arilo;

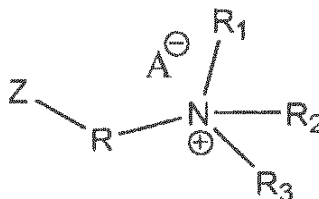
R₂ es seleccionado del grupo que consiste en H, uno de cualesquiera residuos alquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquiloxi que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquenilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, residuos alquinilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, y residuos arilo;

35 R es seleccionado del grupo que consiste en una cadena recta o ramificada, -(CH₂)_{n1}-, residuos arilo, y residuos heteroarilo;

n₁ = 0,1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 o 8;

X es seleccionado del grupo que consiste en O, S y NH.

40 3. Procedimiento para la preparación de un compuesto, según la reivindicación 1, en el que el compuesto es preparado por reacción de una sal metálica, una sal base orgánica o una sal base inmovilizada de antibiótico beta-lactama con un compuesto que tiene una fórmula general de Estructura 3



Estructura 3

45 en la que

R₁ es seleccionado del grupo que consiste en H, residuos alquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquiloxi que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquenilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, residuos alquinilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, residuos arilo, y residuos heteroarilo;

R₂ es seleccionado del grupo que consiste en H, residuos alquilo que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquiloxi que tienen de 1 a 12 átomos de carbono, residuos alquenilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, residuos alquinilo que tienen hasta 12 átomos de carbono, residuos arilo, y residuos heteroarilo;

50 R₃ es H;

Z es seleccionado del grupo que consiste en F, Cl, Br, I, metilsulfonilo y p-toluensulfonilo;

A⁻ es un ión negativo;

R es seleccionado del grupo que consiste en una cadena recta o ramificada, $-(CH_2)_{n1}$ -, residuos arilo y residuos heteroarilo;

5 n1 = 0,1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8.

10 4. Compuesto que tiene una fórmula general de Estructura 5, según la reivindicación 1, que comprende yodhidrato de penetamato, o una composición que comprende, como mínimo, un compuesto según la estructura 5, comprendiendo yodhidrato de penetamato como ingrediente activo para el tratamiento de cualesquiera estados tratables con antibióticos de beta-lactama en humanos o animales, en el que el compuesto de la composición es administrado por vía transdérmica.

15 5. Compuesto o composición para utilizar según la reivindicación 4, en el que el estado tratable con antibióticos beta-lactama es seleccionado entre el grupo que consiste en infecciones de las vías respiratorias superiores e inferiores, alteración respiratoria aguda, neumonía, meningitis, choque séptico, septicemia, otitis media y sinusitis, meningitis meningocócica y absceso cerebral, septicemia meningocócica y neumocócica, endocarditis por estreptococos, enfermedad inflamatoria pélvica, gonorrea, sífilis, enfermedad de Lyme, gangrena gaseosa, tétanos, piel y tejidos blandos relacionados, tracto gastrointestinal, tracto urinario, huesos y articulaciones, así como septicemias y endocarditis e infecciones intra-abdominales y del tracto biliar.

20 6. Compuesto o composición para utilizar según la reivindicación 4, en el que el compuesto o composición está en forma de una solución, pulverización, loción, ungüento, emulsión o gel y terapéuticamente y en el que se alcanzan niveles en plasma efectivos.

25 7. Compuesto o composición para utilizar según la reivindicación 4, en el que el compuesto o composición es administrado transdérmicamente a la piel, cerebro, senos, glándula de la próstata, tracto respiratorio superior e inferior, tracto urinario, huesos y articulaciones, área genital, en o cerca de una zona inflamada.

30 8. Sistema de aplicación terapéutica transdérmica de un compuesto que tiene una fórmula general de Estructura 5 según la reivindicación 1, que comprende yodhidrato de penetamato o una composición que comprende, como mínimo, un compuesto según la estructura 5, incluyendo yodhidrato de penetamato como ingrediente activo para el tratamiento de estados tratables con antibióticos beta-lactama en humanos o animales.

35 9. Sistema de aplicación terapéutica transdérmica, según la reivindicación 8, **caracterizado porque** los sistemas pueden ser un vendaje o un parche comprendiendo una capa de matriz que contiene la sustancia activa y una capa de soporte impermeable.

40 10. Sistema de aplicación terapéutica transdérmica, según la reivindicación 8 ó 9, **caracterizado por** tener un recipiente de sustancia activa que tiene fondo permeable dirigido hacia la piel.

45 11. Sistema de aplicación terapéutica transdérmica, según una de las reivindicaciones 8 a 10, **caracterizado por** un medio de control que controla la tasa de liberación, posibilitando que cualquier antibiótico beta-lactama alcance constantemente niveles en sangre terapéuticamente óptimos para incrementar la efectividad y reducir los efectos secundarios de cualesquiera antibióticos beta-lactama.

Fig. 1

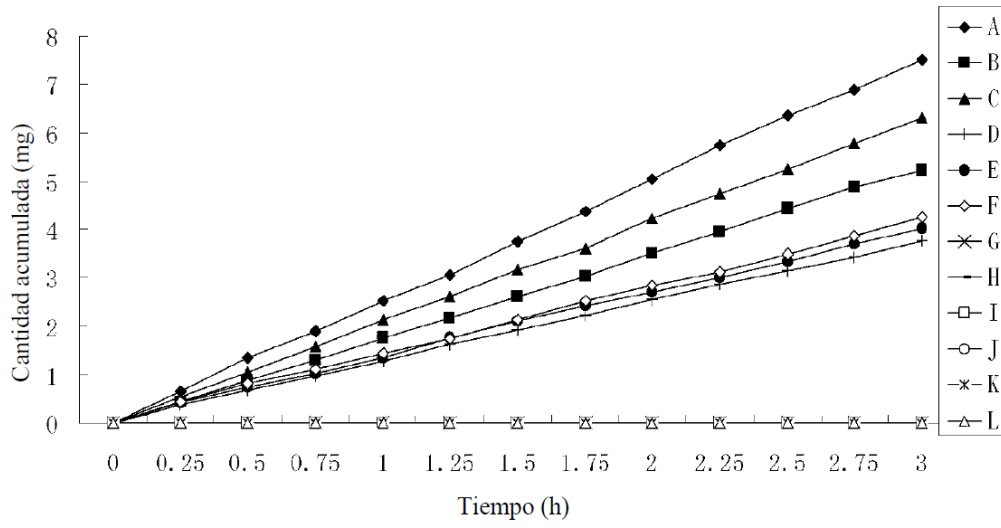


Fig. 2

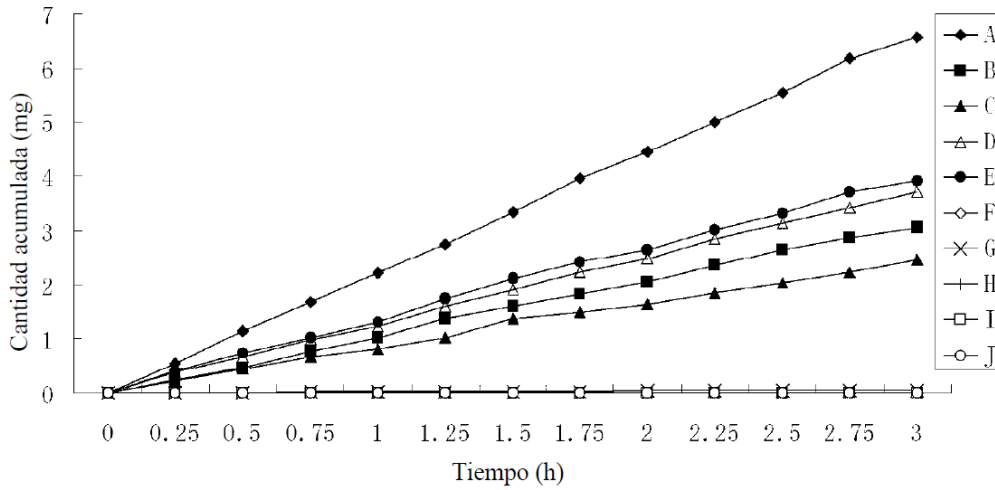


Fig. 3

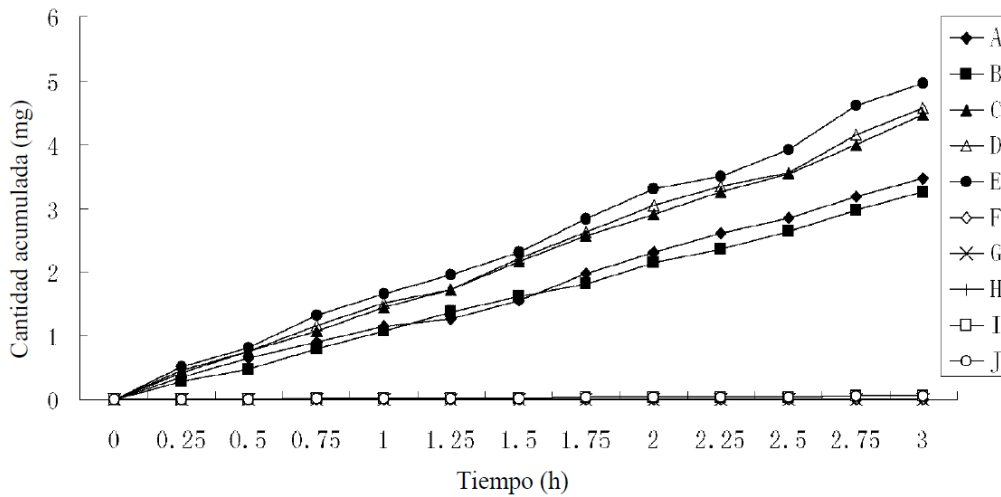


Fig. 4

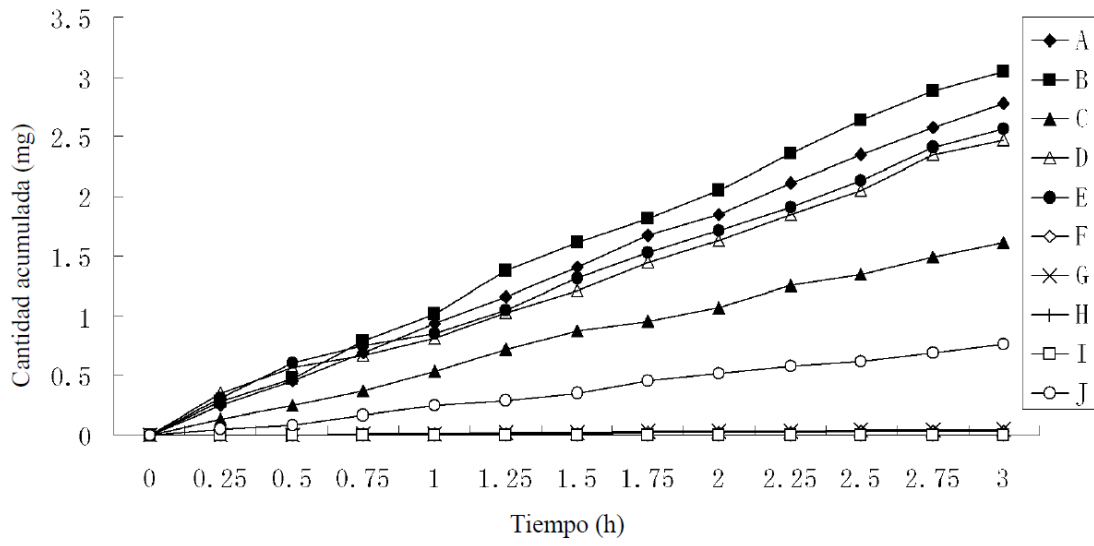
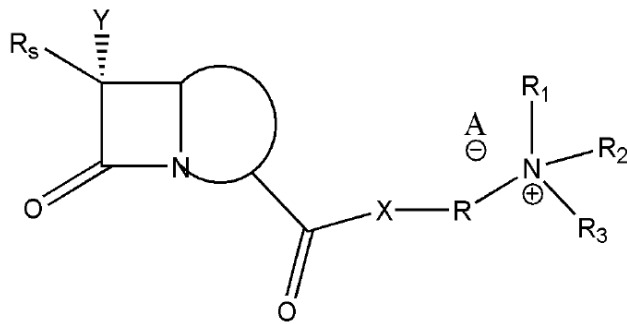


Fig. 5



Estructura 4