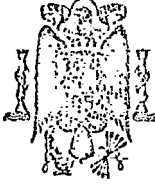


MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

20677 ES (11) (21)
Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

NUMERO	460.642
FECHA DE PRESENTACION	11-7-1977

(10) A1

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES:	(32) FECHA	(33) PAIS
(31) NUMERO		
P 26 31 281.2	12-7-76	R.F.A.
P 26 52 508.6	18-11-76	"
P 26 54 386.2	1-12-76	"
P 26 54 844.7	3-12-76	"

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07C; A61K	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(64) TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE UN PREPARADO MUY RESORBIBLE POR VIA ENTERAL DE CARDIOGLICOSIDOS DIFICILMENTE RESORBIBLES EN SI"

(71) SOLICITANTE (S)

KALI-CHEMIE PHARMA GMBH (Z1-PA/Dr.Lr/Bu)

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Postfach 220, Hans-Böckler-Allee 20, D-3000 Hannover, República Federal Alemana

(72) INVENTOR (ES)

Prof.Dr.rer.nat.Theodor Eckert, Prof.Dr.med.Fritz H. Kemper, Dr.Martin Wischniewski y Dr.med. Reinhard Hempel

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ (P-66.220)

1 La invención se refiere a preparados, muy resor-
bibles por vía enteral, de cardioglicósidos difícilmente re-
sorbibles en sí, así como a un procedimiento para la obten-
ción de tales preparados.

5 Debido a los efectos que producen sobre la fuer-
za de contracción del músculo cardíaco los cardioglicósidos
se utilizan terapéuticamente en el tratamiento del corazón
que padece insuficiencia. No obstante en este caso se ha com-
probado como desventajoso el hecho de que los cardioglicósi-
10 dos, al ser administrados por vía enteral, sólo son resorbi-
dos predominantemente en un porcentaje reducido, de manera
que frecuentemente sólo quedaba la posibilidad de utilizar
la inyección intravenosa para lograr una terapia segura, es
decir con una biodisponibilidad controlable de la sustancia
15 activa. Por ello no han faltado intentos de hacer accesibles
a los cardioglicósidos a la vía de administración enteral.

En tal caso tuvieron éxito en cierta medida modi-
ficaciones químicas tales como por ejemplo en el caso de la
digitoxina o digoxina, completa o aún aceptablemente resorbi-
20 bles por vía enteral. En cambio, otros cardioglicósidos,
tales como por ejemplo estrofantina de los tipos g y k o pro-
cilaridina, debido a su insuficiente resorbibilidad por vía
enteral, deben continuar administrándose por vía parenteral,
es decir intravenosa.

25 Por ello a la invención le incumbe el cometido de
crear preparados, muy resorbibles por vía enteral, de cardio-
glicósidos difícilmente resorbibles en sí, o un procedimien-
to para la obtención de tales preparados. Por cardioglicósi-
dos difícilmente resorbibles en sí en el sentido de la inven-
30 ción deben entenderse en este caso especialmente estrofantina

1 de los tipos g y k y proscilaridina, pero también aquellos
respecto a los cuales es deseable una mejor resorbibilidad
por vía enteral.

5 La solución de este problema se consigue se-
gún la invención haciendo que el preparado consista en una
solución o una suspensión microcristalina de tales cardio-
glicósidos en glicéridos parciales de ácidos grasos de cade-
na de magnitud media o mezclas de tales glicéridos parcia-
les.

10 No es nuevo en sí disolver o suspender medica-
mentos en glicéridos de ácidos grasos de cadena de magnitud
media con el fin de mejorar la resorción. Así, por ejemplo,
según la memoria de la patente alemana 1 282 853 se ha sus-
pendido cloramfenicol en triglicéridos de ácidos grasos de
15 cadena de magnitud media. La memoria de la patente belga
567 598 describe la suspensión de antibióticos en triglicé-
ridos. La memoria de la patente británica 1 432 784 descri-
be la disolución o suspensión de diferentes medicamentos en
monoglicéridos y la DT-OS 2 357 389 describe la disolución
20 o suspensión de los mismos medicamentos en mezclas de trigli-
céridos y glicéridos parciales.

No obstante, aunque en las publicaciones seña-
25 ladas se mencionan en general cifras concretas acerca de la
mejoría en la resorción, ésta es tan pequeña que no se podía
esperar que la disolución o suspensión de cardioglicósidos
en glicéridos parciales de ácidos grasos de cadena de magni-
tud media proporcionara resultados útiles. En el caso de car-
dioglicósidos hay que tener en cuenta ciertamente la reduci-
da amplitud terapéutica de estas sustancias activas juntamen-
30 te con grandes oscilaciones individuales en la tasa de resor

1 ción. Por reducida amplitud terapéutica hay que entender en
este caso la propiedad de tales sustancias activas de no pro-
ducir efecto alguno, si se trata de una dosis un poco infe-
rior a la normal y de provocar un paro cardíaco, si se reba-
5 sa tan solo un poco la dosis normal, es decir una dosis que
no produce efecto alguno en un individuo pero que en otro in-
dividuo puede provocar ya la muerte. Así, por ejemplo, en re-
lación con la estrofantina del tipo g se han observado osci-
laciones individuales comprendidas entre 0,46% y 4,4%, es de-
10 cir tasas de resorción que difieren en el factor 10, lo que
ha contribuido a que diversos autores tengan la opinión de
que no se puede emplear la administración por vía enteral.
Con tales grandes fluctuaciones individuales en la resorción
de cardioglicósidos difícilmente resorbibles en sí y las re-
15 ducidas mejoras de resorción que pueden obtenerse en el caso
de otros medicamentos por medio de glicéridos, la mejora de
resorción que puede lograrse con la invención en el caso de
cardioglicósidos difícilmente resorbibles ha sido por ello
sorprendente en gran manera y nada obvia.

20 Por glicéridos parciales de ácidos grasos de cade-
na de magnitud media en el sentido de la invención deben en-
tenderse monoglicéridos y/o diglicéridos de ácidos grasos con
longitudes de cadena de 6 a 12, preferentemente 8 a 10, áto-
mos de carbono y/o mezclas de tales glicéridos parciales.

25 Según sea el tipo de administración, rectal u
oral, es ventajoso llevar al preparado a una forma adecuada
para ello. Para formas tales como, por ejemplo, tabletas,
cápsulas de gelatina o supositorios pueden añadirse al pre-
parado aditivos, que modifican la viscosidad, o que confie-
30 ren estructura, tales como, por ejemplo, ácido silícico -

1 muy disperso(Aerosil^(R)), montmorillonita modificada(Beto-
ne^(R)), monoglicérido de ácido oleico, monoglicérido de -
ácido esteárico, ácido palmítico y esteárico, alcohol ce-
tílico y estearílico, cera de abejas, esperma de ballena
5 y mezcla de glicéridos parciales de un ácido graso insatu-
rado, rico en grupos hidroxilo(Softigen 701^(R)). Dado que
algunos cardioglicósidos son sensibles a los ácidos, pue-
de ser ventajoso recubrir de manera resistente a los jugos
gástricos a las formas previstas para la administración
10 oral, tales como cápsulas de gelatina.

La obtención de los preparados según la in-
vención se efectúa mediante disolución de los cardioglicó-
sidos en los glicéridos parciales. Según sea la solubili-
dad y/o velocidad de disolución de los cardioglicósidos en
15 los glicéridos parciales o el punto de fusión de estos úl-
timos la disolución puede tener lugar también con calenta-
miento. Si al enfriar tales preparados obtenidos con ca-
lentamiento cristaliza nuevamente el cardioglicósido o vuel-
ve a solidificarse el glicérido parcial, se forman suspen-
siones microcristalinas o soluciones sólidas que actúan co-
20 mo soluciones verdaderas en su comportamiento relacionado
con la resorción.

Para mejorar la capacidad de los preparados
para ser envasados en cápsulas de gelatina o para conformar
25 los preparados en forma de supositorios o tabletas se pue-
den añadir al preparado aditivos que confieren estructura
o que modifican la viscosidad, tales como ácido silícico
muy disperso(Aerosil^(R)), montmorillonita modificada (Beto-
ne^(R)), monoglicérido de ácido oleico, monoglicérido de áci-
do esteárico, ácido palmítico y esteárico, alcohol cetílico
30

1 y esteárico, cera de abejas, esperma de ballena y mezcla
de glicéridos parciales de un ácido graso, insaturado, ri-
co en grupos hidroxilo (Softigen 701^(R)).

5 La comprobación de la elevada resorción por
vía enteral de los preparados según la invención se efec-
tuó por medio de investigaciones de toxicidad, por medio
de mediciones del nivel en la sangre y del procedimiento de
Hatcher modificado (Lenke y Schneider, Arzneimittelforschung
19 (1969), p. 687-693; 20 (1970), p. 1199-1206; 20 (1970),
10 p. 1765-1770).

En las investigaciones de toxicidad se admi-
nistró por vía oral, por medio de una sonda flexible, a co-
bayas hembras de 250 - 300 g de peso, estrofantina del tipo
g y proscilaridina disueltas en agua y en una mezcla de mo-
noglicéridos y diglicéridos de ácido caprínico y de ácido
15 caprílico (que puede adquirirse bajo la marca comercial
Witafrol 7420 de la firma Dynamit-Nobel).

En este caso se observaron las siguientes
dosis letales:

20

	DL ₅₀ en agua, mg/kg	DL ₅₀ en Witafrol 7420 mg/kg
Estrofantina del tipo		
g	34,8	5,2
-25 Proscilaridina	12,3	6,8

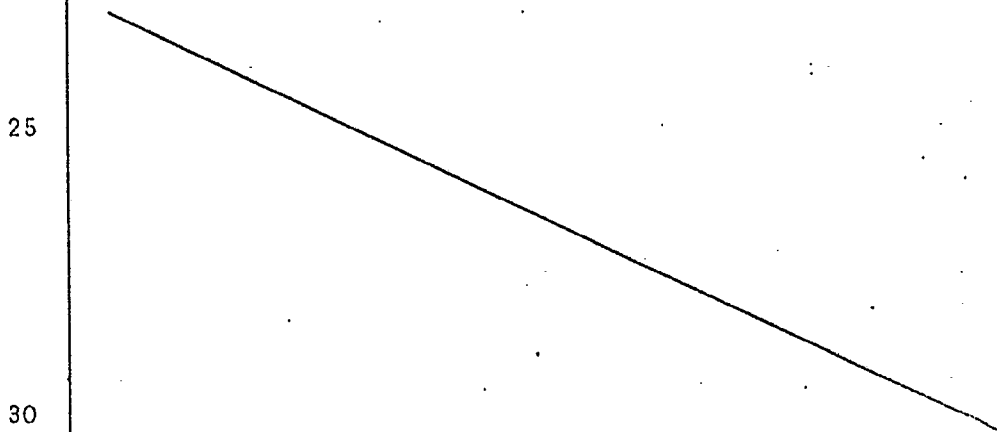
30

En las mediciones del nivel en la sangre se
administró a gatos por vía intraduodenal estrofantina del
tipo g, marcada con tritio, en una dosis de 50 µg/kg di-
suelta en agua y en una mezcla de monoglicéridos y diglicé

1 ridos de ácido caprínico y de ácido caprílico (que puede
 adquirirse bajo la designación WL 2391 de la firma Gatte-
 fossé). Los valores medidos del nivel en la sangre se re-
 5 gistraron gráficamente y se compararon las áreas existen-
 tes debajo de las curvas de nivel de sangre. De la compa-
 ración de las áreas resultan las siguientes tasas de resor-
 ción:

10	Estrofantina del tipo g en agua:	19%
	Estrofantina del tipo g en WL 2391:	61%

En el procedimiento modificado de Hatcher
 ("Metodo de reposición") se administraron por vía intra-
 duodenal a gatos de ambos sexos, narcotizados con cloralo-
 15 sa y uretano, 100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de estrofantina del tipo g disuel-
 ta en Witafrol 7420 (con tal dosis, que no actúa mortalmen-
 te por lo demás, murieron ya 2 de 34 gatos). 4 horas des-
 pués de ello, se "repuso" la estrofantina por medio de in-
 fusión intravenosa hasta provocar el paro cardíaco. Según
 20 el período de supervivencia previamente establecido resul-
 taron en este caso tasas de resorción medias estadísticas
 de 60-80%.



1

5

10

15

20

25

30

Administración por vía intraduodenal Período de supervivencia previamente establecido (min) "Dosis de reposición" intravenosa (media) calculada ($\mu\text{g}/\text{kg}$) Eficacia por vía enteral (%)

ESTROFANTINA del

tipo g en Witafról

100 $\mu\text{g}/\text{kg}$

50

100

63,9

49,7

80,8

60,7

Witafról (R)

0,1 ml/kg

50

100

144,7

110,4

-

-

1 Con la tasa de resorción de hasta 80% que puede lograrse mediante la invención se puede obtener con un elevado grado de confiabilidad una terapia por vía oral o rectal no alcanzable hasta ahora por medio de cardioglicósidos difícilmente resorbibles.

5 Los ejemplos que vienen a continuación servirán para explicar adicionalmente la invención. Al hacerse referencia en los ejemplos a "partes", se habrán de entender por tales, las partes de peso, mientras no se señale lo contrario. La cantidad de un cardioglicósido determinada mencionada en los ejemplos se puede reemplazar por una cantidad igual de uno de los otros dos cardioglicósidos señalados en los ejemplos.

15 Ejemplo 1

Cápsulas de gelatina

La mezcla que se ha de envasar en cápsulas de gelatina tiene la siguiente composición:

Estrofantina del tipo g	0,125 partes
monoglicéridos y diglicéridos de ácido caprílico y de ácido caprínico (*)	<u>99,875 partes</u>
Total	100 partes

20 Instrucciones para la preparación: La estrofantina del tipo g se disuelve, mientras se agita a 35 - 40°C, en monoglicéridos y diglicéridos de ácido caprílico y ácido caprínico. Esta solución se envasa en cápsulas de gelatina de modo tal que cada cápsula contenga 200 mg de la mezcla. Cada cápsula contiene 0,25 mg de sustancia activa.

25 (*) que puede adquirirse bajo la designación WL 2391 de la firma Gattefossé.

1 la mitad de la cantidad señalada de la mezcla de glicéridos
 5 del tipo k en la cantidad restante de la mezcla de glicéridos
 10 esta mezcla. Cada cápsula contiene 0,25 mg de sustancia
 activa.

(*) que puede adquirirse bajo la designación WL 2391 de la
 firma Gattefossé.

15 Ejemplo 4

Cápsulas de gelatina

Proscilaridina	0,1 partes
Softigen 701 (**)	50,0 partes
Monoglicéridos y diglicéridos del ácido caprílico y ácido caprílico (*)	<u>49,9 partes</u>
Total	100 partes

20 (*) que puede adquirirse bajo la designación WL 2391 de la
 firma Gattefossé.

(**) que puede adquirirse de la firma Dynamit-Nobel.

25 Instrucciones para la preparación: La proscilaridina se di-
 30 suelve en la mezcla de monoglicéridos y diglicéridos mien-
 tas se agita a 35-40°C. Se añade el Softigen (fabricante:
 Dynamit-Nobel) licuado a 40°C y mientras se agita se deja
 enfriar hasta la temperatura ambiente. En cada caso se en-
 vasa en cápsulas de gelatina 200 mg de esta mezcla. Cada
 cápsula contiene 0,2 mg de sustancia activa.

1	<u>Ejemplo 5</u>	Cápsulas de gelatina
	Estrofantina del tipo g	0,125 partes
	Monoglicérido del ácido oleico	40 partes
	Monoglicéridos y diglicéridos de	
5	ácido caprílico y ácido caprínico (*)	<u>59,875 partes</u>
	Total	100 partes

(*) que puede adquirirse bajo la designación WL 2391 en la firma Gattefossé.

10 Instrucciones para la preparación: La estrofantina del tipo g se disuelve en la mezcla de monoglicéridos y diglicéridos de ácido caprílico y ácido caprínico mientras se agita a 35 - 40°. Se añade el monoglicérido de ácido oleico licuado a 50° y mientras se agita se deja enfriar hasta la temperatura ambiente. En cada caso se envasa en cápsulas de 15 gelatina 200 mg de esta mezcla. Cada cápsula contiene 0,25 mg de sustancia activa.

20	<u>Ejemplo 6</u>	Cápsulas de gelatina
	Estrofantina del tipo g	0,125 partes
	Monoglicérido del ácido oleico	40 partes
	Witafrol 7420	<u>59,875 partes</u>
	Total	100 partes

25 Instrucciones para la preparación: La estrofantina del tipo g se disuelve en Witafrol 7420 (fabricante: Dynamit Nobel) mientras se agita a 35 - 40°. Se añade el monoglicérido de ácido oleico licuado a 50° y, mientras se agita, se deja enfriar hasta la temperatura ambiente. En cada caso se envasa en cápsulas de gelatina 200 mg de esta mezcla, las cuales cápsulas se hacen a continuación resistentes a los jugos 30 gástricos. Cada cápsula contiene 0,25 mg de sustancia

1 activa.

Ejemplo 7

Cápsulas de gelatina

Estrofantina del tipo k	0,125 partes
Monoglicérido de ácido caprínico	17,5 partes
5 Witafrol 7420	<u>82,375 partes</u>
Total	100 partes

Instrucciones para la preparación: La estrofantina del tipo k se disuelve en Witafrol 7420 mientras se agita a 35 - 40°. Se añade el monoglicérido de ácido caprínico fundido a 60° y se deja enfriar hasta la temperatura ambiente mientras se agita. En cada caso se envasa en cápsulas de gelatina 200 mg de esta mezcla y a continuación las cápsulas se hacen resistentes a los jugos gástricos. Cada cápsula contiene 0,25 mg de sustancia activa.

15

Ejemplo 8

Cápsulas de gelatina

Proscilaridina	0,1 partes
Glicerínmonoestearato	5 partes
Witafrol 7420	<u>94,9 partes</u>
20 Total	100 partes

Instrucciones para la preparación: La proscilaridina se disuelve en Witafrol 7420 mientras se agita a 35 - 40°. Se añade el glicerínmonoestearato fundido a 70° y se deja enfriar, mientras se agita, hasta la temperatura ambiente. En cada caso se envasa en cápsulas de gelatina 200 mg de esta mezcla. Cada cápsula contiene 0,2 mg de sustancia activa.

25

30

cl	<u>Ejemplo 9</u>	Cápsulas para administración rectal
	Procilaridina	0,02 partes
	Softigen 701	50 partes
	Witafrol 7420	<u>49,98 partes</u>
5	Total	100 partes

Instrucciones para la preparación: La proscilaridina se disuelve en el Witafrol a 35-40° mientras se agita. Se añade el Softigen 701 licuado a 40° y se deja enfriar, mientras se agita, hasta la temperatura ambiente. En cada caso se envasa 1 g de la mezcla en cápsulas de gelatina para administración rectal. Cada cápsula para administración rectal contiene 0,2 mg de sustancia activa.

15	<u>Ejemplo 10</u>	Cápsulas para administración rectal
	Estrofantina del tipo g	0,025 partes
	Aerosil R 972	7,5 partes
	Monoglicéridos y diglicéridos de ácido caprílico y ácido caprínico (*)	<u>92,474 partes</u>
20	Total	100 partes

(*) En venta bajo la designación WL 2391 de la firma Gattefossé.

Instrucciones para la preparación: La estrofantina del tipo g se disuelve en monoglicéridos y diglicéridos de ácido caprílico y ácido caprínico mientras se agita a 35 - 40°. Después de esto se añade el Aerosil también mientras se agita. Para la homogeneización final se puede utilizar por ejemplo un molino coloidal o un homogeneizador de alta presión. En cada caso se envasa 1 g de esta mezcla en cápsulas de gelatina para administración rectal. Cada una de estas cápsulas

REIVINDICACIONES

1

5

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

10

1^a.- Procedimiento para la obtención de un preparado muy resorbible por vía enteral de cardioglicósidos difícilmente resorbibles en sí, que se caracteriza por el hecho de que los cardioglicósidos se disuelven en glicéridos parciales de ácidos grasos de cadena de magnitud media o en mezclas de tales glicéridos parciales.

15

2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a, que se caracteriza por el hecho de que los cardioglicósidos se disuelven en glicéridos parciales de ácidos grasos de cadena de magnitud media con calentamiento.

20

3^a.- Procedimiento según la reivindicación 1^a ó 2^a, que se caracteriza por el hecho de que los cardioglicósidos se disuelven en glicéridos parciales de ácidos grasos con 6 a 12 átomos de carbono, preferentemente 8 a 10 átomos de carbono.

25

4^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1^a a 3^a, que se caracteriza por el hecho de que los cardioglicósidos se disuelven en monoglicéridos o diglicéridos o en mezclas de monoglicéridos y diglicéridos de ácidos grasos de cadena de magnitud media.

30

5^a.- Procedimiento según una de las reivindi-

1 caciones 1^a a 4^a, que se caracteriza por el hecho de que se añaden a la solución aditivos que confieren estructura o que modifican la viscosidad.

5 6^a.- Procedimiento según la reivindicación 5^a, que se caracteriza por el hecho de que los aditivos están seleccionados entre el grupo formado por ácido silícico muy disperso, montmorillonita modificada, monoglicérido de ácido oleico, monoglicérido de ácido esteárico, ácido palmítico y esteárico, alcohol cetílico y esteárico, cera de abejas, esperma de ballena y mezcla de glicéridos parciales de un ácido graso, insaturado, que es rico en grupo hidroxilo.

10 7^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1^a a 6^a, que se caracteriza por el hecho de que la solución se envasa en cápsulas de gelatina.

15 8^a.- Procedimiento según la reivindicación 7^a, que se caracteriza por el hecho de que las cápsulas gelatinosas se revisten de manera resistente a los jugos gástricos.

20 9^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1^a a 6^a, que se caracteriza por el hecho de que se moldea la solución en forma de supositorios.

25 10^a.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 1^a a 9^a, que se caracteriza por el hecho de que los cardioglicósidos están seleccionados entre el grupo formado por la estrofantina de los tipos g y k, y por la proscilaridina.

30 11^a.- Procedimiento para la obtención de un preparado muy resorbible por vía enteral de cardioglicósidos difícilmente resorbibles en sí.

ME

1

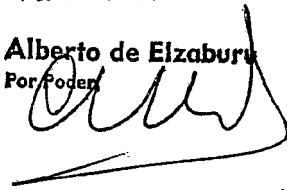
Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

5

Madrid, 13. AGO. 1977

P.A. **Alberto de Elizaburu**
Por Poder



10

15

20

25

30

m/e