



10

Nº. 339.699

339699

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: JULIUS SCHMID, INC.

RESIDENCIA: 423-439 West 55th Street, New York,

New York 10019, U.S.A.

ENUNCIADO: "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA
COMPOSICION QUE CONTIENE UN AGENTE ACTIVO ADE-
CUADO PARA SU EMPLEO EN EL TRATAMIENTO DE LA
HIPERTROFIA PROSTATICA Y EN LA ALTERACION DEL
METABOLISMO DE LOS LIPIDOS".

Prioridad: Patentes estadounidenses^o 623.847 del 17-3-67 y
544.712 " 25-4-66.

339699

10



1 De acuerdo con un aspecto de esta invención, una -
composición farmacéutica oralmente administrable (adecuada
para su empleo en el tratamiento de la hipertrofia prostá-
tica) y la alteración del metabolismo de los lípidos que -
5 comprende la reducción y control del nivel de colesterol -
en la sangre; comprende una unidad de dosificación entéri-
ca que incluye una dosis efectiva de un macroluro poliéni-
co, cuyo núcleo contiene de 5 a 7 enlaces dobles de carbon
a carbono conjugados y por lo menos una mitad hidroxílica
10 fijada a dicho núcleo, confinada dentro de un vehículo far-
macéutico sólido entérico, administrándose la citada dosis
efectiva en una proporción de 1 a 100 mg por kg de peso -
del organismo huésped, por día.

15 Las composiciones halladas adecuadamente efectivas
para el tratamiento de la hipertrofia prostática y la alte-
ración del metabolismo de los lípidos en mamíferos compren-
den una estructura molecular en la que está fijada a un nú-
cleo de macroluro poliénico por lo menos una mitad hidroxí-
lica (es decir, compuestos o composiciones antibióticos y
20 antihongos de macroluros poliénicos bien conocidos, que -
tienen una estructura molecular en la que se fija a un nú-
cleo de macroluro poliénico por lo menos un grupo hidroxí-
lo y por lo menos una mitad seleccionada entre el grupo -
consistente en azúcares aminos y derivados N-acilos de los
25 mismos, amins aromáticas y derivados N-acilos de ellas, -
carboxilos, alifáticos hidroxilos, carbonilos, metilos, -
alifáticos y epoxilos).

30 Los conocidos compuestos macroluros poliénicos han
sido producidos como antibióticos mediante cultivo de -
Streptomyces en diferentes medios y extracción de las sus-

339699

10



1 tancias de estos cultivos. Se ha demostrado en la literatu
ra que los conocidos compuestos poliénicos son (1) de peso
molecular bastante elevado (aproximadamente 700 a 1500); -
5 (2) contienen lactonas macrocíclicas, mejor conocidas por
macroluros (a los que en adelante se hará referencia por -
"compuestos macroluros poliénicos" y (3) cada uno posee un
cromóforo en el núcleo lactónico de 4 a 7 enlaces dobles -
conjugados (tetraenos, pentaenos, hexaenos y heptaenos) -
10 identificados mediante examen de espectros de absorción ul
travioletas. Estos sistemas conjugados son generalmente in
sustituídos (excepto los pentaenos metílicos y cualquiera
de la configuración "totalmente trans" o "cis-trans"). Ba-
sado en la evidencia obtenible hasta ahora, se indica que
15 los conocidos compuestos macroluros poliénicos contienen -
un anillo lactónico de 26 a 37 miembros, en el que todos -
los átomos del anillo, a excepción del único átomo de oxí-
geno, son carbonos. La evidencia obtenida hasta ahora indi
ca también que sólo se hallan presentes en los compuestos
macroluros poliénicos conocidos C, H, O y N.

20 El núcleo macroluro poliénico contiene una sección
lipofílica relativamente plana (cromóforo poliénico) y una
sección hidrofílica menos rígida, debido a la presencia de
sustitutivos altamente polares, particularmente hiroxilos,
25 así como otros sustitutivos que se expondrán detalladamen
te más adelante. Todos los compuestos macroluros poliéni--
cos conocidos contienen por lo menos una mitad hidroxílica
y en algunos casos por lo menos 6 mitades hidroxílicas. Es
difícil calcular el número preciso de funciones hidroxíli-
cas presentes en cada compuesto macroluro poliénico conoci
30 do, porque se han propuesto estructuras completas o casi -



1 completas para polienos en número relativamente reducido,
que son pimaricina (Ceder y colaboradores, Acta Chem. Scand.,
Vol. 18, páginas 72-125 (1964)); filipina (Ceder y colabo-
radores, Acta Chem. Scand., Vol. 18, páginas 558-560 (1964))
5 nistatina (Birch y colaboradores, Tetrabedron Letters, Vol.
23, páginas 1491-1497 (1964)); lagosina (Dhar y colaborado
res, J. Chem. Soc., página 842 (1964)); fungicromina (Cope
y colaboradores, J. Amer. Chem. Soc., Vol. 84, páginas -
2170-2178 (1962)).

10 Como grupo, los macroluros poliénicos exhiben gene
ralmente muy deficiente solubilidad en los disolventes or-
gánicos conocidos, tales como alcoholes inferiores, éste--
res, cetonas y éteres y son insolubles en agua. Los macro-
luros poliénicos exhiben una perfeccionada solubilidad en
15 mezclas de disolventes lipofílicos e hidrofílicos, por -
ejemplo soluciones acuosas de alcoholes inferiores, y una
elevada solubilidad en piridina acuosa. La buena solubili-
dad del compuesto macroluro poliénico se observa en disol-
ventes altamente polares, tales como sulfóxido dimetílico,
20 formamida, ácido acético glacial, etc.

Qualquier compuesto macroluro poliénico conocido -
puede tener sustitutivos enlazados al anillo, tales como -
azúcares aminos glicosidicamente enlazados, grupos aminoa-
rilos y sus derivados N-acilos, así como radicales carboxi
25 los, metilos, carbonilos, alifáticos, hidroxialifáticos y
epoxilos. La mayoría de los macroluros poliénicos son sus-
tancias anfotéricas. Algunos macroluros poliénicos, tales
como filipina, lagosina y fungicromina, son neutros. La -
acilación tiene por resultado la neutralización de las pro
30 piedades básicas y unas solubilidades perfeccionadas del -

339699

10



1 derivado N-acilado en varios medios, tales como disolven--
tes orgánicos, y permite fácilmente la formación de sales
solubles en agua como detalladamente se describe en la pa-
tente estadounidense nº. 3.244.590.

5 Los siguientes artículos deberán consultarse a efec-
tos de referencias sobre el descubrimiento, aislamiento y
propiedades químicas de los compuestos macroluros poliéni-
cos:

10 1. Vining "The Polyene Antifungal Antibiotics", -
Hindustan Antibiotics Bull., Vol. 3, páginas 32-54 (1960).

2. Waksman y colaboradores, "The Actinomycetes, -
Vol. III, Antibiotics of Actinomycetes" (Williams and Wil-
kins, Baltimore, 1962).

15 3. Droughet, "Nouveaux Antibiotiques Antifongiques"
Symp. Int. Chimiotherapie, Nápoles, 1961, páginas 21-50 -
(1963).

4. W. Oroshnik y colaboradores, "Fortschritte der
Chemie Organischer Naturstoffe", Vol. XXI, páginas 18-79 -
(1963).

20 La clase general de compuestos macroluros poliéni-
cos que han sido anteriormente descritos se expondrán aho-
ra más detalladamente con referencia a las cuatro distin--
tas clases de compuestos macroluros poliénicos, es decir -
tetraenos, pentaenos, hexaenos y heptaenos y a las sustan-
25 cias que entran dentro de cada una de esas clasificaciones
separadas. Todos los grupos contienen por lo menos un sus-
titutivo hidroxílico, como anteriormente se indica.

30 El grupo heptaeno de macroluros poliénicos es cla-
sificable por lo menos en cinco grupos, que pueden identi-
ficarse correspondientemente como sigue:

339699



1 A. Aromáticos I.- Identificados como los compues-
tos que contienen el núcleo macroluro heptaeno, un grupo
carboxilo, una sola mitad de azúcar amino (micosamina), -
glicosídicamente enlazada al núcleo macroluro y un radical
5 p-aminofenílico aldólicamente enlazado al núcleo macrolu-
ro. Representativos de este grupo son (a) la candicidina,
que puede ser idéntica a la tricomicina A, hamicina (comp-
nente menor), heptamicina, ascosina y levorina A₂; (b) tri-
comicina B, que puede ser idéntica a la levorina A₃; hami-
10 cina (componente mayor) y PA-150; y (c) levorina A.

 B. Aromáticos II.- Identificados como los compues-
tos que contienen el núcleo macroluro heptaeno, un grupo -
carboxilo, un azúcar amino (micosamina) glicosídicamente -
enlazado al núcleo macroluro, y un radical N-metil-p-amino
15 fenílico aldólicamente enlazado al núcleo macroluro. Macro-
luros poliénicos representativos de este grupo son: (a) can-
dimicina y (b) hamicina (componente menor del complejo ha-
micino).

 C. Aromáticos III.- Identificados como los compues-
20 tos que contienen el núcleo macroluro heptaeno, un radical
N-metil-p-aminofenílico aldólicamente enlazado al núcleo -
macroluro, y un azúcar amino (perosamina), glicosídicamen-
te enlazado al núcleo macroluro. Se indicará que la mitad
amina aromática que se acaba de identificar ha sido ante-
25 riormente referida incorrectamente en la literatura como -
mitad p-aminobencílica. Representativa de este grupo es la
fungimicina. Esta sustancia fué originalmente conocida por
el número 1968 y durante un breve intervalo identificada -
como perimicina y aminomicina.

30 D. No aromáticos.- Identificados como los compues-

- 7 -
339699



1 tos que contienen el núcleo macroluro heptaeno, una mitad
carboxílica y un solo azúcar amino (micosamina), glicosídi
camente enlazado al núcleo macroluro. Representativas de -
este grupo son: (a) candidina; (b) candidimina; (c) candi-
5 doína; (d) anfoterina B; (e) micoheptina; (f) levorina B;
y (g) antibiótico F-17-C.

 E. Heptaenos deficientemente definidos. Se ha des-
crito en la literatura una serie de compuestos macroluros
heptaenos, pero hasta ahora no han sido suficientemente ca
10 racterizados en cuanto a todos los sustitutivos enlazados
al núcleo macroluro poliénico. Estos macroluros heptaenos
son el heptaeno *Streptomyces abikoensis*, aureofacina, anti
biótico 757, aifactina A, aifactina B, antifungina 4915, -
eurotina A, antibiótico AE-56, antibiótico 2814-H, grubili
15 na, monicamicina, antibióticos A, B y C de especies strep-
tomyces relacionadas con el *S. viridans*.

 El grupo hexaeno de macroluros poliénicos es rela-
tivamente pequeño en comparación con los otros grupos. Has
ta ahora, los compuestos macroluros hexaenos no han sido -
20 estructuralmente elucidados con relación a sus sustituti-
vos en la misma medida que los otros compuestos macroluros
poliénicos. Los datos espectrales sobre los pocos materia-
les expuestos de esta clase indican que todos ellos contie
nen cromóforo hexaeno totalmente trans alfa, omega-disusti
25 tuído. Existe también evidencia que indica preliminarmente
la posibilidad de la presencia de mitades tales como radi-
cales carboxilos, carbonilos, metilos y aminos. Representa
tivas de este grupo son la medicidina, endomicina B (sinó
nima de hexilina B), criptocidina y flavácido.

30 El grupo pentaeno de compuestos macroluros poliéni



339699

1 cos es generalmente clasificable en dos grupos distintos,
es decir los compuestos cuyo cromóforo pentaeno es total--
mente trans e insustituído (aquí clasificados como "Grupo
1") y los compuestos cuyos espectros de absorción ultravio
5 leta indican que un sustitutivo metílico está situado en -
un enlace doble terminal del cromóforo pentaeno totalmente
trans (aquí clasificados como "Grupo II").

Grupo I.- Los pentaenos.

10 Identificados como los compuestos que contienen el
núcleo macroluro pentaeno (cromóforo insustituído), por lo
menos una mitad hidroxílica enlazada al núcleo y por lo me
nos un sustitutivo seleccionado entre la clase consistente
en una sola mitad de azúcar amino (micosamina) glicosídica
15 mente enlazada al núcleo macroluro, carboxilos, metilos, -
carbonilos, alifáticos y alifáticos hidroxílicos. Represen
tativas de este grupo son la eurocidina (igual a la seligo
cidina), fungicromatina, aliomicina, capacidina, distomici
na B, antibiótico PA-153, antibiótico nº 83, antibiótico -
nº 90, antibiótico 2814-P, pentaeno St. Effluvius y anti--
20 biótico A228.

Grupo II.- Pentaenos metílicos.

25 Identificados como los compuestos que contienen un
núcleo macroluro pentaeno dotado de un sustitutivo metíli-
co situado en un enlace terminal del cromóforo pentaeno to
talmente trans. Casi todos los pentaenos metílicos están -
exentos de mitades que contengan carboxilo y nitrógeno. El
único pentaeno metílico en el que se ha observado que con-
tiene un grupo amino y otro carboxilo es la moldcidina A.
La mayoría de estos materiales son neutros y contienen mu-
30 chos grupos hidroxilos (por ejemplo, diez en la fungicromi

339699



1 na). Otros sustitutivos tales como grupos alifáticos, hidro
xialifáticos y carbonilos, pueden estar enlazados al núcleo
del macroluro pentaeno metílico. Representativas de los pen
taenos metílicos son la fungicromina, filipina, durhamici-
5 na, lagosina (sinónima del antibiótico glaxo A-246), anti-
biótico del grupo de la eurocidina, pentamicina, pentaeno
metílico streptomyces sanguineus, cabicidina, moldcidina A
y pentafungina.

El grupo tetraeno de compuestos macroluros poliéni
10 cos se caracteriza por las sustancias que exhiben absorción
ultravioleta en la región de la longitud de onda más corta
mostrando λ λ máximos, todos los cuales entran dentro de
unas pocas m μ de los valores medios 319, 304,5 y 291 m μ .
El cromóforo se considera de configuración totalmente trans.
15 El núcleo del macroluro tetraeno contiene grupos hidroxii-
los y puede contener por lo menos un miembro seleccionado
entre la clase consistente en un azúcar amino, un carboxi-
lo, metilos, alifáticos, hidroxialifáticos y epoxilos. El
azúcar amino está glicosídicamente enlazado al núcleo del
20 macroluro tetraeno y en muchos casos es micosamina. Sin em-
bargo, el compuesto macroluro tetraeno PA-166 contiene el
azúcar amino perosamina. Representativas de los macroluros
tetraenos son la nistatina, rimocidina, cromina, anfoteri-
cina A, sistomicina, protocidina, estruscomicina (sinónima
25 del antibiótico 1163FE, lucensomicina), endomicina A (sinó-
nima de la helixina A), pimaricina (sinónima de la tennece-
tina), antibiótico 7071-RP, antibiótico PA-166, akitamici-
na, unamicina, tetraeno streptomyces gilvosporeus, tetrina,
albonowisina (sinónima del antibiótico B-73), tetraeno del
30 streptomyces fungicidicus, antibiótico AG-435 y yunamicina.

339699

10 MS



1 Aunque los específicos compuestos macroluros poli-
liénicos citados anteriormente se consideran bien conoci-
dos y totalmente identificados por sus nombres, se hace re-
ferencia en el Apéndice A (que forma parte de la presente)
5 para abundancia de identificación, a varias publicaciones
y patentes que describen estas sustancias e indican la ma-
nera en que pueden producirse u obtenerse.

Se comprenderá que cuando un compuesto macroluro
poliénico de la clase aquí descrita es idéntico a uno de -
10 los compuestos anteriormente citados, pero ha sido conoci-
do por otro nombre debido a una producción independiente o
a una producción acompañadora de otros antibióticos, la -
identificación de tales sustancias por el nombre expuesto
anteriormente pretende significar el mismo compuesto bajo
15 las demás designaciones.

Los derivados N-acilos de los compuestos macrolu-
ros poliénicos útiles para el tratamiento de la hipertro-
fia prostática y la alteración del metabolismo de los lípi-
dos de acuerdo con la presente invención, son generalmente
20 preparados mediante reacción del correspondiente anhídrido
ácido con la sustancia de macroluro poliénico. En general,
los derivados acilos son derivados de ácidos alifáticos mo-
nocarboxílicos, ácidos alifáticos dicarboxílicos aromáti-
cos. Así, los derivados acilos y sus sales farmacéuticamen-
25 te aceptables pueden definirse como derivados de un com-
puesto macroluro poliénico y un ácido orgánico, estando en-
lazado el grupo acilo del ácido por lo menos a un nitróge-
no amino del compuesto macroluro. Una detallada descripción
de la preparación de derivados N-acilos de compuestos ma-
30 croluros poliénicos puede encontrarse, por ejemplo, en la

339699



1 patente estadounidense nº 3.244.590.

Ejemplos de los ácidos adecuados son el fórmico, -
acético, propiónico, cloroacético, fenilacético, fenoxiacé-
tico, butírico, valérico, caproico, succínico, ftálico, 3-
5 nitróftálico, benzoico y benzoico sustituido.

Las unidades de dosificación de los compuestos ma-
croluros poliénicos para su administración oral pueden pre-
pararse en una variedad de formas sólidas, tales como cáp-
sulas y tabletas. La cantidad de dosis efectiva suministra-
10 da por cada cápsula o tableta carece de relativa importan-
cia, puesto que puede conseguirse la dosificación total me-
diante administración de una o varias tabletas o cápsulas,
o ambas. Las cápsulas empleadas pueden estar compuestas de
materiales tales como gelatina, derivados celulósicos, etc.
15 El ingrediente activo puede formularse con otros materia-
les de acuerdo con procedimientos convencionales, emplean-
do vehículos sólidos y lubricantes bien conocidos en el ar-
te. Ejemplos de vehículos sólidos son el almidón, el azúcar
y la bentonita.

20 Los siguientes ejemplos ilustran adecuadas formula-
ciones farmacéuticas que contienen los compuestos de esta
invención.

EJEMPLO 1

Se llena una cápsula de gelatina dura obtenible de
25 Robin Pharmacal Corporation (tamaño 00) con 0,83 g de lac-
tosa y 100 mg de candicidina, aproximadamente, triturándo-
se conjuntamente la lactosa y el ingrediente activo con ma-
no y mortero, hasta que resulta un polvo amorfo amarillo -
muy fino, antes del llenado de la cápsula. Evidentemente,
30 puede llenarse cualquier número deseado de cápsulas mez-

339699



1 clando conjuntamente cualquier cantidad de lactosa e ingre
diente activo en la misma relación de pesos anteriormente
indicada, de manera que cada cápsula contenga 100 mg de in
5 gredientes activo; la cantidad de éste puede alterarse ade
más en la medida deseada, variando la relación de pesos de
los materiales indicados.

EJEMPLO 2

Se secan 125 g de fécula de maíz y 2112,5 g de lac
tosa a 140°F (60°C) durante 12 horas, antes de efectuar la
10 composición. Después del secado, cada uno de estos materia
les es pasado a través de una criba de acero inoxidable -
con malla del nº 14. La fécula de maíz y la lactosa cerni
das son íntimamente mezcladas durante 30 minutos y a esta
mezcla se añade otra de 250 g de candicidina y 12,5 g de -
15 estearato magnésico. Se mezcla esto y luego se comprime -
por medio de una máquina productora de tabletas, en 5000
tabletas sustancialmente redondas, cada una de las cuales
contiene 50 mg de ingrediente activo y pesa 500 mg.

EJEMPLO 3

20 Pueden formularse tabletas entéricas para uso en -
esta invención, como sigue:

Se secan 16 g de fécula de maíz pulverizada (cali
dad U.S.P.) a 120°F (48,9°C) durante 12 horas y se pasan a
través de una criba de acero inoxidable con malla del nº 25.
25 La fécula de maíz cernida se mezcla luego con 255 g de lac
tosa anhidra (grado tableta directo). A esta mezcla se aña
den 4 g de estearato magnésico, seguido de 50 g de candici
dina. Luego se mezclan estos materiales en un molino de -
piedras menudas durante 30 minutos y se comprimen en una -
30 máquina de punzón simple que produce 1000 tabletas, cada -



339699

1 una de las cuales contiene 50 mg de ingrediente activo. Cada
tableta pesa aproximadamente 325 mg. La dureza media es
de 6, medida en un Ensayador de Durezas Monsanto.

5 Luego se colocan las tabletas en un recipiente re-
vestidor que gira a 29 rpm y se someten a aire caliente a
80°F (26,6°C) aproximadamente, durante unos 10 minutos. -
Luego se aplican 30 cms de una composición farmacéutica es
maltada, cuya composición está constituida por cera refina-
da y goma laca en escamas naranjas libre de colofonia, con
10 alcohol anhidro como medio para aquéllas. Se aplica talco
(U.S.P.) a las tabletas para evitar que se adhieran entre
sí o al recipiente, siguiéndose este procedimiento después
de la aplicación de cada revestimiento a las tabletas. Se
deja secar el revestimiento aproximadamente durante una ho-
15 ra. Luego se aplican tres revestimientos adicionales de ma-
nera análoga, comprendiendo cada revestimiento 30 cms. del
esmalte farmacéutico, con una hora aproximadamente de seca-
do entre la aplicación de los sucesivos revestimientos. -
Después de aplicarse cuatro revestimientos, las tabletas -
20 son secadas durante toda la noche a temperatura ambiente y
luego se aplican cuatro revestimientos más de igual manera,
con la excepción de que cada uno de éstos se deja secar al
aire durante 3 horas antes de aplicarse el siguiente. Cada
uno de los ocho revestimientos de las tabletas entéricas -
25 tiene aproximadamente 0,001 pulgada (0,025 mm.) de grosor.
Evidentemente el espesor del revestimiento puede controlar-
se variando la concentración del esmalte farmacéutico en -
el medio alcohólico.

30 Las tabletas entéricas son ensayadas de acuerdo -
con la prueba de desintegración in vitro para tabletas en-

339699



1 téricamente revestidas, que se describe en U.S.P. XVII, su
perando dicha prueba satisfactoriamente.

5 Aunque el número de revestimientos empleados en el
ejemplo anteriormente descrito es de ocho, se comprenderá
que hay muchos factores a considerar que permiten la varia
ción en el número de aquéllos, incluyendo el tamaño y for
ma de las tabletas o cápsulas, el tipo de revestimiento o
combinación de revestimientos, etc.

10 Para preparar adecuados revestimientos entéricos -
pueden emplearse otros procedimientos y materiales bien co
nocidos en el arte anterior. La selección de la sustancia
de revestimiento está supeditada en gran medida a conside
raciones relativas al pH y enzimas y al deseo de que la -
composición entérica se desintegre o disuelva cuando alcan
za la región del duodeno de la vía intestinal y no en el -
estómago. La desintegración o disolución de un revestimien
to entérico en la vía intestinal depende ordinariamente de
varios factores, los más importantes de los cuales son :
15 (1) la presencia de grupos ácidos en la sustancia entérica
que causen su insolubilidad en el ambiente a bajo pH del -
estómago, pero su solubilidad en la vía intestinal, debido
al superior pH (pero generalmente no alcalino) de los me
dios de la misma, y (2) la resistencia del revestimiento -
al ataque por las enzimas orales y gástricas. Por consi- -
25 guiente, a los fines de esta invención, el término entéri
co será aplicable a cualquier tableta o cápsula formulada
con un macroluro poliénico que mantenga la integridad del
núcleo de aquél durante su paso a través del estómago del
organismo huésped.

30 Ilustrativas de otras sustancias bien conocidas -

339699



1967

1 que pueden usarse para el revestimiento entérico, son las
siguientes: ftalato acetato de celulosa con vehículo resi-
noso; ftalato acetato de celulosa-bálsamo de tolú-goma la-
ca; ftalato acetato de celulosa con grasas y ceras; goma
5 laca-aceite de castor; goma laca amoniacada; goma laca-áci-
do esteárico-bálsamo de tolú; ácido esteárico-aceite de
castor sobre goma laca-gel de sílice, ftalatos acetatos de
celulosa con o sin plastificador y polvo o polvos espolvo-
reables; ftalatos ácidos de glucosa, fructosa, etc.; copo-
10 límeros ternarios de estireno, ácido metacrílico y semiés-
ter butílico de ácido maleico; resina alquídica-ácidos gra-
sos insaturados-goma laca; ftalato ácido polivinilo, etc.

Para una descripción del procedimiento de fabrica-
ción de formulaciones entéricas tales como las anteriormen-
15 te ejemplificadas, deberá hacerse referencia a las paten-
tes estadounidenses nº 2.196.768; 2.433.244; 2.455.790;
2.540.979, 2.858.252 y 3.080.346 y a las patentes británi-
cas nº 760.403 y 820.495.

La efectividad de los compuestos de esta invención
20 en el tratamiento de la hipertrofia prostática ha sido con-
firmada por ensayos realizados en mamíferos grandes, es de-
cir los de un peso de 1 kg por lo menos. Por ejemplo, se -
realizaron ensayos en perros para demostrar la eficacia de
los compuestos macroluros poliénicos en la reducción del -
25 tamaño de la glándula prostática.

En un estudio, se emplearon diez perros para de-
terminar la acción de la candicidina, cuyos resultados se
indican en la siguiente tabla I.

30 Se examinó en cada perro la presencia aparente de
una hipertrofia prostática por palpación. Todos ellos, con

339699



1 la excepción de dos, tenían por lo menos diez años. Se alojaron los perros en una perrera durante una semana antes - de la administración oral de la candicidina. Durante el período de aclimatación, aquéllos se ajustaron a la alimentación y condiciones normales de vida en la perrera. Un exámen minucioso de los perros, incluyendo electrocardiografía, se llevó a cabo durante el período de aclimatación. -
5 Cuatro de ellos mostraron una condición cardíaca, no habitual en perros de mayor edad, que fué confirmada por electrocardiografía y subsiguientemente en la autopsia. Esta -
10 condición cardíaca no afectó al curso del ensayo experimental y en realidad ayudó a establecer que, incluso en presencia de tal condición, puede administrarse con seguridad la candicidina.

15 Después del período de aclimatación de una semana, se realizó una laparatomía quirúrgica en cada uno de los -
perros bajo anestesia general. Se midió la glándula prostática en tres dimensiones, lateral, craneal-caudal y dorsal-ventral y fué palpada para determinar su consistencia. Se
20 efectuó una observación visual de la vejiga, los intestinos, poco caudal del riñón y bazo, realizándose palpación del hígado y el riñón. En todos los perros, a excepción de tres, se tomó una biopsia a punzón de la próstata. La muestra biópsica tomada del hemisferio izquierdo de la glándula
25 prostática fué fijada en formalina para su examen histológico y microscópico. La omisión de la biopsia en tres de los perros se hizo como control para determinar si el trauma de retirar la biopsia de la glándula prostática podía -
tener alguna influencia sobre la inflamación y tamaño del
30 tejido prostático. Además, se tomaron muestras de sangre y



339699

1 orina para el ensayo de la candicidina y examen rutinario.

Se dejó a los perros recuperarse de la laparatomía quirúrgica, después de lo cual cada uno de ellos fué sometido a un régimen de administración oral de candicidina de acuerdo con el plan de administración dosificada que se indica en la siguiente tabla I. La droga fué administrada en una cápsula de gelatina dura con la alimentación de los animales.

10

-

-

-

15

-

-

-

20

-

-

-

-

25

-

-

-

30

-



18 Pcs

339699

339699

TABLA 1

Perro nº	Procedimiento	Edad (años)	Dosis día (mg)	Días de dosificación.	Peso cuer- po animal (libras) (kgs.)	Tamaño de la próstata***			% disminución tamaño - glándula respecto volu- men inicial
						Lateral mm	Graneal-caudal mm	Dorsal ventral	
1	Primera lapa- ratomía	10-13	100	30	53 (12,0)	45	35	40	
5	Segunda lapa- ratomía	10-13	200	20	40 (18,1)	40	35	40	11,0
	Autopsia				41 (18,6)	42	45	31	7,0
2	Primera lapa- ratomía	4	100	30	25 (11,3)	20	20	15	
	Segunda lapa- ratomía		0	20	20 (9,0)	17	17	10	51,5
	Autopsia			20	20 (9,0)	17	19	14	24,5
3	Primera lapa- ratomía	13	100	30	55 (24,9)	26	30	25	
	Segunda lapa- ratomía		400	14	44 (19,9)	26	30	22	12,0
	Autopsia				36 (16,3)	26	25	25	17,0
4	Primera lapa- ratomía	10	100	30	72 (32,6)	50	50	40	
	Segunda lapa- ratomía		600	14	61 (27,6)	41	39	32	48,8
	Autopsia				50 (22,6)	35	35	27	77,0
5	Primera lapa- ratomía	17	200	30	32 (14,5)	40	40	30	47,0
	Autopsia				20 (9,0)	34	25	30	
6	Primera lapa- ratomía	10	300	30	39 (17,6)	37	30	28	8,5
	Autopsia				25 (11,3)	34	35	25	
7 ^a	Primera lapa- ratomía	8	300	30	33 (14,9)	37	26	25	21,0
	Autopsia				28 (12,7)	27	26	27	
8 ^a	Primera lapa- ratomía	15	300	5	30 (13,6)	60	50-55	45	26,5
	Autopsia				-	55	45-50	40	
9 ^a	Primera lapa- ratomía	11-13	300	30	30 (13,6)	42	42	34	65,0
	Autopsia				20 (9,0)	30	28	25	
10	Primera lapa- ratomía	10-11	300	30	34 (15,4)	35	28	28	67,2
	Autopsia				25 (11,3)	22	24	17	

* La dosis diaria administrada después de la primera laparatomía.

** La dosis diaria administrada después de la segunda laparatomía.

*** El volumen de la próstata se calcula aproximadamente multiplicando las tres dimensiones indicadas.

a Sin biopsia.

18 Bcs

339699



699

TABLA 1

Días de dosifi- cación. (mg)	Días de dosifi- cación.	Peso cuer- po animal (libras) (kgs.)	Tamaño de la próstata***			% disminución tamaño - glándula respecto volu- men inicial
			Lateral mm	Craneal- caudal mm	Dorsal ventral	
		53 (12,0)	45	35	40	
0	30	40 (18,1)	40	35	40	11,0
0	20	41 (18,6)	42	45	31	7,0
		25 (11,3)	20	20	15	
0	30	20 (9,0)	17	17	10	51,5
0	20	20 (9,0)	17	19	14	24,5
		55 (24,9)	26	30	25	
0	30	44 (19,9)	26	30	22	12,0
0	14	36 (16,3)	26	25	25	17,0
		72 (32,6)	50	50	40	
0	30	61 (27,6)	41	39	32	48,8
0	14	50 (22,6)	35	35	27	77,0
		32 (14,5)	40	40	30	47,0
0	30	20 (9,0)	34	25	30	
		39 (17,6)	37	30	28	8,5
0	30	25 (11,3)	34	35	25	
		33 (14,9)	37	26	25	21,0
0	30	28 (12,7)	27	26	27	
		30 (13,6)	60	50-55	45	26,5
0	5	-	55	45-50	40	
		30 (13,6)	42	42	34	65,0
0	30	20 (9,0)	30	28	25	
		34 (15,4)	35	28	28	67,2
0	30	25 (11,3)	22	24	17	

a después de la primera laparatomía.

a después de la segunda laparatomía.

e calcula aproximadamente multiplicando las tres dimensiones indicadas.

18 B2

339699



NOV. 1967

Tamaño de la próstata***

Lateral mm	Craneal- caudal mm	Dorsal ventral	% disminución tamaño - glándula respecto volu- men inicial
45	35	40	
40	35	40	11,0
42	45	31	7,0
20	20	15	
17	17	10	51,5
17	19	14	24,5
26	30	25	
26	30	22	12,0
26	25	25	17,0
50	50	40	
41	39	32	48,8
35	35	27	77,0
40	40	30	47,0
34	25	30	
37	30	28	8,5
34	35	25	
37	26	25	21,0
27	26	27	
60	50-55	45	26,5
55	45-50	40	
42	42	34	65,0
30	28	25	
35	28	28	67,2
22	24	17	

aparatomía.

aparatomía.

multiplicando las tres dimensiones indicadas.



1 Como se indica en la Tabla I, se realizó una segun
da laparatomía quirúrgica en cuatro de los diez perros, -
porque estos cuatro perros fueron luego sometidos a una do
sis alterada de candicidina para determinar si el incremen
5 to de la dosis de la droga o la interrupción de la dosifi
cación podrían afectar al tamaño de la próstata. Los seis
perros restantes fueron sacrificados y sometidos a autop--
sia después de completarse la administración de candicidi
na. Los cuatro perros en los que se realizó una segunda la
10 paratomía fueron sometidos a autopsia después de completar
se la administración de candicidina durante el período es
pecificado en la anterior tabla.

 En el momento de la segunda laparatomía y en la -
autopsia, se midió la glándula prostática y se tomaron -
15 muestras biópsicas de la misma en cada perro, con la excep
ción de los tres indicados en la tabla, de los que no se -
tomó ninguna muestra biópsica.

 Además, en la autopsia, se tomaron muestras histo-
lógicas de los órganos generales, próstata, vejiga, pán--
20 creas, riñón, cápsula suprarrenal, hígado, bazo, testicu--
los, intestinos, ciego, pulmón, toroides y corazón, para -
su ulterior exámen microscópico a fin de determinar si ha
bían ocurrido reacciones tóxicas. Todos los tejidos retira
dos fueron fijados en formalina y preparados para su exá--
25 men microscópico. El estudio histológico de los órganos -
enumerados no reveló ninguna evidencia de toxicidad de la
droga.

 En la autopsia, se obtuvieron muestras de sangre y
orina para su ensayo. El método de ensayo consistió esen--
30 cialmente en el procedimiento descrito para el ensayo de -



339699

1 nistatina-candicidina en "Assay Methods of Antibiotics",
1955, un método de laboratorio, Donald G. Grove y William
D. Randall, páginas 116-119: Método 2. Las muestras del sue-
ño y orina de los perros, investigadas microbiológicamente,
5 no mostraron ninguna actividad anti-hongo. Los ensayos esta-
blecen la ausencia de candicidina en la sangre y orina de -
los animales de ensayo.

Como se muestra en la anterior tabla, el trauma in-
ducido por la retirada de una biopsia de la glándula prostá-
tica no fué la causa de la reducción en el tamaño del teji-
do prostático. El aparente aspecto y medidas de la glándula
10 prostática, tomadas antes de la administración de la candici-
dina y en laparatomías realizadas después de que había sido
administrada la droga, revelaron una marcada reducción del
tamaño de la glándula prostática y una consistencia normal
15 de la misma, propia de una edad considerablemente inferior
del perro. El exámen microscópico de las muestras biópsicas
de la glándula prostática de cada perro, tomadas en cada -
uno de los procedimientos quirúrgicos realizados confirmó -
20 la observación superficial de un aspecto normal y una sus-
tancial reducción de tamaño.

La evaluación histológica de las biopsias prostáti-
cas de perros tomadas antes de la administración de candici-
dina y en laparatomías, no reveló ninguna citotoxicidad en -
25 la glándula. La agrandada glándula prostática anterior a la
administración de la droga se caracteriza por un considera-
ble empenachado o papilación epitelial; las cédulas son -
grandes, columnares con citoplasma granular y los acinos -
glandulares están comprimidos. La marcada reducción en el -
30 tamaño de la glándula prostática después de la administración

339699



1967

1 de la candicidina va acompañada de una disminución en el -
tamaño de las células epiteliales columnares, que son en -
su mayoría cuboidales, una disminución o ausencia de granu-
laridad y reducción o ausencia de papilaciones.

5 Como se indica en la tabla anterior, la pérdida de
peso del cuerpo no parece estar relacionada en ningún modo
cuantitativo con la dosis de la droga administrada, puesto
que los perros que recibieron 100 mg/día mostraron una pér-
dida de peso no menor ni mayor que los animales que reci-
10 bieron una dosificación más elevada. Los datos muestran -
también que un corto tiempo de administración, observado -
con el perro nº 8, de un nivel de dosificación relativamen-
te elevado, 300 mg diarios durante 5 días, logró una nota-
ble reducción en el tamaño de la glándula prostática. En -
15 el caso del perro nº 2, la administración de candicidina -
fué interrumpida después de la segunda laparatomía, como -
se indica en la tabla, y después de 20 días más de ausen-
cia de administración de la droga, se observó que la glán-
dula prostática empezaba a aumentar de tamaño y había con-
20 seguido aproximadamente un 50% de vuelta hacia el volumen
observado al comienzo del experimento. Sin embargo, en es-
te perro la glándula prostática no mostraba inicialmente -
un agrandamiento patológico.

25 En algunos de los perros se produjeron diarrea y -
vómitos tras la administración oral de la candicidina, pe-
ro estos efectos fueron vencidos al proporcionarse a los -
perros un suplemento de complejo de vitamina B y lactobaci-
los.

30 Se efectuaron ensayos similares en perros usando -
nistatina (un tetraeno). El aspecto aparente y mediciones -

339699



1967

1 de la glándula prostática, efectuadas antes de la adminis-
tración de nistatina y en laparatomías efectuadas después
de la administración de la droga, revelaron una reducción
de tamaño de la citada glándula, pero en grado menor que -
5 en los perros tratados con candicidina.

Como se ha indicado con anterioridad, las composi-
ciones de esta invención tienen el efecto de alterar el me-
tabolismo de los lípidos que incluye la reducción y/o el -
control de triglicéridos, colesterol, lipoproteínas, etc.,
10 en los mamíferos, produciendo un agente útil para el trata-
miento de aquellas condiciones que se creen asociadas con
el metabolismo de los lípidos.

La efectividad de los compuestos para reducir el -
nivel de colesterol en la sangre, se ha demostrado en prue-
15 bas hechas en grandes mamíferos, es decir en aquellos que
por lo menos pesaban 1 kg. Por ejemplo, las pruebas hechas
en perros con candicidina demuestran la efectividad de los
compuestos de macrolida poliénica que incluyen la reduc- -
ción de los niveles de colesterol en la sangre y la reduc-
20 ción en el contenido de ácidos grasos en la sangre.

El procedimiento básico usado para la determina- -
ción de los niveles de colesterol es el método de J.P. Pe-
ters y de D-D. Van Slyke, tal como se describe en el texto
del "Quantitative Clinical Chem." Vol. II, pp. 504-508 (Wi-
25 lliams & Wilkins), determinándose el contenido de ácido -
graso de acuerdo con el procedimiento descrito en la pági-
na 478 de ese texto.

Los niveles medios de control de suero lípido se -
establecen antes de la administración de la candicidina a
30 los perros estabilizados (preparados) con una dieta o régi-

339699



1 men alimenticio. Después que los valores medios de control
del suero lípido han sido obtenidos, 20 mg/kg del peso del
cuerpo se administran oralmente dos veces al día, una por
la mañana y la segunda dosis unas 6 u 8 horas más tarde, -
5 conteniendo cada una de las dosis 10 mg de ingrediente ac-
tivo. Después de dos semanas de administración oral se -
prueban muestras de sangre para determinar el contenido -
del suero de colesterol y de ácido graso. Todas las mues-
tras de sangre para ensayo se sacan 12 horas antes por lo
10 menos de que se le haya administrado cualquier clase de co-
mida (excepto agua). La administración de la candicidina -
se continúa y las muestras de sangre se analizan de nuevo
al final de cada semana de administración para determinar
el contenido del suero de colesterol y el de ácido graso.

15 Aunque la presente invención no está basada en con-
sideraciones teóricas, se cree que el posible mecanismo -
por el cual las composiciones de esta invención muestran -
su acción, es a través de la formación de un complejo en -
el tracto intestinal con esteroides, tal como colesterol, -
20 evitando así la absorción del esteroide formado. Por lo tan-
to, para que la alteración del metabolismo de los lípidos
ocurra no es necesario que se produzca la absorción de las
composiciones de esta invención. En principio mermando la
absorción de los esteroides es posible que estimulase la li-
25 beración de materiales almacenados en los tejidos (ácidos
grasos, triglicéridos, esteroides, etc.) lo cual puede dar
lugar en algunos casos a un incremento inicial en los nive-
les de suero, que será seguido después por una disminución
cuando se ha conseguido el equilibrio.

30 Otros ensayos efectuados con compuestos macroluros

339699



1 poliénicos en mamíferos indican que cuanto mayor sea el -
cromóforo en el núcleo del macroluro, más efectivo será el
compuesto en el tratamiento de la hipertrofia prostática y
reducir y/o controlar el metabolismo de los lípidos. En -
5 consecuencia, los compuestos macroluros heptaenos son pre-
feriblemente usados porque se ha observado que generalmen-
te producen los mejores resultados. Los compuestos macrolu-
ros tetraenos, por otra parte, no son tan efectivos en el
tratamiento de hipertrofia prostática como los macroluros
10 que tienen de cinco a siete enlaces dobles conjugados.

Se indicará asimismo que la división u otra altera-
ción del núcleo del macroluro que abra el anillo lactónico
destruirá la actividad de los compuestos, como lo hará la
alteración del cromóforo presente en el núcleo por hidroge-
15 nación total.

Como ninguno de los sustitutivos observados en los
compuestos macroluros, tales como azúcares aminos, aminos
aromáticas, carboxilos, carbonilos, metilos, alifáticos, -
epoxilos, etc., se encuentra en la totalidad de los com- -
20 puestos macroluros poliénicos aquí descritos, ello sugiere
que tales sustitutivos, a excepción de la función hidroxí-
lica, no son esenciales para conseguir una reducción en el
tamaño de la glándula prostática o alterar el metabolismo
de los lípidos sino más bien que la estructura activa es -
25 el anillo del macroluro que contiene una porción cromófora
conjugada (sección lipofílica) y la porción hidrofílica -
flexible.

Los ensayos realizados con varios compuestos macro-
luros polienos, incluyendo la filipina, anfotericina B y -
30 fungimicina, indican que los grupos de cadenas laterales -



339699

1 comúnmente observados en los compuestos macroluros poliéni-
cos no son esenciales para la actividad en el tratamiento
de la hipertrofia prostática o la alteración del metaboli-
5 mo de los lípidos.

5 A fin de obtener el más alto grado de eficacia de
las composiciones de esta invención para una dosis determi-
nada de ingrediente activo, es necesario usar una tableta
o cápsula entérica. Así, cuando se use un específico com-
puesto macroluro poliéni-
10 rico, la totalidad del compuesto permanecerá intacta cuan-
do alcance la vía intestinal, siempre que la composición -
de revestimiento entérica conserve su integridad en el es-
tómago. Por otra parte, la administración de la misma do-
sis en una formulación farmacéutica sólida standard, puede
15 tener por resultado la división de cualquier azúcar amino
presente o de otros grupos análogamente sensibles a las -
condiciones gástricas. Tal división puede tener además por
resultado la alteración del núcleo del macroluro poliéni-
co disminuyendo así la eficacia del ingrediente activo.

20 La dosificación efectiva de los compuestos de esta
invención depende de la severidad de la condición, la fase
y las características individuales de cada mamífero trata-
do. Se prevé que las composiciones sean generalmente admi-
nistradas en un nivel de dosificación comprendido entre 1 y
25 100 mg de ingrediente activo por kg de peso del organismo
por día y preferiblemente entre 5 y 40 mg por kg de peso -
del organismo, por día.

En resumen, la Patente de Invención que se solici-
ta, recaerá sobre las siguientes:

30 - REIVINDICACIONES -

339699



1 1. Procedimiento de preparación de una composición
que contiene un agente activo adecuado para su empleo en -
el tratamiento de la hipertrofia prostática y en la altera
ción del metabolismo de los lípidos, caracterizado porque
5 dicho agente es un macroluro poliénico, por la confinación
de dicho macroluro dentro de un vehículo farmacéutico sólido
entérico para formar una formulación oralmente adminis-
trable, y por el empleo de una cantidad unitaria de dosifi-
cación de dicho macroluro, para depositar de 1 a 100 mg de
10 macroluro por kg de un organismo huésped que contenga di-
cha glándula prostática, por día.

 2. Procedimiento según la reivindicación 1, carac-
terizado porque el núcleo de dicho macroluro poliénico con-
tiene de 4 a 7 enlaces dobles de carbono a carbono conjuga-
dos y por lo menos una mitad hidroxílica fijada a dicho nú-
15 cleo.

 3. Procedimiento según la reivindicación 2, carac-
terizado porque dicho núcleo contiene de 26 a 37 átomos -
anulares e incluye un azúcar amino glicosílicamente enlaza-
do al citado núcleo.
20

 4. Procedimiento según cualquiera de las anterio--
res reivindicaciones, caracterizado porque el núcleo de di-
cho macroluro tiene 7 enlaces dobles conjugados y por lo -
menos una mitad hidroxílica enlazada a dicho núcleo.

25 5. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3,
caracterizado porque el núcleo de dicho macroluro tiene 6
enlaces dobles conjugados y por lo menos una mitad hidroxíli-
ca enlazada a dicho núcleo.

30 6. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3,
caracterizado porque el núcleo de dicho macroluro tiene 5

339699



1 enlaces dobles conjugados y por lo menos una mitad hidroxí
lica enlazada a dicho núcleo.

5 7. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3,
caracterizado porque el núcleo de dicho macroluro tiene 4
enlaces dobles conjugados y por lo menos una mitad hidroxí
lica enlazada al citado núcleo.

10 8. Procedimiento según la reivindicación 1, carac-
terizado porque el macroluro es candicidina, anfotericina
B, fungimicina, filipina, pimaricina, derivado N-acetilado
de candicidina, derivado N-acetilado de fungimicina o deri-
vado N-acetilado de anfotericina B.

9. Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 8
caracterizado porque el macroluro es candicidina.

15 10. Procedimiento según cualquiera de las anterio-
res reivindicaciones, caracterizado por la transformación
en tabletas de la composición de manera que el vehículo en-
térico sea el revestimiento de la tableta.

20 11. Procedimiento según las reivindicaciones 1 a 9
caracterizado por el encapsulado de la composición de mane-
ra que el miembro encapsulador sea el vehículo entérico, -
siendo dicho miembro una sustancia que mantenga la integri-
dad del macroluro durante su paso a través del estómago -
del organismo huésped.

25 12. Procedimiento según la reivindicación 11, ca-
racterizado porque el vehículo entérico es una gelatina du-
ra.

30 13. Procedimiento según cualquiera de las anterio-
res reivindicaciones, caracterizado por el adicional mez-
clado del macroluro, que queda confinado dentro del vehícu-
lo entérico, con un vehículo farmacéutico sólido.

339699



1

14. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita :
"PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA COMPOSICION QUE CONTIENE UN AGENTE ACTIVO ADECUADO PARA SU EMPLEO EN EL TRATAMIENTO DE LA HIPERTROFIA PROSTATICA Y EN LA ALTERACION DEL METABOLISMO DE LOS LIPIDOS".

5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva que consta de veintiocho páginas mecanografiadas.

10

Madrid, 24 de Abril de 1.967

BERNARDO UNGRIA

P.P.

A handwritten signature in dark ink, appearing to be 'B. Ungria', is written below the typed name and initials. The signature is stylized and somewhat cursive.

15

20

25

30