

2 - 20.904

Case A156

265901



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 21 de Marzo de 1961, con el Núm. 265.901

en

ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, entidad británica, establecida en 183-193 Euston Road, Londres, Inglaterra,
por:

"UN METODO DE MEJORAR LA ABSORCION EN LA ADMINISTRACION ORAL
DE UN COMPUESTO DE AMONIO CUATERNARIO"

El presente invento se refiere a formulaciones farmacéuticas, al método mediante el cual se preparan las formulaciones y a las composiciones farmacéuticas que contienen las formulaciones.

5 Un factor que limita la aplicación farmacéutica de los compuestos de amonio cuaternario, que tienen una poderosa acción quimioterapéutica o farmacológica sistémica, mediante administración parenteral al hombre o animales o ambos, y cuyos cationes contengan un grupo hidroxil-alcohilo, es que estos

265901



compuestos se absorben escasa e irregularmente por el sistema gastrointestinal y, por consiguiente, no son particularmente adecuados para la administración oral. Esta limitación ha hecho que el poderoso valor terapéutico de estos compuestos no haya sido admitido totalmente en la práctica médica.

Se ha descubierto que las formulaciones farmacéuticas que tienen un grado elevado de absorción por administración oral se obtienen por fosforilación de los citados compuestos de amonio cuaternario. Se ha encontrado, asimismo, que se obtienen formulaciones farmacéuticas que tienen un grado elevado de absorción regular por administración oral y que producen, por tanto, un elevado grado de medicación uniforme, mediante la fosforilación de los citados compuestos de amonio cuaternario.

De acuerdo con el presente invento, en uno de sus aspectos, se consigue un método de mejorar la absorción por administración oral de un compuesto de amonio cuaternario, que se absorbe escasamente en la zona gastrointestinal, pero que tiene una poderosa acción quimioterápica o farmacológica sistémica, y cuyo catión contiene uno o más grupos hidroxialcohol, cuyo método comprende la fosforilación del compuesto a su ester fosfato.

De acuerdo con el presente invento en otro aspecto, se crean esteres fosfato de compuestos de amonio cuaternario que se absorben débilmente por la región gastrointestinal, pero que tienen una poderosa acción farmacológica o quimioterápica sistémica por administración parenteral y cuyos cationes contienen uno o más grupos hidroxialcohol.

Los esteres fosfato preferidos son los de los compuestos de amonio cuaternario, cuyos cationes contengan uno o más

85901



grupos 2-hidroxi-etilo. Además, los esteres fosfato preferidos contienen un grupo fosfato, aunque también se hallan dentro de los límites del presente invento los esteres que contengan dos o más grupos fosfato.

5 Se comprenderá que los esteres fosfóricos o fosfato existen como sales internas. Además, se comprenderá que los esteres monofosfóricos contienen un equivalente catiónico y los esteres polifosfóricos contienen un número apropiado de equivalentes catiónicos, por ejemplo, un ester difosfórico contiene
10 3 equivalentes catiónicos; y que cada uno de estos equivalentes catiónicos es, de preferencia, farmacéutica y terapéuticamente aceptable, por ejemplo, es un átomo de hidrógeno o de metal alcalino o un equivalente de un átomo de calcio o magnesio o un grupo amonio.

15 Tal como se utiliza en esta memoria, el término "poderosa acción sistémica farmacológica o quimioterapéutica" debe entenderse que significa un grado de actividad sistémica terapéutica que tenga valor en la práctica médica. Así, "un compuesto de amonio cuaternario que tenga una poderosa acción
20 farmacológica o terapéutica sistémica por administración parenteral" es aquél que sería valioso para administrarlo en la práctica médica. Son ejemplos de dichos compuestos de amonio cuaternario los que tengan una acción general anti-adrenérgica (es decir, de bloqueo neurónico adrenérgico o simpatolítica específica), de bloqueo glanglionar o espasmolítica.

25 (i) Los compuestos anti-adrenérgicos tienen una acción simpatolítica específica, debido a la depresión del mecanismo adrenérgico del nervio y no debido al antagonismo directo de la adrenalina y sus congéneres; son útiles, por tanto, en el tratamiento de la hipertensión. Ejemplos de compuestos de amonio
30

285901



cuaternario, que poseen una acción sistémica anti-adrenérgica, se describen en las memorias completas de las solicitudes de patentes inglesas números 12.354/58, 21.117/58, 4.082/60 y 4.850/60, y en la memoria provisional de la solicitud de patente inglesa número 22.144/60. Son ejemplos específicos de cationes de dichos compuestos de amonio cuaternario:

- 5
- N-bencil-N-2-hidroxietyl-N,N-dimetilamonio
- N-bencil-N-etyl-N-2-hidroxietyl-N-metilamonio
- N-bencil-N,N-di-(2-hidroxietyl)-N-metilamonio
- 10 N-o-bromobencil-N,N-di-(2-hidroxietyl)-N-metilamonio
- N-o-bromobencil-N-2-hidroxietyl-N,N-dimetilamonio
- N-o-clorobencil-N,N-di-(2-hidroxietyl)-N-metilamonio
- N-o-clorobencil-N-2-hidroxietyl-N,N-dimetilamonio
- N-o-fluorobencil-N,N-di-(2-hidroxietyl)-N-metilamonio
- 15 N-o-fluorobencil-N-2-hidroxietyl-N,N-dimetilamonio
- N-o-yodobencil-N-2-hidroxietyl-N,N-dimetilamonio
- N-o-metilbencil-N,N-di-(2-hidroxietyl)-N-metilamonio
- N-o-metilbencil-N-2-hidroxietyl-N,N-dimetilamonio
- N-o-nitrobencil-N,N-di-(2-hidroxietyl)-N-metilamonio
- 20 N-o-bromobencil-N-2-hidroxietylpirrolidinio
- N-ciclohexilmetil-N-2-hidroxietyl-N,N-dimetilamonio
- N-(biciclo-(2,2,1)-heptil-2)-metil-N-2-hidroxietyl-N,N-dimetilamonio
- 25 N-2-hidroxietyl-N-metil-1',2',3',4'-tetrahidroisoquinolinio
- N-2-hidroxietyl-N-metil-8-bromo-1',2',3',4'-tetrahidroisoquinolinio
- N-2-(4-benzoil-2,6-dimetilfenoxi)-etyl-N,N-di(2-hidroxietyl)-N-metilamonio
- 30 N-2-(4-benzoil-2,6-dimetilfenoxi)-etyl-N-2-hidroxietyl-N,N-dimetilamonio; y

265901



N-2-(2-bromo-4-metoxifenoxi)-etil-N-2-hidroxi-etil-N,N-dimetilamonio

Los compuestos de amonio cuaternario preferidos, que tienen una acción sistémica anti-adrenérgica, contienen un catión bencilamonio, que contenga discrecionalmente un sustituyente en orto.

(ii) Los compuestos de bloqueo ganglionar bloquean la transmisión en los ganglios del sistema nervioso autónomo, dando lugar a un descenso del tono vasomotor y al consiguiente descenso en la tensión sanguínea. Son, por tanto, de utilidad en el tratamiento de la hipertensión. Ejemplos específicos de cationes de compuestos de amonio cuaternario, que tienen una acción de bloqueo ganglionar, son:

Hexameten-1,6-bis-(N-2-hidroxi-etil-N,N-dimetilamonio); y

3-hidroxipentameten-1,5-bis-(N-metilpirrolidinio)

(iii) Los compuestos espasmolíticos alivian los espasmos de los músculos lisos, causados, por ejemplo, por impulsos exagerados del sistema nervioso parasimpático y por estímulos de cambios químicos en los tejidos circundantes. Sin, por lo tanto, de valor terapéutico. Son ejemplos específicos de cationes de compuestos de amonio cuaternario, que tienen una acción espasmolítica:

N'-(p-clorobencidril)-N-metil-N-2-hidroxi-etilpiperazinio; y

N-(3-ciclohexil-3-hidroxi-3-fenilpropil)-N-(2-hidroxi-etil)-pirrolidinio

De acuerdo con el presente invento en un nuevo aspecto, los ésteres fosfóricos de compuesto de amonio cuaternario, que se absorben débilmente por la región gastrointestinal,



5901

pero que tienen una poderosa acción sistémica farmacológica o
quimioterapéutica por administración parenteral y cuyos catio-
nes contienen uno o más grupos hidroxialcohilo, se preparan me-
diante la hidrólisis o hidrogenolisis de un $O, O-X^1, X^2$ -fosfato
5 del cation de amonio cuaternario, en donde X^1 y X^2 representan
un grupo lábil, como el fenilo, bencilo, alilo, 1-alcoxivinilo
ó 2-cianoetilo. La hidrólisis se realiza en condiciones suaves
y la hidrogenolisis en presencia de un catalizador, como el óxi-
do de platino o paladio. Los $O, O-X^1, X^2$ -fosfatos se preparan por
10 fosforilación del cation amonio cuaternario, con un halogenuro
de fosforilo, como el fósforo-cloridato ó por cuaternización
de una amina terciaria, que contenga los grupos deseados en el
cation de amonio cuaternario, aparte del grupo hidroxialcohilo
deseado, con un $O, O-X^1, X^2-O-Y$ -fosfato, en el que X^1 y X^2 tienen
15 el significado definido anteriormente, e Y es un grupo alcohilo
que contenga un átomo o grupo reactivo.

De acuerdo con el presente invento en un aspecto más, los
esteres fosfóricos de los compuestos de amonio cuaternario, que
se absorben débilmente por la región gastrointestinal, pero
20 que tienen una poderosa acción sistémica, farmacológica o qui-
mioterapéutica, por administración parenteral y cuyos cationes
contienen uno o más grupos hidroxialcohilo, se preparan median-
te la reacción del compuesto de amonio cuaternario con el ácido
fosfórico concentrado y pentóxido de fósforo. El ácido se halla,
25 preferentemente, en exceso y la mezcla de reacción se calien-
ta, de preferencia, y se encuentra en un vacío parcial.

Los esterres fosfóricos preparados mediante los métodos
de preparación anteriormente descritos pueden convertirse, me-
diante doble descomposición, por ejemplo en solución o en una
30 columna de cambio iónico, en esterres que contengan diferentes



55901 23

grupos de cationes. Esto puede ser particularmente conveniente si se prepara primeramente un ester que no sea aceptable terapéuticamente, por ejemplo, uno en el que el catión sea el bario.

5 De acuerdo con el presente invento en otros dos aspectos, se consigue una composición farmacéutica, que comprende un ester fosfórico y un compuesto de amonio cuaternario, que se absorbe débilmente por la región gastrointestinal, pero que tiene una poderosa acción sistémica farmacológica o quimioterapéutica por administración parenteral y cuyo catión contiene uno o más

10 grupos hidroxialcohilo, y un excipiente del mismo aceptable farmacéuticamente; y el método de preparar la composición farmacéutica mediante la inclusión del ester fosfórico con el excipiente aceptable. La composición farmacéutica se administra, de preferencia, oralmente, pero también cae dentro del alcance del término "composición farmacéutica" una composición que

15 se administre parenteralmente. Para la administración oral los polvos finos o gránulos del ester pueden contener diluyentes y dispersantes y agentes de actividad superficial, y pueden presentarse como bebida en agua o como jarabe; en cápsulas o sellos en estado seco o en una suspensión no acuosa y se puede

20 incluir un agente de suspensión; en tabletas, y se pueden incluir aglutinantes y lubricantes; o en una suspensión en agua o un jarabe o un aceite, o en una emulsión agua/aceite, y se pueden incluir agentes que comuniquen sabor, de conservación, de suspensión, espesantes y emulsificantes; los gránulos o las

25 tabletas pueden estar recubiertos. Para la administración parenteral, el ester puede presentarse en soluciones acuosas de inyección, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, agentes que solubilicen un ester relativamente

30 insoluble y solutos que hagan el ester isotónico con la san-

265901



gre; o en soluciones o suspensiones que no sean acuosas si el ester se afecta por el agua; las soluciones de inyección improvisadas pueden prepararse a partir de píldoras estériles, gránulos o tabletas, que pueden contener diluyentes, dispersantes y agentes de actividad superficial, aglutinantes y lubricantes; las soluciones de inyección o suspensiones pueden presentarse en ampollas con dosis unitarias o recipientes de dosis múltiples; la forma preferida de composición farmacéutica es la de tabletas.

10 El intervalo de dosis eficaz del ester fosfórico que ha de administrarse depende de una serie de factores variables. Así, dependerá de la toxicidad y del modo y frecuencia de la administración del ester particular. En particular, sin embargo, dependerá de la actividad del compuesto de amonio cuaternario que se absorbe débilmente por la región gastrointestinal, pero que tiene una poderosa acción sistémica farmacológica o quimioterapéutica por administración parenteral, y cuyo catión contiene uno o más grupos hidroxialcohol, ya que la actividad terapéutica reside en el catión de amonio cuaternario y la fosforilación solamente mejora la absorción del compuesto de amonio cuaternario por administración oral.

20 El invento, cuyo alcance no se halla limitado por ellos aunque se describe totalmente aquí, se describirá ahora refiriéndose a los ejemplos siguientes, en los que todas las temperaturas se indican en grados centígrados.

EJEMPLO 1

Se puso en suspensión yoduro de N-o-clorobencil-N,N-dimetil-N-2-hidroxietilamonio (5 g) en ácido fosfórico al 90% (15 g) y se calentó a 70° durante 3 horas a presión reducida con una corriente de aire para eliminar el yoduro de hidrógeno.

265901



Se añadió pentóxido de fósforo (4 g) en pequeñas porciones con enfriamiento y la calefacción se continuó a presión reducida durante 2,5 horas. La mezcla se vertió en agua (50 ml) y se añadió, con enfriamiento, hasta que la mezcla fué justamente alcalina, una solución concentrada caliente de hidróxido bórico. El fosfato bórico, se separó por filtración y se lavó. El filtrado se aciduló ligeramente con ácido sulfúrico 5N y el sulfato bórico se separó por centrifugación. El líquido que sobrenada se separó a presión reducida y el residuo se disolvió en alcohol, se decoloró, filtró y evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó en alcohol, dando la N-o-clorobencil-N,N-dimetil-N-2-fosfatoetilamonio-betaina, punto de fusión 221º.

EJEMPLO 2

El yoduro de N-o-bromobencil-N,N-dimetil-N-2-hidroxi-etilamonio se convirtió en N-o-bromobencil-N,N-dimetil-N-2-fosfatoetilamonio-betaina, punto de fusión 209-210º, por métodos análogos a los descritos en el ejemplo 1 y se cristalizó de acetona-alcohol.

EJEMPLO 3

El yoduro de N-o-metilbencil-N,N-dimetil-N-2-hidroxi-etilamonio se convirtió en N-o-metilbencil-N,N-dimetil-N-2-fosfatoetilamonio-betaina, punto de fusión 209º, por métodos análogos a los del ejemplo 1 y se cristalizó de acetona-alcohol.

EJEMPLO 4

El cloruro de N-o-clorobencil-N-metil-N,N-di(2-hidroxi-etil)amonio, se convirtió en N-o-clorobencil-N-metil-N,N-di(2-fosfatoetil)-amonio-betaina, punto de fusión 218-219º, por métodos análogos a los descritos en el ejemplo 1, y se cristalizó de etanol.



EJEMPLO 5

El bromuro de N-o-bromobencil-N-2-hidroxietyl-pirrolidinio se convirtió en N-o-bromobencil-N-2-fosfatoethylpirrolidinio-betaína, por métodos análogos a los descritos en el ejemplo 1.

5 La fosfatobetaina era un sólido muy delicuescente y no se obtuvo su punto de fusión.

EJEMPLO 6

Una mezcla de yoduro de N-2-(4-benzoil-2,6-dimetilfenoxi)-ethyl-N-2'-hidroxietyl-N,N-dimetilamonio (5 g) y ácido fosfórico siruposo (90%; 12 g) se calentó a 100°, en vacío, durante 8 horas, haciendo pasar continuamente por la mezcla una corriente de aire. Se añadió entonces pentóxido de fósforo (6 g) y la mezcla se calentó en vacío durante otras 12 horas. La solución viscosa resultante se mezcló con agua (200 ml) y se añadió una solución saturada hirviente de hidróxido bórico, con agitación, hasta que el pH de la suspensión resultante llegó aproximadamente a 8,5. Después de un reposo durante la noche a 0°C, el fosfato bórico precipitado se separó por filtración y se añadió lentamente al filtrado ácido sulfúrico 2 N hasta que no se formó más precipitado. El sulfato bórico resultante se separó por filtración y el filtrado se evaporó en vacío. El residuo cristalino se trató con acetona hirviente. Se separó por filtración y se secó en vacío. Se disolvió a continuación en metanol (50 ml) y la solución resultante se percoló a través de una columna de amberlite (I.R. 45, forma OH⁻), lavándose finalmente la columna con metanol nuevo hasta que una mancha de ensayo del eluato sobre papel de filtro no presentó absorción de luz ultravioleta. El residuo cristalino obtenido de la evaporación de los lavados combinados se recrystalizó de una mezcla de etanol y propanol-2 (1:1), dando el monohidrato de N-2-(4-

10
15
20
25
30



benzoil-2,6-dimetilfenoxi)-etil-N,N-dimetil-N-2'-fosfatoetilamonio-betaina, punto de fusión 206-207^o.

EJEMPLO 7

5 El bromuro de N-2-(2-bromo-4-metoxifenoxi)-etil-N-2'-hidroxietil-N,N-dimetilamonio se convirtió en trihidrato de N-2-(2-bromo-4-metoxifenoxi)-etil-N,N-dimetil-N-2'-fosfatoetilamonio-betaina, punto de fusión 49-51^o, por métodos análogos a los descritos en el ejemplo 6.

EJEMPLO 8

10 El bromuro de N-2-hidroxietil-N-metil-1',2',3',4'-tetrahydroisoquinolinio se convirtió en N-metil-N-2'-fosfatoetil-1',2',3',4'-tetrahydroisoquinolinio-betaina, punto de fusión 237-238^o, por métodos análogos a los descritos en el ejemplo 6.

EJEMPLO 9

15 Se prepararon tabletas (0,555 g) de N-2(2-bromo-4-metoxifenoxi)-etil-N,N-dimetil-N-2'-fosfatoetil-amonio-betaina, mezclando el ester (0,25 g) en un polvo fino con lactosa (0,25 g) y almidón (0,05 g), granulando la mezcla con alcohol o polivinil-pirrolidina alcohólica o una mezcla de partes iguales de alcohol y agua, secando los gránulos a 40^o, agregando estearato magnésico (0,005 g) como lubricante y comprimiendo la mezcla.

20

EJEMPLO 10

25 Se prepararon tabletas (0,505 g) de N-2-(2-bromo-4-metoxifenoxi)-etil-N,N-dimetil-N-2'-fosfatoetilamonio-betaina, granulando el ester (0,5 g) en un polvo fino con partes iguales de alcohol y agua. Se añadió estearato magnésico (0,005 g) como lubricante y la mezcla se comprimió directamente.



EJEMPLO 11

Se prepararon soluciones de inyección que contenían N-2-(2-bromo-4-metoxifenoxietil)-N,N-dimetil-N-2-fosfatoetil-amonio-betaina en agua de inyección (0,2 g por ml), tratando la solución en autoclave a una presión del vapor de una atmósfera durante 30 minutos, en ampollas con dosis unitarias o recipientes con dosis múltiples. Para los últimos, el agua de inyección contenía alcohol bencílico (1,0%), fenol (0,5%) o clorocresol (0,1%).

EJEMPLO 12

Se prepararon tabletas y soluciones de inyección, que contenían N-o-clorobencil-N,N-dimetil-N-2-fosfatoetilamonio-betaina ó N-o-clorobencil-N-metil-N-di-(2-fosfatoetil)-amonio-betaina por métodos análogos a los descritos en los ejemplos 9, 10 y 11.

EJEMPLO 13

Se añadió N,N-di-(2-hidroxietyl)-N-metilamina (1,2 g) a una solución de bromuro de o-fluorobencilo (2,1 g) en acetona (3 ml), teniendo lugar una reacción espontánea. Después de un reposo de 15 minutos, la mezcla resultante se calentó a reflujo durante una hora. El bromuro de N-o-fluorobencil-N,N-di-(2-hidroxietyl)-N-metilamonio resultante se separó por filtración y se recrystalizó de propanol 2, punto de fusión 99-100°.

EJEMPLO 14

Se hizo reaccionar N,N-di-(2-hidroxietyl)-N-metilamina con bromuro de o-nitrobencilo por métodos análogos a los descritos en el ejemplo 13. El bromuro de N,N-di-(2-hidroxietyl)-N-metil-N-o-nitrobencilamonio resultante se recrystalizó de metanol, punto de fusión 153-154°.



26590

EJEMPLO 15

Una solución de 1-ciclohexil-1-fenil-3-(1-pirrolidinil)-propanol-1 (2,9 g) y 1-bromo-2-hidroxietano (1,9 g) en acetona (15 ml) se hirvió a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se enfrió y se filtró, dando bromuro de N-(3-ciclohexil-3-hidroxi-3-fenilpropil)-N-(2-hidroxietyl)-pirrolidinio, punto de fusión 168-169°.

EJEMPLO 16

Se hizo reaccionar o-clorobencidrol (44 g) con cloruro de hidrógeno en benceno y el cloruro de o-clorobencidrilo resultante se hizo reaccionar con piperazina anhidra (70 g) en tolueno (375 ml) a 70-80° durante 12 horas. La solución se lavó con agua hasta que los lavados fueron neutros y se extrajo con ácido clorhídrico diluido (5%). La N-o-clorobencidrilo-piperazina se liberó de los extractos ácidos, se extrajo con eter, se secó sobre carbonato potásico y se destiló a 1,3 mm. punto de ebullición 140-142°.

La N-o-clorobencidrilo-piperazina (7,1 g) se disolvió en acetonitrilo (25 ml), se añadió a la solución 2-bromometanol (3,7 g) y N,N,N-trietilamina (15 ml) anhidra. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 10 horas, se enfrió y se diluyó con eter anhidro (250 ml). El bromhidrato de trietilamina precipitada se separó por filtración y el filtrado se concentró en vacío en baño de vapor. El aceite residual se disolvió en eter, se lavó tres veces con agua y se secó sobre carbonato potásico. Se añadió cloruro de hidrógeno etéreo en exceso a la solución etérea seca, dando el diclorhidrato de N-o-clorobencidrilo-N'-2-hidroxietyl-piperazina, punto de fusión 255°.

La piperazina base se liberó de este diclorhidrato (8 g)



y se disolvió en benceno. La solución (125 ml) se secó sobre carbonato potásico y se añadieron sucesivamente acetona (50 ml) y yoduro de metilo (4,5 g). La solución se dejó estar durante 24 horas y el yoduro de N'-o-clorobencidrilo-N-metil-N-2-hidroxi-
5 etilpiperazinio precipitado se recogió; tenía un punto de fusión de 213-214°. Se disolvió en acetona (200 ml) y se añadió eter anhidro (100 ml); el yoduro puro precipitado tenía un punto de fusión de 215-216°.

EJEMPLO 17

10 Una mezcla de N,N,N',N'-tetrametilhexametildiamina (1,7 g) O-2-bromoetil-O,O-difenil-fosfato (8,0 g) y carbonato sódico anhidro (5,0 g) en etanol (25 ml) se hirvió con refrigerante de reflujo durante 16 horas. La mezcla de reacción se
15 filtró y el filtrado se evaporó. La goma residual se agitó con una mezcla de agua (50 ml) y eter (50 ml). Se añadió al extracto acuoso una solución acuosa concentrada caliente de hidróxido bórico (10 g) y la solución se hirvió en atmósfera de nitrógeno con refrigerante de reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró y el sólido blanco se lavó con agua
20 caliente, dando la sal dibórica de la N,N'-di-(2-fosfatoetil) N,N,N',N'-tetrametilhexametildiamonio-dibetaina, punto de fusión superior a 300°.

Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Gran Bretaña el 31 de Marzo de 1960, bajo el número 11435/60, y el
25 20 de Enero de 1961, bajo el Número 2474/61, parciales, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.



265901

NOTA

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

5 1^o. - Un método de mejorar la absorción en la administración oral de un compuesto de amonio cuaternario que se absorbe mal por la vía gastro-intestinal, pero que tiene una acción farmacológica o quimioterápica sistémica potente al ser
10 administrado por la vía parenteral y cuyo catión contiene uno o más grupos hidroxil-alcoólicos, cuyo método comprende la fosforilación del compuesto a su ester fosfato.

15 2^o. - Un método para la preparación de un ester fosfato de un compuesto de amonio cuaternario, cuyo compuesto se absorbe mal por la vía gastro-intestinal, pero tiene una potente acción farmacológica quimioterapéutica sistémica al ser administrado por la vía parenteral y cuyo catión contiene uno o
20 más grupos hidroxil-alcoólicos, cuyo método comprende la hidrólisis o hidrogenólisis de un ester O,O-X¹,X²-fosfato del catión de amonio cuaternario, donde X¹ y X² son cada uno un grupo lábil.

25 3^o. - Un método para la preparación de un ester fosfato de un compuesto de amonio cuaternario, cuyo compuesto se absorbe mal por la vía gastro-intestinal, pero que tiene una potente acción farmacológica o quimioterapéutica sistémica al ser administrado por la vía parenteral y cuyo catión contiene uno o más grupos hidroxil-alcoólicos, cuyo método comprende la reacción del compuesto de amonio cuaternario con ácido



265901

fosfórico y pentóxido de fósforo.

4º. - Un método de hacer una composición farmacéutica, que comprende un ester fosfato de un compuesto de amonio cuaternario, cuyo compuesto es mal absorbido por el conducto gastro-intestinal, pero tiene una potente acción farmacológica o quimioterapéutica sistémica, al ser administrado por la vía parenteral y cuyo catión contiene uno o más grupos hidroxialcohol y un vehículo aceptable para el mismo, cuyo método comprende la inclusión del ester fosfato con el vehículo aceptable.

5º. - Un método de mejorar la absorción en la administración oral de un compuesto de amonio cuaternario.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

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

Madrid,

23 JUN 1951

P. A.