

AÑO 1958

Expediente núm.



243385

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

243385

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCIÓN** por **VEINTE** años, en España

a favor de

CHEMIEWERK HOMBURG AKTIENGESELLSCHAFT.

, de nacionalidad

alemana domiciliado en **Daimlerstr. 25. Frankfurt/Main**

~~XXXXX~~ **Alemania.**

~~XXXXX~~

por:

UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE PREPARADOS ACU-
SOLUBLES Y SOLUCIONES ACUCAS CONCENTRADAS Y ESTABLES".

Nº 9179

Agente Sr. ELZABURU

243385

P.- 17.252

Cordabromin - Digoxin



243385

12 AGO. 1958

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

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

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de CHEMIEWERK HOMBURG AKTIENGESELLSCHAFT, entidad alemana, establecida en Daimlerstr.25, Frankfurt/Main, Alemania, por:

" UN PROCEDIMIENTO PARA LA FABRICACION DE PREPARADOS ACUOSOLUBLES Y SOLUCIONES ACUOSAS CONCENTRADAS Y ESTABLES ".

La digoxina se produce por escisión de 1 mol de glucosa y otro de ácido acético a partir del glicósido lanatósido C contenido en Digitalis lanata Ehrh.

5 En la preparación de soluciones de digoxina utilizables terapéuticamente para la aplicación oral o parenteral, hay que tener en cuenta que la digoxina es prácticamente insoluble en agua. Para las soluciones orales, puede emplearse, desde luego, una mezcla de agua y alcohol u otro disolvente orgánico apropiado. Pero, en soluciones para inyección, solo deben emplearse disolventes orgánicos en grado limitado y solamente bajo determinadas condiciones.

10

Así, por ejemplo la Farmacopea británica (1953) indica

12



243385

para las ampollas de digoxina alcohol etílico al 70% como disolvente. Para inyección, estas ampollas, que contienen 0,5 mg. de digoxina por 1 cc de solución, deben diluirse en la relación 1 + 9 con solución fisiológica de sal común, puesto que, de lo contrario, se presentan fenómenos de irritación como consecuencia de la elevada concentración alcohólica. La dilución debe hacerse justamente antes del empleo, ya que, de la solución diluida, cristaliza digoxina al cabo de algún tiempo. La solución lista para el uso solo es inyectable por vía intravenosa. En la Farmacopea de los EE. UU. XV se indica alcohol de 10% junto con otros disolventes adecuados, para una inyección de digoxina con 0,25 mg. de digoxina por cc. La solución es aplicable solo por vía intravenosa y se recomienda, en los "New and Nonofficial Remedies 1952", diluir el contenido de la ampolla, con 10 cc. de solución isotónica estéril, debido a la propiedad de irritar los tejidos de la inyección de digoxina, y evitar cuidadosamente una inyección extravascular.

Como mediadores de disolución adecuados para digoxina, cita la patente americana: 2.765.256, propilenoglicol en concentraciones de 30 - 40 % junto con 5 - 10 % de alcohol etílico.

Se ha encontrado ahora que pueden obtenerse preparados acuosolubles y soluciones acuosas estables y concentradas con elevados contenidos en digoxina, tratando digoxina juntamente con compuestos de teofilina sustituidos en posición 7 y/o compuestos de teobromina sustituidos en posición 1, tales como derivados oxialquilados de teofilina y/o teobromina que, eventualmente, están sustituidos en el resto alquilo; derivados de teofilina y/o teobromina oxiaminoalquilados, aproxima-

12 AG



243385

damente neutros; y/o sales aproximadamente neutras de derivados oxiaminoalquilados de teofilina y/o teobromina; sales aproximadamente neutras de derivados de teofilina y/o teobromina aminoalquilados, eventualmente sustituidos en el grupo amino
5 por restos, tales como alquilo, cicloalquilo, aralquilo, aminoalquilo y/o alquilaminoalquilo y/o que contienen nitrógeno cuaternario, y/o sales de derivados de teofilina y/o teobromina que contienen restos de ácidos carboxílicos y/o restos de derivados de ácidos carboxílicos.

10 Si se emplean de acuerdo con la invención preparados de sales de derivados de teofilina y/o teobromina, pueden emplearse ya estas sales para la obtención de las mezclas de acuerdo con la invención, o bien pueden emplearse primeramente también los derivados libres de teofilina y/o teobromina para
15 preparar la solución, después de lo cual se forman las correspondientes sales por adición a la solución de los componentes formadores de sales.

De acuerdo con una forma especial de ejecución se trata la digoxina juntamente con mezclas de derivados de teofilina y/o teobromina de diferente grado de sustitución. De
20 esta manera puede conseguirse que por la aparición de efectos mediadores de solución adicionales puedan mantenerse disueltas nuevas cantidades de digoxina y eventualmente también más cantidad de derivados de teobromina y/o teofilina sustituidos, sin
25 que se separen de estas soluciones sustancias sólidas por reposo prolongado.

Según otra forma de realización de la invención, las mezclas de acuerdo con la invención pueden adicionarse con purinas naturales, por ejemplo teofilina, teobromina, cafeína, adenina
30 y/o adenosina. Eligiendo adecuadamente los derivados de teo-

12 AG



243385

filina y/o teobromina diferentemente sustituidos, puede influir-
se también en la solubilidad de estas purinas naturales y au-
mentarse en grado elevado.

5 Si se quiere mejorar aun más la solubilidad de la digoxi-
xina en las mezclas de acuerdo con la invención, pueden agre-
garse a estas alcoholes monovalentes o polivalentes que sean
fisiológicamente tolerables, tal como, por ejemplo, etanol,
propilenoglicol, y glicerina.

10 Las soluciones de digoxina de acuerdo con la invención
contienen las cantidades de digoxina necesarias desde el pun-
to de vista terapéutico en ampollas de 1-2 cc. Se consigue
así por vez primera que las ampollas sean inyectables sin di-
luir con tolerancia perfecta, y no solamente por vía intrave-
nosa sino del mismo modo, por via intramuscular. Desde el
15 punto de vista farmacológico, es especialmente importante que,
en contra de lo que sucede con los mediadores de disolución
conocidos, en los derivados de purina se han encontrado sus-
tancias que apoyan la acción digoxina de un modo extremadamen-
te valioso. Debido a su actividad sobre la coronaria, los
20 derivados de purina producen un aumento de la circulación coro-
naria; por esto la digoxina es conducida de modo más rápido y
más completo al músculo cardíaco.

25 En ensayos con animales (cobayas) se manifiesta este
hecho por la disminución de la dosis letal, determinada según
Knaffl - Lenz en infusión lenta de 0,9 mg/kg para digoxina,
hasta 0,463 mg/kg para digoxina + 1-(β - oxipropil)-teobromi-
na. Es decir, por la acción del compuesto de purina se aumen-
ta hasta el doble aproximadamente la intensidad de acción de
digoxina.

30 Para determinar la actividad disolvente de las diferen-

12 AGO.



243385

tes mezclas se ha procedido a la determinación de los valores de solubilidad de digoxina que figuran en la siguiente tabla, añadiendo a una solución acuosa del disolvente que se indica en cada caso, una cantidad tal de digoxina que quedaba un ex-
5 ceso sin disolver. Al cabo de 24 horas de reposo a la temperatura ambiente, agitando de vez en cuando, se determinaba qué cantidad de digoxina se había disuelto en la mezcla en cuestión.

Al preparar una solución de digoxina de acuerdo con la
10 invención se puede proceder, sin embargo, también de tal manera que la digoxina se disuelva calentando. En este caso suele bastar ya con cantidades menores de disolvente para la preparación de soluciones estables. Los valores que se indican en la tabla no se refieren, pues, a la cantidad máxima de di-
15 goxina soluble, sino que dan solamente los valores relativos para la acción mediadora de disolución de los diferentes preparados.

12 AG



243385

Nº	Mediador de disolución			mg digoxina por cc.
	Compuesto de purina	%	Etanol %	
1.	Ninguna adición	--	--	0,035
2.	" "	--	10	0,05
3.	7-(β - oxipropil) - teofilina	30	--	0,40
4.	7-(β - oxietil) - teofilina	5	--	0,085
5.	7-(β oxietil) - teofilina Teofilina	8 2	--	0,12
6.	7-(β, γ - Dioxipropil) -teofilina Cafeína	20 6	10	0,275
7.	7-(β -Oxietil)-teofilina 7-(β, γ -dioxipropil)-teofilina	10 20	--	0,225
8.	1- (β oxipropil) -teobromina	35	--	0,17
9.	1- (β -oxipropil)-teobromina	35	10	0,40
10.	1- (β -oxipropil)-teobromina	20	10	0,155
11.	1- (β -oxipropil)-teobromina Teobromina	30 0,6	--	0,27
12.	7- (β -oxietil) -teofilina 1- (β -oxipropil) - teobromina	8 25	--	0,315
13.	7- (β -oxietil) -teofilina 1- (β -oxipropil) - teobromina	8 25	10	0,635
14.	7- (β, γ -oxietil) - teofilina 1- (β, γ -oxipropil) - teobromina Adenosina	10 20 10	--	0,30

243385

12 AG



15.	1- (β -dietilaminoetil)-teobromina.HCl	30	10	0,305
16.	7- (β -oxietil)-teofilina	10	--	0,125
	1- (β -etilaminoetil)-teobromina + HCl	10		
17.	1- (β -oxietil) - teobromina	10		
	1- (β -dietilaminoetil)-teobromina.HCl	10	--	0,115
18.	1- (β -dietilaminoetil) -teobromina.HCl	30	--	0,10
19.	1- (β -ciclohexilaminoetil) -teobromina.HCl	20	15%	0,13
			propi-	
			lenogli	
			col	
20.	1- (β -bencilaminoetil) -teobromina.HCl	10	12	0,155
21.	7- (β -feniletilaminoetil)-teofilina.HCl	20	--	0,17
22.	1-fenil-2-(7-teofilinetilaminopropanol)-(1).HCl	15	--	0,14
23.	Cloruro de la dietilamida del ácido N-(7-teofilinetil)-nicotínico	25	10	0,10
24.	Sal de dietanolamina del ácido Teofilin-7-acético	25	--	0,115
25.	Dietilamida del ácido Teofilin-7-acético	7,5	5	0,33
	1- (β -isipropil) - teobromina	20		



12 ADE

Ejemplo 1.

243385

5 Se disuelven 0,025 gr. de digoxina, calentando, en una mezcla de 10 cc. de etanol y 5 cc. de agua. La solución se reune luego con una disolución de 20 gr. de 1- (β -oxipropil)-teobromina en 70 cc. de agua y finalmente se completa con agua hasta 100 cc. Se obtiene una solución estable con 0,25 mg. de digoxina por cc.

10 Ejemplo 2.

15 Se disuelven 0,035 gr. de digoxina junto con 8,0 gr. de 7-(β -oxietil)-teofilina y 25,0 gr. de 1-(β -oxipropil)-teobromina, calentando, en agua y luego se completa hasta 100 cc. con agua. Se forma una solución estable con 0,35 mg. de digoxina por cc.

20 Esta solicitud, que corresponde a la presentada en Alemania, el 22 de agosto de 1.957, bajo el número C. 15.358 IVA/30h, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto-Ley sobre Propiedad Industrial.

N O T A

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

30 1^o.- Procedimiento para la obtención de preparados acuosolubles y soluciones acuosas concentradas estables, caracterizado porque se trata digoxina juntamente con dimetilxantinas sustituidos en posición 1 y/o 7, tal como derivados de

243385

12 AGO



5 teofilina y/o teobromina oxialquilados, sales aproximadamente neutras de derivados aminoalquilados de teofilina y/o teobromina, compuestos aproximadamente neutros de teofilina y/o teobromina oxiaminoalquilados y/o sus sales aproximadamente neutras, y/o sales aproximadamente neutras de ácidos teofilin- y/o teobromin-carboxilicos y/o derivados de estos ácidos.

10 2º.- Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado porque se emplean derivados de teofilina y/o teobromina oxialquilados sustituidos en el resto alquilo, y/o derivados de teofilina y/o teobromina aminoalquilados sustituidos en el grupo amino con restos tales como alquilo, cicloalquilo, aralquilo, aminoalquilo y/o alquilamino alquilo y/o conteniendo nitrógeno cuaternario.

15 3º.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la digoxina se trata juntamente con mezclas de diferentes derivados sustituidos de teofilina y/o teobromina.

20 4º.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque a los preparados o a las soluciones concentradas acuosas y estables se adicionan además purinas naturales, por ejemplo teofilina, teobromina, cafeina, adenina y/o adenosina.

25 5º.- Procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque se agregan a las mezclas alcoholes monovalentes o polivalentes, fisiológicamente aceptables, tales como etanol, propilenoglicol y glicerina.

6º.- Un procedimiento para la fabricación de preparados acuosolubles y soluciones acuosas concentradas y estables.

12 A



243385

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

Esta Memoria consta de nueve hojas y la presente; escritas a máquina por una sola de sus caras.

5

Madrid, 12 ABO 1958

P. A.

Alm. de El Aburo
P. A.

A large, stylized handwritten signature in black ink, written over the typed text.

AÑO 1.958.

Expediente núm.



REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCIÓN** por 20 años, en España

a favor de

D. **Alfredo Jorge Párraga Hernández**, de nacionalidad

Cubana domiciliado en **Vibora (Habana)**

calle de **Santa Catalina**, núm. **158 (Oeste)**

por:

« **CAFETERA PARA COLADAS AUTOMÁTICAS** »

Nº 8635

Agente Sr. **García Cabrerizo**.