

350551

26 JUN 1967



MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: (1). GERHARD LEVY
(2). VAL FRANCIS COTTY.

RESIDENCIA: (1). 169 Surrey Run, WILLIAMSVILLE,
New York, Estados Unidos.
(2). 236 Avon Road, WESTFIELD, New
Jersey, Estados Unidos.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE AC-
CION PROLONGADA EN DOSIS ADMINISTRABLES
EN FORMA ORAL".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 657,496 del 1-8-1967.



1 Este invento se refiere a la administración por vía
oral de glucurónidos de ésteres o de éteres farmacéuticamen
te activos y a composiciones que los contienen. Más parti-
cularmente se refiere a la utilización per se de estos glu-
5 curónidos y a su empleo como componentes de composiciones
farmacéuticas de acción prolongada.

Se sabe que el ácido glucurónico se condensa con com-
puestos que contienen grupos hidroxilo (incluyendo el grupo
hidroxifenólico), así como con compuestos con grupos carbo-
10 xílicos; en el primer caso se forman glucurónidos de tipo
éter, en tanto que en el último se obtienen glucurónidos
de tipo éster. Estos glucurónidos se producen in vivo y apa-
recen en la orina como glucurónidos tras la ingestión de
benzoato sódico o salicilato sódico. También se han prepara-
do por biosíntesis, empleando determinados microtomizados
15 de tejidos como medio para formar el glucurónido (J. of
Biological Chem., Vol. 234, Nº 1, páginas 201-205) así como
sintéticamente (Proceeding of the Iowa Academy of Science,
Vol. 61, Páginas 217-224).

20 Los glucurónidos de muchas drogas son, en general,
compuestos muy polares y, cuando se administran por vía
oral, no se absorben como tales. Sin embargo el intestino
grueso contiene el enzima beta-glucuronidasa que hidroliza
fácilmente los glucurónidos de las drogas y deja la droga
25 libre la cual puede entonces ser absorbida. Como solamente
contiene la beta glucuronidasa el intestino grueso, y no el
intestino delgado, la administración oral de los glucuróni-
dos de las drogas conduce a una absorción retardada de la
droga respectiva, siendo este retraso de unas 4 a 6 horas.

30 Estas características de los glucurónidos de las dro-



1 gas presentan una doble ventaja. Por una parte permiten la
administración del medicamento a pacientes que de otra for-
ma sufrirían de irritación gástrica al administrarles la
5 droga por vía oral en forma libre. Además permiten la pre-
paración de composiciones farmacéuticas de acción prolon-
gada.

10 Un objeto del presente invento es proporcionar un mé-
todo para administrar una droga en una forma que disminuya
su tendencia a provocar irritaciones gástricas en indivi-
duos propensos a este tipo de irritaciones.

También es un objeto del presente invento proporcio-
nar una composición farmacéutica de acción prolongada.

15 Un nuevo objeto de este invento es también proporcio-
nar una forma de dosificación activa prolongada que no es-
té sujeta a alteraciones con el tiempo, cosa corriente en
las preparaciones de acción prolongada actuales, v.g.,
las preparaciones sólidas que utilizan revestimientos de
resina, lípidos, etc.

20 Los glucurónidos de las drogas utilizados en este in-
vento son demasiado polares para absorberse y acumularse
en la mucosa gástrica. En consecuencia, únicamente quedará
la droga libre en la región distal del conducto gastroin-
testinal en donde la beta-glucuronidasa podrá hidrolizar a
los glucurónidos de las drogas, dejando a éstas en su es-
25 tado libre. En consecuencia, no es posible que se produzcan
irritaciones gástricas. Por otro lado, como el glucurónido
de una droga se puede administrar fácilmente en solución,
se evita también la irritación por contacto que se da con
ciertas drogas sólidas.

30 Con respecto al aspecto del invento concerniente a la



1 preparación de composiciones farmacéuticas de acción pro-
longada, se pueden formular mezclando la droga adecuada en
forma libre con el glucurónido de la droga. Este glucuróni-
do puede ser bien el glucurónido de la droga que se halla
5 también presente en estado libre o puede ser el glucurónido
de otra droga con propiedades farmacológicas análogas a las
de la droga que se encuentra en estado libre. Las drogas em-
pleadas pueden contener grupos hidroxilos, grupos carboxilo
o una combinación de los dos. En consecuencia los glucuró-
10 nidos de las drogas pueden ser del tipo éter, del tipo és-
ter o una combinación de los dos.

 Cuando se administra a un paciente este tipo de prepa-
raciones se produce en primer término una absorción rápida
de la droga en forma libre. Transcurridas unas 4 a 6 horas
15 seguirá la absorción de la droga resultante de la hidrólisis
enzimática del glucurónido de la droga lo que tiene lu-
gar en el intestino.

 Los glucurónidos de las drogas se puede utilizar de
acuerdo con el presente invento como sólidos en forma de
20 cápsulas y similares. No obstante, y debido a su extraordi-
naria solubilidad en el agua, se pueden preparar en solución
o en una forma de administración tal (v.g. polvos, gránu-
los, tabletas, etc.) que puedan disolverse en agua momen-
tos antes de su ingestión. Además los glucurónidos se pres-
25 tan a su utilización en soluciones acuosas como una forma
de administración de acción prolongada.

 Esto es evidentemente mucho más sencillo de preparar
que los productos farmacéuticos sólidos de acción prolonga-
da de uso actual que requieren un revestimiento previo de
30 los ingredientes activos u otro procedimiento similar para



1 obtener esta liberación prolongada. Por otra parte, esta forma de dosificación de acción prolongada se administra fácilmente a niños y a ancianos a los que resulta difícil tragar los voluminosos medicamentos sólidos de efecto prolongado
5 actualmente en uso. Además, la forma de dosificación de efecto prolongado del invento supera la dificultad con que se tropieza por el vaciamiento gástrico variable que acompaña a la administración de formas sólidas de dosificación de acción prolongada.

10 El presente invento es aplicable a cualquier droga que pueda prepararse en forma de un glucurónido. Como se señaló anteriormente, éstas se encuentran en general comprendidas entre dos clases de compuestos: (a) aquéllos que son ácidos carboxílicos y forman glucurónidos ésteres y (b)
15 aquéllos que contienen grupos hidroxilo fenólicos o alcohólicos y forman glucurónidos éteres. Si la droga contiene los dos grupos funcionales puede utilizarse en forma de glucurónido éter o éster o como mezcla de los dos. A título ilustrativo de aquellas drogas aptas para la formación de
20 glucurónidos y útiles en el presente invento se pueden mencionar las siguientes: ácidos salicílicos, aspirina, ácidos benzoicos, ácidos salicilsalicílico, ácido p-aminobenzoico, ácido p-aminosalicílico, ácido mandélico, nicotínico, pautalinas, warfarin, dicumarol, barbituratos, salicilamida, p-acetaminofenol (APAP), hidroxистерoides, hexilresorcina, etilbestrol y estrógenos afines, morfina, tetraciclina. Sin embargo esta relación no es en modo alguno exhaustiva.

25 Como se indicó con anterioridad se conocen diversos métodos biosintéticos y/o métodos orgánicos sintéticos para la preparación de glucurónidos de interés para su utiliza-
30



1 ción de acuerdo con este invento. A esto puede agregarse la
siguiente descripción para la preparación de glucurónidos
de tipo éter a partir de compuestos fenólicos, por ejemplo
ácido salicílico, acetaminofen, etc.

5 La glucuronolactona se convierte en el éster metílico
del ácido glucurónico con metanol en presencia de una can-
tidad catalítica de metóxido sódico. Este éster crudo se
acetila con anhídrido acético y piridina dando lugar al
10 tetra-O-acetil- β -D-glucopiranonato de metilo y los anóme-
ros- α que se aislan separadamente y se utilizan también en
la etapa siguiente. Los α - y β -tetraacetatos se convierten
con HBr que se encuentra en ácido acético en una concentra-
ción del 30 % en (bromuro de tri-O-acetil- α -D-glucopirano-
sil)uronato de metilo. Los procedimientos seguidos aquí se
15 deben a G.N. Bollenback, J.W. Long, D.G. Benjamín y J.A.
Lindquist, Journal of the American Chemical Society, Vol.
77, páginas 3310-15 (1955).

20 Se hace reaccionar entonces el bromuro con el compues-
to fenólico en isoquinoleína en presencia de óxido de plata
como catalizador obteniéndose el glucurónido de tipo éter
fenólico acetilado. Este se hidroliza con hidróxido bórico
a temperatura ambiente pasando al glucurónido de tipo éter
fenólico. Estas últimas etapas son descritas por C.D. Luns-
ford y R.S. Murphey en el Journal of Organic Chemistry,
25 Vol. 21, páginas 580-82 (1956).

30 En la formulación de composiciones de acción prolonga-
da del presente invento variarán, por una serie de razones,
las cantidades de droga libre y de glucurónido que se in-
corporan. Así pues la naturaleza de la droga, su vida media
biológica y toxicidad, y la acción requerida influirán ma-



1 nifiestamente en las cantidades empleadas de droga y de
glucurónido. El grado necesario de acción prolongada deter-
minará también la cantidad absoluta de sustancias a utili-
zar, así como las proporciones de droga y glucurónido. Sin
5 embargo y en general, el contenido total de droga activa,
o sea la droga activa libre y el glucurónido (expresado co-
mo la cantidad equivalente de droga activa libre o no con-
jugada) no excederá de la dosis diaria recomendada para la
droga activa particular o la combinación de las drogas ac-
10 tivas.

El contenido de droga activa total en cada dosis uni-
taria variará también con la droga particular que se emplee
y con el régimen de administración, es decir con el número
de veces que se administra la droga al cabo del día. Sin
15 embargo, y en general, las dosis unitarias de las prepara-
ciones de acción prolongada se administran normalmente una
o dos veces por día, y en raras ocasiones tres veces al
día, conteniendo respectivamente toda, la mitad o una ter-
cera parte de la dosis de droga activa total recomendada
diariamente. Por otra parte la proporción entre el conte-
20 nido en droga y glucurónido variará con la droga empleada
y el grado de duración de la acción requerida o deseada.

Los expertos en esta técnica encontrarán fácilmente
la dosis diaria recomendada para las diversas drogas aptas
25 para su utilización según el presente invento en un gran
número de obras habituales en Farmacia, así The U.S. Phar-
macopea, New and Non-Official Remedies y obras similares,
así como en publicaciones comerciales, Physician's Desk
Reference, etc. Por lo tanto no tiene objeto sobrecargar
30 esta especificación con una información tan fácilmente ase-



1 quible. De esta información y del conocimiento de que la
droga no necesita administrarse más de tres veces al día, y
en la mayoría de los casos dos veces o una al día, se pue-
de calcular fácilmente la cantidad de droga activa que debe
5 incorporarse en cada dosis unitaria para una preparación de
efecto prolongado. En el caso en que hayan de utilizarse
por si mismos los glucurónidos (por ejemplo en el tratamien-
to de pacientes propensos a las irritaciones gástricas en
los casos de ingestión de la droga en su forma libre) la
10 dosis del glucurónido deberá ser la que libere la dosis re-
comendada de la droga en su forma libre. Esto puede también
determinarse fácilmente en el caso de cualquier droga re-
curriendo a las obras habituales de Farmacia citadas ante-
riormente.

15 Una realización del presente invento digna de mención
especial es su aplicación a la terapia con salicilatos. La
dosis diaria de salicilatos recomendada para los adultos
está comprendida en general entre 1,5 g a 5 g, si bien a
veces se emplea únicamente una dosis diaria de 0,5 g. Las
20 unidades de dosificación de acción prolongada de las compo-
siciones de este aspecto del invento deben ser tales que el
salicilato total, es decir el salicilato libre y el salici-
lato en forma de glucurónido-salicilato, expresado como sa-
licilato libre, sea igual a la dosis diaria recomendada pa-
25 ra el salicilato o a la mitad de esta dosis. Cuando el glu-
curónido-salicilato se utiliza como tal, cada forma de do-
sis unidad deberá contener una cantidad de glucurónido del
salicilato suficiente para liberar de una tercera a una
quinta parte del salicilato recomendado como dosis diaria.

30 Las composiciones utilizadas en este invento se pueden



1 administrar en cualquiera de las formas adecuadas. Así, pue-
den estar constituidas por una mezcla sencilla de droga li-
bre en polvo y del glucurónido de la droga en polvo, o bien
de glucurónido de la droga incorporado en una forma conve-
5 niente (por ejemplo gránulo, sobre de polvos, cápsula, ta-
bleta). Estas sustancias pueden constituir los únicos in-
gredientes de la composición o pueden encontrarse junto con
otros componentes, comúnmente utilizados en la formulación
de estas formas de dosificación. Así, por ejemplo, la com-
10 posición puede también estar constituida por excipientes,
aromas, colorantes, auxiliares de desintegración, sustancias
tampon y productos efervescentes.

Por otra parte se pueden incorporar a la droga activa
y al glucurónido, o bien al glucurónido solo otras sustan-
15 cias activas farmacéuticamente, las cuales pueden encontrar-
se bajo formas de acción prolongada o no. Así, por ejemplo,
cuando la droga principal es un salicilato se pueden agre-
gar otros analgésicos, antihistaminas, relajantes musculares,
estimulantes (cafeína, aminos hipertensoras), etc.

20 Como se señaló con anterioridad una forma especialmen-
te útil de este invento es una composición de acción prolon-
gada, o una composición de glucurónido de la droga, en so-
lución. Cuando se preparan composiciones de este tipo los
ingredientes activos y los aditivos, si los hubiere, se di-
25 suelven simplemente o se dispersan en un medio acuoso. Sin
embargo, aun cuando se desee utilizar las sustancias acti-
vas y los aditivos, disueltos o dispersos en medio acuoso,
pueden almacenarse para utilizarse en estado seco. De aquí
que puedan prepararse en sobres de polvos, tabletas, table-
30 tas efervescentes o cápsulas diseñadas para disolverse en



1 una cantidad adecuada de agua. Además, dichas sustancias
pueden dispersarse en un frasco para su reconstitución con
agua, antes de su distribución o utilización.

5 La cantidad de ingredientes activos, o sea, la droga
y su glucurónido, en esta solución será similar a la seña-
lada anteriormente en relación con las otras formas de dosi-
ficación. Análogamente, dependerá también del régimen que
vaya a emplearse, a saber, el volumen de líquido que deberá
10 administrarse en una dosis única. Sin embargo, en general,
la concentración de la droga estará comprendida entre un
5 % a un 20 % en peso de la composición final, en tanto que
el glucurónido estará comprendido entre el 10 % al 30 % en
peso de la composición final.

15 Los ejemplos siguientes ilustran también el presente
invento. Se comprenderá, no obstante, que el invento no se
limita a ellos.

EJEMPLO 1

20 Se mezclan las sustancias siguientes, que se encuentran
en forma pulverulenta, y se introducen en cápsulas. Cada
cápsula contiene las cantidades de sustancia que se indican
a continuación:

Acido salicílico	138 mg
Glucurónido éter del ácido salicí- lico (equivalente a 250 mg de ácido salicílico)	570 mg

EJEMPLO 2

30 Se mezclan las sustancias siguientes, que se encuen-
tran en forma pulverulenta, y se introducen en cápsulas.
Cada cápsula contiene las cantidades de sustancia que se
indican a continuación:



1	Acetil-p-aminofenol	150 mg
	Glucurónido éter del acetil-p-aminofenol	600 mg

EJEMPLO 3

Se mezclan las sustancias siguientes, que se encuentran en forma pulverulenta, y se introducen en una cápsula:

5	Aspirina	162 mg
	Glucurónido éster de la aspirina	648 mg

EJEMPLO 4

	Glucurónido de acetil-p-aminofenol	4,21 g
10	Agua	95,79 ml

EJEMPLO 5

	Glucurónido del ácido nicotínico	0,365 g
	Jarabe	6,0 ml
	Aromatizantes y colorantes	c.s.
15	Agua c.s. para	10,0 ml

EJEMPLO 6

	Acetil-p-aminofenol	0,650 g
	Glucurónido de acetil-p-aminofenol	2,810 g
	Sacarosa	11,54 g
20	Aromatizantes	c.s.
	Para dispersarse en 100 ml de agua.	

EJEMPLO 7

	Aspirina	0,650 g
	Glucurónido de la aspirina	2,574 g
25	Sulfato de laurilo y sodio	0,001 g
	Manitol	11,775 g
	Aromatizantes	c.s.
	Para dispersarse en 100 ml de agua.	



1

EJEMPLO 8

Difosfato disódico de dietilestilbestrol.	0,0088 g
Glucurónido de dietil-estilbestrol	0,0165 g
Lactosa	<u>0,9747 g</u>
	1,0000 g

5

Para dispersarse en 15 ml de agua.

EJEMPLO 9

Dexametasona	0,5 mg
Glucurónido de dexametasona	1,45 mg
Lactosa	<u>998,05 mg</u>
	1000,00 mg

10

Para dispersarse en 15 ml de agua.

EJEMPLO 10

p-Aminosalicilato sódico dihidratado	4,0 g
Glucurónido del ácido p-aminosalicílico	14,64 g
Azúcar	11,36 g
Aromatizantes	<u>c.s.</u>
Para dispersarse en 50 ml de agua.	30,00 g

15

20

Se efectuó la experiencia siguiente para demostrar el efecto de acción prolongada de las composiciones materializadas en este invento midiendo el nivel en sangre de la droga en cuestión a medida que transcurre el tiempo desde su administración. Se medicaron dos pacientes con una mezcla de 138 mg de ácido salicílico y 570 mg de glucurónido éster del ácido salicílico (equivalente a 250 mg de ácido salicílico). Se extrajo sangre a la hora, dos, cuatro, seis, ocho, diez y doce horas y se efectuó un análisis del salicilato total.

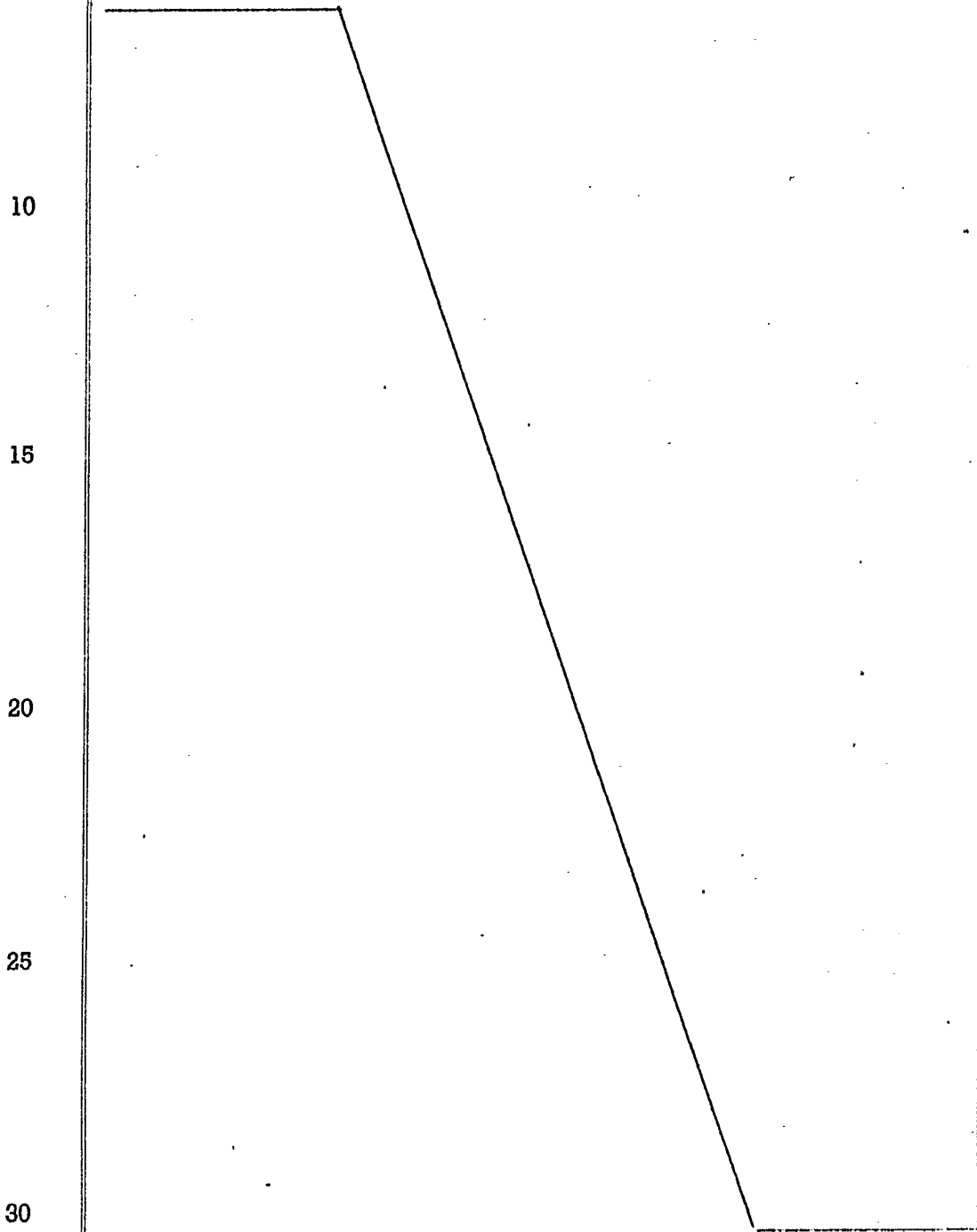
25

30

Tres días más tarde se medicaron los mismos pacientes con 137 mg de ácido salicílico solo. Se extrajo sangre de



1 estos pacientes a los mismos intervalos de tiempo señalados
 anteriormente y se determinó de nuevo el contenido total
 de salicilato (TSA). En todos los ejemplos los análisis se
5 realizaron en el Autoanalizador Technicon. En la Tabla si-
 guiente se exponen en forma resumida los resultados.





1968

Paciente	1 hora		2 horas		4 horas		6 horas		8 horas		10 horas		12 horas	
	S+G	S	S+G	S	S+G	S	S+G	S	S+G	S	S+G	S	S+G	S
I	8,8	5,3	5,8	7,4	4,6	1,8	4,8	0,4	5,8	0,1	5,6	0,0	3,2	0,0
II	9,0	7,4	7,4	7,4	10,8	2,0	8,4	0,5	5,0	0,2	2,6	0,1	1,4	0,3
Promedio	8,9	6,4	6,6	7,4	7,7	1,9	6,6	0,5	5,4	0,2	4,1	0,1	2,3	0,2

Todos los valores se expresan en mcg por ml de sangre
 S+G = Acido salicílico + glucurónico del ácido salicílico
 S = Acido salicílico solo

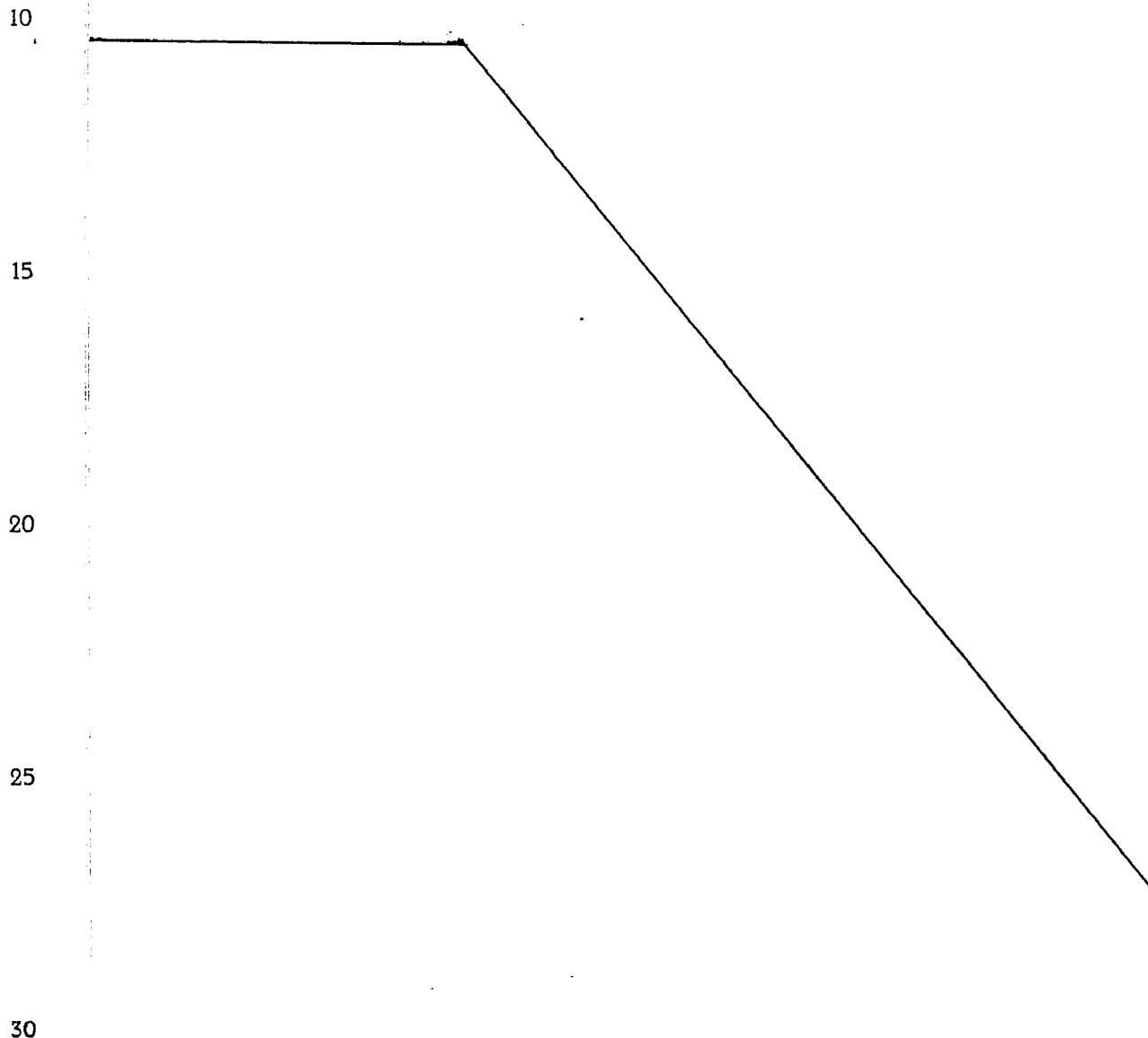
1
5
10
15
20
25
30

1	<u>Paciente</u>	<u>1 hora</u>		<u>2 horas</u>		<u>4 horas</u>		<u>6 horas</u>	
		<u>S+G</u>	<u>S</u>	<u>S+G</u>	<u>S</u>	<u>S+G</u>	<u>S</u>	<u>S+G</u>	<u>S</u>
	I	8,8	5,3	5,8	7,4	4,6	1,8	4,8	0,4
	II	9,0	7,4	7,4	7,4	10,8	2,0	8,4	0,5
5	Promedio	8,9	6,4	6,6	7,4	7,7	1,9	6,6	0,5

Todos los valores se expresan en mcg por ml de

S+G = Acido salicílico + glucurónido del ácido

S = Acido salicílico solo

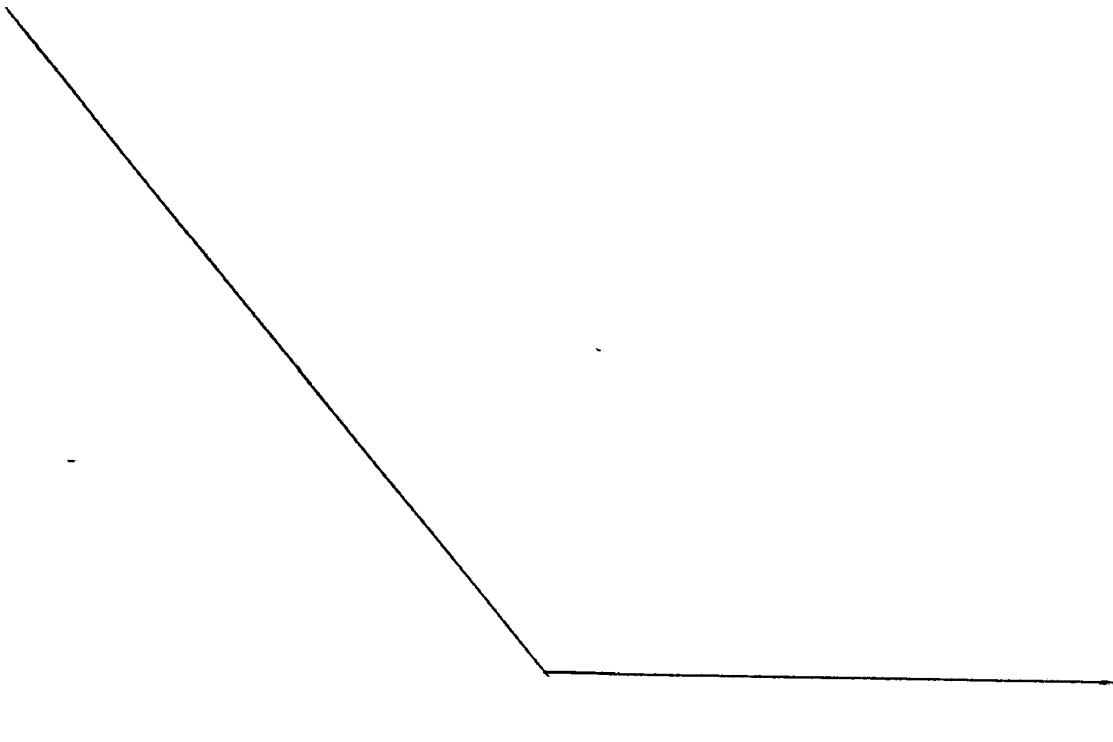




1968

4 horas		6 horas		8 horas		10 horas		12 horas	
<u>S+G</u>	<u>S</u>	<u>S+G</u>	<u>S</u>	<u>S+G</u>	<u>S</u>	<u>S+G</u>	<u>S</u>	<u>S+G</u>	<u>S</u>
4,6	1,8	4,8	0,4	5,8	0,1	5,6	0,0	3,2	0,0
10,8	2,0	8,4	0,5	5,0	0,2	2,6	0,1	1,4	0,3
7,7	1,9	6,6	0,5	5,4	0,2	4,1	0,1	2,3	0,2

expresan en mcg por ml de sangre
de + glucurónico del ácido salicílico
de solo





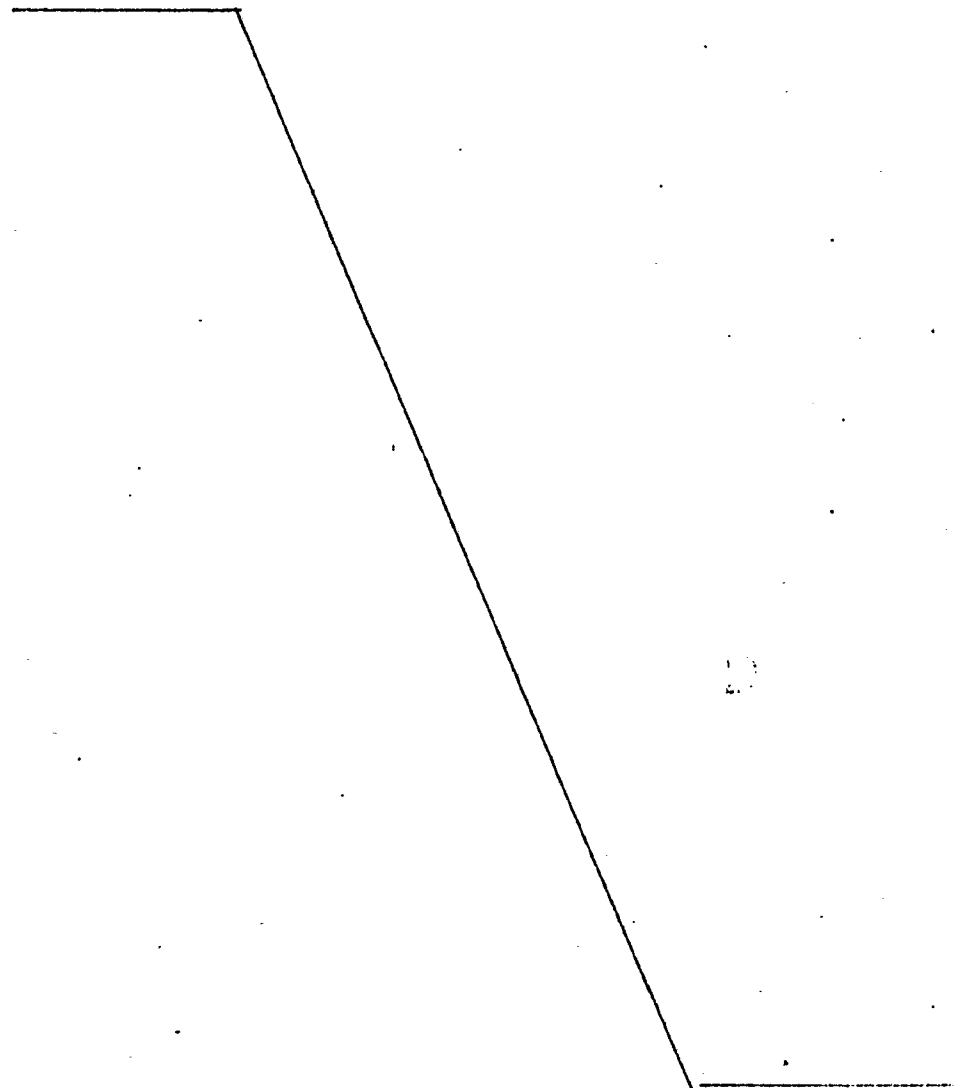
1

El examen de la Tabla muestra que a partir del intervalo de las cuatro horas y después de él existe una diferencia marcada en el nivel en sangre de TSA en los pacientes al medicarse con la combinación de ácido salicílico + glucurónidos del ácido salicílico y al medicarse exclusivamente con ácido sálico.

5

Si bien se ha descrito el invento haciendo referencia a estas formas específicas, debe entenderse que se pueden introducir diversidad de cambios y modificaciones sin que por ello se aparte del espíritu de este invento.

10



15

20

25

30



REIVINDICACIONES

1

1. Un procedimiento para la preparación de composiciones farmacéuticas de acción prolongada en dosis administrables en forma oral que consiste en mezclar una primera droga (a) y un glucurónido de droga (b), habiendo sido seleccionado dicho glucurónido de droga entre el grupo constituido por un glucurónido de dicha primera droga y de drogas que ejercen una acción farmacológica análoga; encontrándose la cantidad total de droga activa contenida en dicha composición a un nivel terapéuticamente activo.

5

10

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, caracterizado porque se mezcla dicha primera droga y un glucurónido de esta primera droga.

15

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 ó 2 caracterizado porque se mezcla dicha droga y dicho glucurónido en forma sólida.

20

4. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 ó 2 caracterizado porque se mezcla dicha primera droga y dicho glucurónido en un medio acuoso.

25

5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones precedentes caracterizado por el hecho de que dicha primera droga es un compuesto fenólico y dicho glucurónido es un glucurónido éter del citado compuesto fenólico.

30

6. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones precedentes 1 a 4, caracterizado por el hecho de que dicha primera droga es un ácido carboxílico y dicho glucurónido es un glucurónido éster de dicho ácido carboxílico.

7. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones precedentes 1 a 4, caracterizado por el hecho de que dicha primera droga es un salicilato y dicho glucurónido



1 es el correspondiente glucurónico de dicho salicilato.

5 8. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones anteriores que consiste en mezclar las cantidades componentes en forma de dosis unidad, siendo la cantidad activa total de droga en dicha dosis unidad por lo menos una tercera parte de la dosis diaria recomendada para dicha droga.

10 9. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones anteriores, que consiste en mezclar las cantidades componentes en forma de dosis unidad siendo la cantidad activa total de dicha droga en dicha unidad de dosificación por lo menos el 50 % de la dosis diaria recomendada para dicha droga.

15 10. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones anteriores que consiste en mezclar las cantidades componentes en forma de dosis unidad, siendo la cantidad activa total de la citada droga igual a la dosis diaria recomendada para dicha droga.

20 11. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones anteriores que consiste en mezclar las cantidades componentes en forma de una solución acuosa que contiene entre un 5% y un 20 % en peso de la composición acuosa final de dicha primera droga y de un 10 % a un 30 % en peso de la composición final del glucurónico de la droga citado.

25 12. Se reivindica por último, como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
"UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPOSICIONES FARMACEUTICAS DE ACCION PROLONGADA EN DOSIS ADMINISTRABLES EN FORMA ORAL".

30 Todo conforme queda descrito y reivindicado en



26

1 la presente Memoria, que consta de dieciocho páginas mecano-
grafiadas.

Madrid, 26 de Julio de 1968

BERNARDO UNGRIA

p.p.

5

10

15

20

25

30