



313667

MEMORIA DESCRPTIVA

Correspondiente a una PATENTE DE INVENCION

Por VEINTE AÑOS

Para TODO EL TERRITORIO NACIONAL

A favor de DANG R. J. R. •t CARBONERY R. M.

De nacionalidad francesa.

Residente en FRANCIA.- 12^a Av, St.Jammes a PAU
(B. Pyrenées)

Por; UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN MEDI-

CAMENTO PARA TRATAMIENTO DE AFECCIONES CARDIO-
VASCULARES .



MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente registro de Patente de Invención, concierne como su enunciado indica, a un procedimiento de preparación de un medicamento para tratamiento de afecciones cardiovasculares, de acuerdo con la descripción detallada que de la misma se realiza, debiendo interpretarse siempre este concepto en su mas amplio sentido y nunca en limitativo.

5.-

La invención concretamente se refiere a un compuesto químico nuevo, el camfosulfato de ajmalina, utilizable en terapéutica humana, especialmente para el tratamiento de las afecciones cardiovasculares.

10.-

El camfosulfonato de ajmalina tiene por fórmula:

Su peso molecular es 558,7.

Puede prepararse de la manera siguiente:

15.-

Se hace reaccionar, en un disolvente orgánico, preferentemente la acetona, el ácido camfosufónico sobre la ajmalina base en cantidades estequiométricas. La mezcla llevada a una temperatura suave (30 a 40°) se agita hasta obtener un líquido. Se concentra entonces en el vacío a baja temperatura hasta lograr una consistencia acentuadamente de jarabe. Se agrega a continuación, mientras se agita, acetona. Se decanta. Al precipitado obtenido se agrega un volumen igual de acetona. El producto cristaliza. Se le escurre y despues se le lava con acetona, y se le seca en vacioparcial a una temperatura inferior a 30°. El rendimiento es de un 95% aproximadamente del rendimiento teórico. El camfosulfonato

20.-

25.-

de ajmalina se presenta bajo forma de finos cristales blancos que tienen tendencia a tomar un tinte ligeramente marrón si son desecados a una temperatura superior a 30°. Estos cristales son solubles en el agua, el metanol y el etanol. En estado anhidro su punto de fusión es de 192 a 194°.

30.-

En el curso del proceso de este invento, se ha comprobado

313667



que la presencia del ión camfosulfónico en la molécula ejercía sobre la ajmalina base un efecto sinérgico importante. El camfosulfonato de ajmalina es, además, de una mayor manejabilidad y de una mejor tolerancia que el clorhidrato de ajmalina.

5.-

ESTUDIO TOXICOLOGICO

El estudio toxicológico del producto ha dado los resultados siguientes:

a) Toxicidad aguda.

10.- Ha quedado determinada en el ratón por vía intravenosa y por vía oral.

Por vía intravenosa, la DL 50 es de 30 miligramos por kilogramo, "per os" es de 450 miligramos por kilo.

b) Toxicidad crónica.

15.- Administrado durante tres meses a dos ratas a la dosis de 20 mg/kg el primer mes después de 30 mg/kg los dos meses siguientes, el camfosulfonato de ajmalina se ha manifestado por así decirlo, a tóxico. El peso de los animales no ha sufrido variación. No se ha advertido modificación de la fórmula sanguínea. En cuanto al examen histológico, este no ha revelado ninguna lesión hepática o renal.

20.-

ESTUDIO FARMACODINAMICO

Las experiencias efectuadas sobre animales con el camfosulfonato de ajmalina han puesto en evidencia su acción electiva y benefica sobre los trastornos del ritmo cardiaco.

25.- De esta forma en un perro cloralizado, cuya línea electrocardiográfica traducía una disociación auriculo-ventricular, una inyección de dos mg/kg de camfosulfonato de ajmalina, restableciendo el ritmo snusal.

30.- En el conejo, la inyección intravenosa de cloruro de bario, a dosis de 5 a 6 mg/kg provoca arritmias ventriculares. Si se le inyecta previamente dosis de dos a tres mg/kg de camfosulfato



de ajmalina, se evita la aparición de trastornos de ritmo. El nuevo compuesto previene por consiguiente esta taquiarritmia. Inyectado despues del cloruro de bario, el camfosulfonato de ajmalina transforma la taquiarritmia en un ritmo regular.

5.-

El camfosulfonato de ajmalina aumenta el caudal coronario del corazón aislando del conejo sometido a la acción constrictora del cloruro de bario. Su actividad coronario dilatadora, más débil que la de la papaverina es, por el contrario, más prolongada.

10.-

El camfosulfonato de ajmalina se ha revelado más activo que la quinidina o el clorhidrato de ajmalina en el curso de la fibrilación auricular provocada en un perro anestesiado preparado por el método de scherf y sometido a la acción de una solución de nitrato de aconitina.

15.-

El ritmo sinusal es restablecido con dosis de camfosulfonato de ajmalina tres veces menores que las de quinivina, y una vez y media menores que las de clorhidrato de ajmalina.

ESTUDIO CLINICO

20.-

Los ensayos clínicos efectuados han confirmado las propiedades terapéuticas particularmente interesantes del camfosulfonato de ajmalina. según la invención. Este nuevo compuesto se ha manifestado útil especilamente en el tratamiento del infarto de miocardio, del síndrome postinfarto y de las coronopatias (estrasístoles, taquicardias sinusales y paroxísticas). Se comporta igualmente como un analéctico cardiovascular y respiratorio.

25.-

Se ha comprobado que el camfosulfonato de ajmalina conforme al invento, puede ser administrado bajo diferentes formas farmaceuticas correspondientes a dos vías de administración: la vía oral y la vía parenteral.

30.-

Por vía oral, el camfosulfonato de ajmalina puede ser administrado en capsulas de gelaina y en comprimidos, en grageas, en

5. 313667



ampollas por vía oral o en saquitos dosis. La dosis de principios activo contenida en estas diferentes formas, puede variar 10 a 0, 20 g. por unidad de toma, estando asociado el productos escipientes farmacéuticamente aceptables.

- 5.- Se puede administrar este medicamento igualmente por vía parenteral, por ejemplo, en inyecciones intramusculares o en inyecciones intravenosas lentas, A este fin la composición farmacéutica utilizada es la solución acuosa estéril contenida en ampollas de un volumen de 2 o 5 ml. dosificadas a 0, 10-0,15 g. de principio activo.

- 10.- En lo que concierne a la administración por vía oral, se puede agregar con ventaja otros principios activos destinados a extender las propiedades terapéuticas, como por ejemplo la papaverina, el ácido nicotínico, la teofilina, etc.

- 15.- Quede bien entendido que la invención no está limitada a ninguno de los modos de realización más arriba descritos, y que no se han expuestos más que a título de ejemplo.

- 20.- Se dan a continuación ejemplos de aplicaciones terapéuticas correspondientes a diferentes indicaciones enumeradas más arriba del camfosulfonato de ajmalina.

Ejemplo I.

Palpitaciones, eretismo cardiaco, ansiedad y malestar de los neurotónicos.

- 25.- El camfosulfonato de ajmalina ha sido administrado por vía oral a la dosis de 200 a 400 ml. cada 4 horas durante quince días, o una semana cada dos durante dos meses, a 40 pacientes.

Los resultados obtenidos han sido los siguientes:

65% de éxito total.

25% éxito parcial.

- 30.- 10% de mejora.



Ejemplo II.

Estrasístolos, taquicardias paroxísticas, taquiarritmias, parosíxticas arritmias completas, crisis de fibrilación auricular post infarto.

5.-

- 58% de resultados muy buenos
- 20% de resultados bastantes buenos
- 20% de resultados mediocres o nulos.

Ejemplo III.

Insuficiencia coronarias crónicas, miocarditis seniles, cor-pulmonar crónico o ligero.

10.-

En 20 sujetos tratados con dosis de 100 a 400 mg. de camfo-sulfonato de ajmalina cada 24 horas administradas por dos o tres semanas, se ha notado en un 85% de los casos una clara acción car-dio tónica, ardléptica y estimulante, que ha llevado consigo una mejora marcada de las expresadas afecciones. De otra parte, una mejora de los fenómenos subjetivos se ha podido registrar en es-tos enfermos los fenómenos subjetivos se ha podido.

15.-

Ejemplo IV.

Infarto de miocardio.

20.-

Empleado en inyecciones intramusculares o intravenosas lentas, la dosis de 100 mg. cada 24 horas durante 10 días, el camfosulfona-to de ajmalina ha dado buenos resultados en la mayor parate de los casos.

25.-

Contrariamente a lo que sucede con la reserpina, no se mani-fiesta acción depresiva con el camfosulfonato de ajmalina adminis-trado a los hipotensos o personas de tensión normal. Por el contrari-rio se observa en los hipertensos un ligero descenso de tensión.

30.-

El camfosulfonato de ajmalina, es muy manejable en la prac-tica corriente porque no entreaña fenómenos tóxicos, intolerancias digestivas, sofocaciones ni jaquecas.



Resumen.

El presente invento tiene objeto, en concepto de medicamentos nuevos utilizables especialmente para el tratamiento de ciertas afecciones cardiovasculares, una composición farmacéutica notable por las características siguientes consideradas separadamente o en combinación;

5.-

1º. Contiene como sustancia terapéutica activa un compuesto químico nuevo, el confosulfonato de ajmalina de fórmula:

10.-

2º. Puede ser administrada por vía oral en forma de cápsulas, comprimidos, grageas, ampollas bebestibles o saquitos dosis, en los cuales el camfosulfonato de ajmalinas está asociado a excipientes farmacéuticos aceptables y puede eventualmente ser adicionado con cuerpos complementarios como, por ejemplo vasodilatadores.

15.-

3º. Puede ser administrado por vía parenteral, en forma de solución acuosa estéril presentada en ampollas de un contenido de dos o cinco ml. dosificada a 0,10,0 15 g. de principio activo.

20.-

Descrita suficientemente la naturaleza de la invención se hace constar expresamente, que cualquier modificación de detalle que se introduzca en la misma, se considerará incluida dentro de esta protección legal, en tanto que no altere o modifique esencialmente su finalidad característica.

NOTA

Por último se declara de novedad y propia invención, las siguientes reivindicaciones:

25.-

1ª. Un procedimiento de preparación de un medicamento para tratamiento de afecciones cardiovasculares, caracterizado esencialmente porque se determina una ración en un disolvente orgánico, preferentemente la acetona, el ácido camfosulfónico sobre la ajmalina base en cantidades estequiométricas. La mezcla llevada a una temperatura suave (30 a 40%) se agita hasta obtener un líquido

30.-

313667



concentrándose entonces en el vacío a baja temperatura, hasta lograrse una consistencia acentuada de jarabe, agregándose a continuación mientras se agita, una carga de acetona y al precipitado obtenido, se agrega un volumen igual de acetona, y al producto cristalizado una vez escurrido, se le lava con acetona y se le seca en un vacío parcial a una temperatura inferior a 30° C, siendo el rendimiento de 95 por 100 aproximadamente, presentándose el camfosulfonato de ajmalina, bajo forma de finos cristales blancos, con tendencia a tomar un tinte ligeramente marrón, si son desecados a una temperatura superior a 30° C., siendo estos cristales solubles en el agua, en el metanol y etanol, y en su estado anhidro su punto de fusión es de 192 a 194° C. ejerciendo la presencia del ión camfosulfónico sobre la ajmalina base, un efecto sinérgico importante.

5.-

10.-

15.-

2ª.- UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN MEDICAMENTO PARA TRATAMIENTO DE AFECIONES CARDIO-VASCULARES.

Todo ello tal y como se describe en el cuerpo de esta Memoria, y se reivindica en la adjunta Nota.

Esta Memoria descriptiva consta de ocho hojas, foliadas y mecanografiadas por una sola cara y a dos espacios.

Madrid,