

296.176

296176



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

por VEINTE años

cuyo privilegio se solicita para todo el territorio nacional a favor de:

LABORATORIOS FERRER S.L.

entidad española con residencia en Barcelona calle Diputación nº 304 por:

"UN NUEVO COMPUESTO DEL ACIDO GLICIRRETINICO DE ACTIVIDAD MEDICAMENTOSA Y SU PROCEDIMIENTO DE FABRICACION"



Memoria descriptiva

5. Esta Patente hace referencia, conforme indica su enunciado, a un procedimiento químico industrial para la fabricación de un nuevo compuesto del ácido glicirretínico principalmente con el aluminio y al propio compuesto resultante que encuentra amplio campo de aplicaciones médicas, fundamentalmente en el tratamiento de las afecciones gástricas reemplazando, con ventaja a los protectores de la mucosa gástrica ya conocidos hasta el presente.

10. La regaliz viene siendo usada desde antiguo en Medicina como agente emoliente y edulcorante. Sin embargo no fue hasta 1948 que REVERS observó que grandes dosis del extracto de regaliz eran efectivas en el tratamiento de las úlceras gastro-duodenales. Por su parte MOLHUYSEN descubría en 1950 que dicho extracto poseía también una acción antiinflamatoria de tipo desoxicorticosteroide, acción que absorbió en seguida todo el interés de los investigadores.

15. Coincidiendo con el auge de la cortisona y sus primeros derivados, se estudiarón los principios activos del extracto de regaliz determinándose primeramente la actividad del ácido glicirricínico (GROEN, 1951), y posteriormente la del ácido glicirretínico, que se encontró más activo que el anterior (PELSER, 1953). Es en 1958 cuando FINNEY realiza un completo estudio del ácido glicirretínico, describiendo su acción antiinflamatoria general y equiparándolo por su estruc-

296176



tura química y acción a los corticosteroides, pero con la ventaja sobre éstos de no tener acciones del tipo glucocorticoide.

35. Aunque el ácido glicirretínico ha sido usado a partir de entonces tópicamente en Dermatología, su baja solubilidad le privaba de ser administrado parenteralmente para aprovechar su acción antiinflamatoria general, por lo que se orientó la investigación a la obtención de derivados más solubles, tales como el glicirretín-succinato (TURNER, 1960) o los ésteres básicos del α y β -glicirretínico (LAURIA, 1961).

40. Sin embargo, pronto dos causas han hecho decaer el interés por el ácido glicirretínico como antiinflamatorio general: por un lado, el gran aumento de actividad que han experimentado los derivados cortisónicos y, por otro, la aparición junto a la acción principal, de unos trastornos secundarios de tipo mineralo-corticoide que se manifiestan por retención hidrosalina, formación de edemas y trastornos circulatorios de diversa índole (MINVIELLE, 1963) y que hacen que sea desaconsejable la terapéutica antiinflamatoria general con ácido glicirretínico o sus derivados solubles.

45. Por todo ello y para aprovechar la acción protectora de la mucosa gástrica así como su actividad anti-ulcerosa, hemos dirigido nuestra experimentación a desarrollar derivados insolubles del ácido glicirretínico, principalmente con el aluminio, que le permiten ejercer su acción pro-



65. tectora local sin ser absorbidos y sin provocar, por tanto, síntomas secundarios de tipo mánara-locorticoide. El aluminio, además de insolubilizar el ácido glicirretínico, potencia su acción antiinflamatoria por su actividad local astringente, absorbente y antiácida ya conocida y disminuye la actividad proteolítica del jugo gástrico, por lo que reduce la agresividad de éste sobre la pared gástrica.

70. El procedimiento de obtención del compuesto desarrollado se caracteriza principalmente por disolver el ácido glicirretínico o bien un derivado suyo soluble, preferentemente un éster tal como el ácido acetilglicirretínico, el ácido propionilglicirretínico, el ácido succinilglicirretínico en un disolvente apropiado preferentemente metanol, etanol, butanol o acetona, haciendo luego reaccionar la solución formada por calentamiento a reflujo, con otra que contiene una base capaz de formar una sal soluble, preferentemente un hidróxido monovalente tal como el de amonio, de sodio o de potasio.

75. Seguidamente, bajo agitación y a temperatura ambiente, se añade a la solución anterior una solución acuosa conteniendo la cantidad estequiométrica de ión aluminio, calentando enseguida a una temperatura comprendida entre los 40 y 60°C. durante dos horas aproximadamente y prosiguiendo la agitación.

80. Posteriormente se concentra al vacío a baja temperatura y con enérgica agitación para

296176



95. eliminar totalmente el disolvente primitivo, formando un precipitado de glicirretato de aluminio que se recoge, lava y deseca.

Como ejemplos ilustrativos pero no limitativos, se relacionan a continuación dos posibles casos de realización del procedimiento de obtención:

100. Ejemplo 1º: A un matraz de 10.000 c.c. que contiene 6.000 c.c. de etanol se añaden lentamente con agitación 470,7 g. de ácido glicirretínico. Una vez bien disuelto se añaden 40 g. de NaOH en solución acuosa, elevando la temperatura a 40°C durante una hora.

105. Seguidamente, bajo agitación continua y a una temperatura de 20°C se añaden 171 g. de Sulfato de aluminio en solución acuosa, elevando la temperatura a 40-60°C durante 2 horas.

110. Posteriormente, se concentra al vacío a baja temperatura y con enérgica agitación para eliminar totalmente el etanol. Se forma un precipitado blanco que se recoge, se lava con agua destilada y finalmente se deseca en estufa a una temperatura de 110°C hasta peso constante.

115. Ejemplo 2º: A un matraz de 10.000 c.c. conteniendo 80 g. de hidróxido sódico disueltos en 6.000 c.c. de etanol de 95°, se añaden lentamente con agitación, 512,7 g. de ácido acetilglicirretínico calentando a reflujo a 85°C durante dos horas.

120. Se enfría la solución y, a la solución decolorada con carbón y filtrada, se añaden 171 g. de Sulfato de aluminio en solución acuosa, ele-

295176



125.

vando la temperatura a 40-60°C. durante dos horas.

Posteriormente se concentra al vacío a baja temperatura y con enérgica agitación para eliminar totalmente el etanol. Se forma un precipitado blanco que se recoge, se lava con

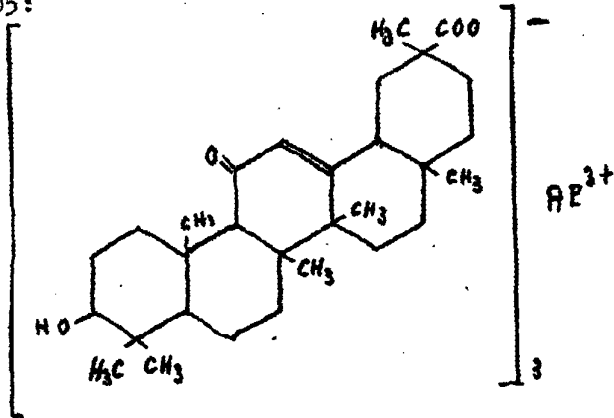
130.

agua destilada y finalmente se deseca en estufa a una temperatura de 110°C hasta peso constante.

El producto obtenido es un polvo amorfo impalpable de color blanco, cuya fórmula empírica es $(C_{30} H_{45} O_2)_3 Al$, y su peso molecular

135.

1436,05:



El glicirretato de aluminio es insoluble en agua y soluciones alcalinas y soluble en metanol, etanol, y acetona, hidrolizandose en soluciones ácidas.

140.

Para la administración en humanos y animales del glicirretato de aluminio se mezcla con los excipientes habituales en la técnica farmacéutica y entre ellos se adicionan hidroxido de aluminio en la proporción de 250 mg. por cada 50 mg. de glicirretato de aluminio.

145.

Para determinar la toxicidad crónica se han administrado 200 mg. diarios de glicirretato



150. de aluminio por Kg. de peso a un lote de ratas de aproximadamente 70 g. de peso por espacio de 60 días sin que se observara mortalidad ni alteración morfológica alguna de los órganos vitales. La curva ponderal ha sido idéntica a la de los animales del lote de control administrados con la misma cantidad de carboximetilcelulosa.

155. El glicirretato del aluminio actúa a la vez sobre el jugo gástrico y sobre la pared gástrica diferenciándose, por una parte, de los antiácidos y neutralizantes que actúan sólo modificando la calidad y cantidad del jugo gástrico y, por otra, del ácido glicirretínico y demás derivados de la regaliz, que ejercen sólo una acción protectora de la pared del estómago.

160. Este doble mecanismo de actuación del glicirretato de aluminio es importante como tratamiento etiopatogénico de las úlceras gastroduodenales, cuya etiología, no bien conocida, se sabe es el resultado de una autodigestión parietal consecuente al desequilibrio entre la actividad del jugo gástrico y el grado de resistencia de la pared del estómago.

165. Para demostrar estas acciones se han realizado diversas experimentaciones farmacológicas:

175. a) Se provocó una gastritis experimental en ratas de unos 100 g. de peso, mediante la administración de 60 mg. de ácido acetilsalicílico mezclados con goma arábiga y emulsionados en agua con un volumen total de 2 ml/animal. A cada animal del lote activo se le administraron además 500 mg.

295176



180 de glicirretato de aluminio emulsionados en 2 ml.
de solución de carboximetilcelulosa al 2%, mien-
tras a los del lote control solo se les adminis-
traron 2 ml. de la solución carboximetilcelulosa.
La protección obtenida por el glicirretato de alu-
185 minio fué del 85% en relación al control.
b) En otra experiencia se provocó artificialmente
a ratas una úlcera gástrica administrándoles du-
rante 3 días consecutivos 14 mg. de reserpina por
Kg. de peso. Los animales del lote activo recibie-
190 ron además 400 mg. de glicirretato de aluminio
por Kg. de peso. Al cuarto día se sacrificaron los
animales valorándose en ellos la presencia de zo-
nas irritadas de la mucosa, de coágulos y de úl-
ceras. La protección obtenida con el glicirretato
195 de aluminio fué del 44,1% en relación al lote con-
trol.
c) Se han determinado las acciones antisecretora,
antiácida y antipéptica después de la administra-
ción a conejos de 1 g. de glicirretato de alumi-
200 nio suspendido en solución de carboximetilcelulo-
sa al 2% con un volumen total de 10 ml. estable-
ciéndose una disminución relativa del volumen de
secreción, del 42, 2% y de la acidez total del
46%, pero sin que se modificara el pH ni la acti-
205 vidad proteolítica.
Clínicamente el glicirretato de alumi-
nio está indicado en las gastritis agudas, medica-
mentosas y crónicas, hiperclorhidrias, hipersecre-
ciones y úlceras gastroduodenales, y en general en
210 todos aquellos procesos que originan inflamación
de la mucosa gástrica y aumento de secreción y

296176



acidez del jugo gastrico.

215. Como ejemplo clínico citamos un caso de tuberculosis con amiloidosis renal con acusada intolerancia gástrica al P.A.S. en el que se consiguió una importante mejora con 600 mg. diarios de glicirretato de aluminio, desapareciendo totalmente las molestias gástricas al doblar la dosis. La tolerancia del preparado fué perfecta.

220. Otro paciente presentaba un ulcus asociado a una estenosis flogótico-espástica localizada en la región medio-bulbar. En anteriores brotes, el tratamiento a base de regimen, bismuto-alcalinos y sedantes con frenadores vagales, daba

225. un resultado tardío, no encontrándose el paciente totalmente libre de molestias hasta pasado aproximadamente un mes. El nuevo tratamiento a base de glicirretato de aluminio, 500 mg. diarios, reposo y alimentación pasada por batidora, logró la eliminación total de las molestias gástricas a los

230. 13 días.

235. Describas suficientemente las características fundamentales del nuevo compuesto y su procedimiento de fabricación a que se refiere esta Patente de Invención, se hace constar que ambos

forman un conjunto inseparable, ya que el proceso no tiene, ni puede tener, otra finalidad que la de obtener el citado compuesto. Asimismo se hace

240. constar que en el proceso se podran introducir todas aquellas modificaciones que la experiencia, la practica y la técnica pudieran aconsejar siempre que con ellas no se cambie, altere o modifique

296176



su idea fundamental que es la que se resume y concreta en la siguiente:

245.

N O T A

Se declaran de novedad y propiedad para todo el territorio nacional las siguientes:

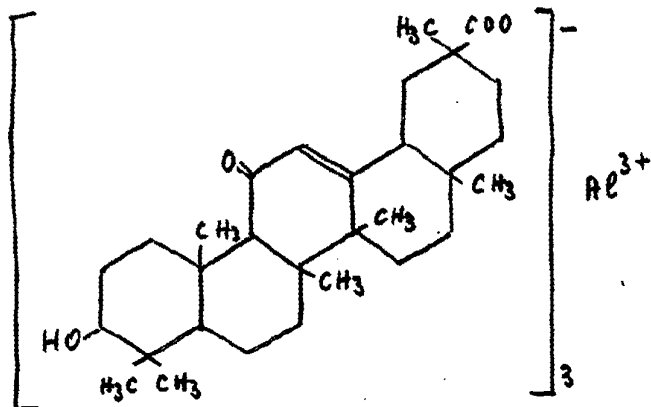
R E I V I N D I C A C I O N E S

250.

1ª.- Un nuevo compuesto del ácido glicirretínico de actividad medicamentosa y su procedimiento de fabricación que se caracteriza principalmente en hacer reaccionar en condiciones determinadas el ácido glicirretínico o alguno de sus derivados solubles, preferentemente un éster con una solución que contiene una base monovalente y posteriormente con una solución acuosa conteniendo la cantidad estequiométrica de ión de aluminio para obtener un producto cuya fórmula desarrollada es:

255.

2ª.- Un nuevo compuesto del ácido glicirretínico de actividad medicamentosa y su procedimiento de fabricación según la nota anterior que se caracteriza también en disolver el ácido glicirretínico o algunos de sus derivados solubles, preferen-



y con un peso molecular de 1436.05.

260.

2ª.- Un nuevo compuesto del ácido glicirretínico de actividad medicamentosa y su procedimiento de fabricación según la nota anterior que se caracteriza también en disolver el ácido glicirretínico o algunos de sus derivados solubles, preferen-



265. temente un ester en un disolvente apropiado preferentemente el metanol, butanol, etanol, o acetona, haciendo luego reaccionar la solución con otra solución que contiene una base capaz de formar una sal soluble, preferentemente un hidróxido monovalente tal como de amonio, de sodio o de potasio.
- 270.
- 3ª.- Un nuevo compuesto del ácido glicirretínico de actividad medicamentosa y su procedimiento de fabricación según las notas anteriores que se caracteriza también en que al producto resultante según las notas primera y segunda, bajo agitación y a temperatura ambiente, se le adiciona una solución acuosa conteniendo la cantidad estequiométrica de ión de aluminio, calentando enseguida hasta una temperatura comprendida entre los 40 y los 60°C, manteniéndose en estas condiciones durante aproximadamente dos horas y prosiguiendo la agitación.
- ,275.
- 280.
- 4ª.- Un nuevo compuesto del ácido glicirretínico de actividad medicamentosa y su procedimiento de fabricación según las notas anteriores que se caracteriza también en que el producto obtenido según las notas primera a tercera, se concentra al vacío, a baja temperatura y con energética agitación,
- 285.
- 290.
- 5ª.- Un nuevo compuesto del ácido glicirretínico de actividad medicamentosa y su procedimiento de

296176



295. fabricación según las notas anteriores que se caracteriza también en mezclarlo con los excipientes idóneos dependientes de la vía de administración, entre los que figura el hidróxido de aluminio en proporción de 5:1 con el glicirretato de aluminio, para el tratamiento en humanos y animales de las gastritis agudas, hiperclorhidrias, hipersecreciones, úlceras gastroduodenales y otros procesos que originan la inflamación de la mucosa gástrica.
- 300.
305. 6ª.- "UN NUEVO COMPUESTO DEL ACIDO GLICIRRETINICO DE ACTIVIDAD MEDICAMENTOSA Y SU PROCEDIMIENTO DE FABRICACION"
- Todo ello tal y como ha quedado descrito y reivindicado en la presente memoria que consta de doce hojas foliadas y mecanografiadas por una sola de sus caras.
- 310.

Madrid, 6 de Febrero de 1.964

PASCUAL CUNANIO
P.F.