

317549

PATENTE DE INVENCION

Order Letter No. 5188.

Memoria Descriptiva
sobre

"Procedimiento para la preparacion de una
composicion medicinal anti-hipertensora."

Solicitante: EHC CORPORATION, entidad norteamericana, residente en:
633 Third Avenue, New York 20, New York, EE.UU. de A.

El presente invento se refiere a un nuevo pro-
cedimiento para reducir la tension sanguinea en los ma-
miferos y, mas especialmente, al empleo de azidas sulfo-
nilicas organicas como drogas o farmacos anti-hiperten-
sores.

5.



- La necesidad de una droga anti-hipertensora, más eficaz y al mismo tiempo inocua, es muy grande. De todas las causas de muerte, las enfermedades cardiovasculares figuran entre las principales, y la mayor parte de los enfermos que padecen de una enfermedad cardiovascular presentan hipertensión con todas las secuelas y derivados. Alrededor del 85 % de la hipertensión se debe a causas desconocidas y generalmente se califica de "esencial", "benigna" ó "idiopática". Este síndrome que comprende una parte muy elevada de los casos de medicina interna, aparece típicamente al principio de la edad adulta, ó al final de la adolescencia. A menudo puede descubrirse en sus primeras fases, solo por medio de ensayos fisiológicos especiales. Sin embargo, no merece los pronósticos bastante leves que algunos de sus calificativos tales como "benigna" parecen indicar. Al correr los años, se hace más enérgica y de mayor magnitud. Eventualmente, constituye el factor fulminante principal en los accidentes cardiovasculares de origen cardíaco, renal ó cerebral, así como otras eventualidades funestas.
5. los enfermos que padecen de una enfermedad cardiovascular presentan hipertensión con todas las secuelas y derivados. Alrededor del 85 % de la hipertensión se debe a causas desconocidas y generalmente se califica de "esencial", "benigna" ó "idiopática". Este síndrome que comprende una parte muy elevada de los casos de medicina interna, aparece típicamente al principio de la edad adulta, ó al final de la adolescencia. A menudo puede descubrirse en sus primeras fases, solo por medio de ensayos fisiológicos especiales. Sin embargo, no merece los pronósticos bastante leves que algunos de sus calificativos tales como "benigna" parecen indicar. Al correr los años, se hace más enérgica y de mayor magnitud. Eventualmente, constituye el factor fulminante principal en los accidentes cardiovasculares de origen cardíaco, renal ó cerebral, así como otras eventualidades funestas.
10. te muy elevada de los casos de medicina interna, aparece típicamente al principio de la edad adulta, ó al final de la adolescencia. A menudo puede descubrirse en sus primeras fases, solo por medio de ensayos fisiológicos especiales. Sin embargo, no merece los pronósticos bastante leves que algunos de sus calificativos tales como "benigna" parecen indicar. Al correr los años, se hace más enérgica y de mayor magnitud. Eventualmente, constituye el factor fulminante principal en los accidentes cardiovasculares de origen cardíaco, renal ó cerebral, así como otras eventualidades funestas.
15. parecen indicar. Al correr los años, se hace más enérgica y de mayor magnitud. Eventualmente, constituye el factor fulminante principal en los accidentes cardiovasculares de origen cardíaco, renal ó cerebral, así como otras eventualidades funestas.
20. eventualidades funestas.

- Dado que constituye una enfermedad de elevada duración, de causa todavía desconocida, sin curación definida, el tratamiento en la actualidad no es específico; el principal objeto consiste en reducir la tensión de la sangre, especialmente la tensión diastólica, por medios quirúrgicos ó quimioterapéuticos; ésto último implica un régimen a base de una posología continuada, a menudo durante un período de décadas. Así pues, los agentes empleados han de tener la menor toxicidad posible y los mínimos efectos secundarios. Es también deseable una duración
25. especialmente la tensión diastólica, por medios quirúrgicos ó quimioterapéuticos; ésto último implica un régimen a base de una posología continuada, a menudo durante un período de décadas. Así pues, los agentes empleados han de tener la menor toxicidad posible y los mínimos efectos secundarios. Es también deseable una duración
30. efectos secundarios. Es también deseable una duración



- de actividad razonablemente prolongada así como una estabilidad de acción conveniente, de tal modo que el fármaco no precise administrarse demasiado a menudo, ajustar la dosis con demasiada frecuencia, ó examinar el paciente a intervalos muy cortos. La reducción de la tensión sanguínea ha de realizarse, con preferencia, sin aumento correspondiente de la labor cardiaca, permitiendo así el empleo del agente curativo en los casos en que se halle presente un elemento de anomalía cardiaca. Ninguno de los agentes anti-hipertensores actualmente empleados, tiene todas las propiedades favorables anteriores.
- Así, en la actualidad, no existe ningún agente disponible completamente satisfactorio para el tratamiento de la hipertensión. Los agentes anti-hipertensores en estos momentos utilizados, son muy distintos, química y farmacodinámicamente. Existen más de media docena de clases distintas de compuestos, la mayoría de las cuales tienen distintos elementos representativos en uso clínico corriente. El gran número y la diversidad de éstos compuestos, es una prueba del hecho de que ninguno de ellos es suficientemente satisfactorio para tener preponderancia sobre los demás. Estos compuestos varían en alto grado, en cuanto a su modo de actuar y a la duración de su actividad, y todos ellos poseen una toxicidad elevada, junto con efectos secundarios que varían desde las molestias solamente hasta los realmente peligrosos. Sin embargo, incluso los agentes netamente peligrosos, se han empleado insistentemente en el tratamiento heroico de una enfermedad que, con otra terapéutica, sería inminentemente fatal.
- Los efectos de las azidas inorgánicas, tales como
- 5.
 - 10.
 - 15.
 - 20.
 - 25.
 - 30.

317549-4-



la azida sódica, sobre la tensión sanguínea, son bien conocidos. Aunque estos agentes son eficaces para reducir la tensión sanguínea, producen efectos tóxicos agudos y crónicos, tales como la desmielinización y la necrosis de la materia blanca y gris del cerebro, y dañan el tracto óptico, con ceguera resultante.

5. En los primeros trabajos, la I.G. Farber reveló, en la Patente británica nº 251.651 (1927) que la azida de pseudo-sacarina, reduce la tensión sanguínea, pero es demasiado fugaz para usarse médicamente sola, y propuso el empleo de pequeñas cantidades de ésta azida, en forma de un complejo con otros agentes hipotensores. En 1952, Werle y otros comunicaron los efectos de reducción de la tensión sanguínea mediante varias azidas orgánicas, en los perros, y comprobaron que las azidas sulfonílicas ejercen un efecto relativamente reducido sobre la tensión sanguínea, en comparación con otras azidas, Biochemische Zeitschrift, número 322, pag. 507-512.

10. En 1956, Roth y otros publicaron un estudio comparativo de los efectos hipotensores y de la toxicidad de la azida sódica y las azidas orgánicas, Arch. Int. Pharmacodyn., CVIII, nº 3-4, pag. 473 (1956). Utilizando conejos como animales de experimentación, éstos investigadores comprobaron que las azidas orgánicas tienen solamente una potencia igual al tercio de la que presenta la azida sódica, mientras que su índice terapéutico, ó sea la relación de una dosis letal media a una dosis efectiva media, es aproximadamente el mismo. Aunque muchas de las azidas orgánicas ensayadas por Roth y otros tenían alguna eficacia para reducir la tensión sanguínea, la azida para-acetamidobencenosulfonílica y la azida para-bromobencenosulfonílica, las únicas azidas sulfonílicas ensayadas,

15.

20.

25.

30.

317549 - 5 -



7 SEP 1961

eran ineficaces y, por tanto, no se examinó su toxicidad.

Constituye un objeto de éste invento el proporcionar un método para reducir acusadamente la tensión sanguínea humana, utilizando un agente dotado de un elevado índice terapéutico y libre de efectos secundarios.

5.

Otro objeto es proporcionar composiciones medicinales para administración oral, con objeto de reducir la tensión sanguínea, que contengan como ingrediente curativo activo, compuestos de elevado índice terapéutico y sin efectos secundarios importantes.

10.

Estos y otros objetos resultarán evidentes en la descripción siguiente de éste invento.

Los Solicitantes han comprobado que las azidas aromáticas y alquilbencenosulfónicas inferiores, producen una reducción notable reproducible, función de la dosis, en la tensión sanguínea sistólica y diastólica, en los mamíferos, con un comienzo suave y una persistencia de acción razonablemente prolongada. Muy inesperadamente, éstos compuestos están completamente libres de toda toxicidad en las dosis corrientes; el índice terapéutico es notablemente elevado. Además, las dosis hipotensoras eficaces de estos compuestos, no presentan efectos secundarios. Estos compuestos son eficaces en cantidades relativamente pequeñas, y el aumento en la dosis dá lugar esencialmente a un sencillo aumento de duración en el efecto, más que a ningún aumento acusado en la acción hipotensora. El concienzudo ensayo que implicó la administración continua de éstos compuestos durante dilatados períodos de tiempo, no ha evidenciado presencia de taquifilaxia, tolerancia ó toxicidad significativas. En realidad, existe un ligero aumento

15.

20.

25.

30.



en el grado de sensibilidad, con prolongada administración que puede considerarse como una ventaja terapéutica a largo plazo. Esta sensibilidad es de pequeña magnitud y puede corregirse fácilmente por la adecuada reducción de la posología en las primeras semanas de tratamiento.

5. Las azidas sulfonílicas de éste invento, tienen acusada utilidad, tanto en el tratamiento prolongado en casos crónicos de hipertensión, como en los de crisis agudas asociadas con formas malignas de ésta enfermedad. Estos compuestos parecen inhibir el mecanismo contráctil del músculo vascular liso, relajando así directamente la musculatura arteriolar, lo cual se traduce en una disminución en la resistencia periférica de la capa vascular. Es éste un efecto muy deseable que no se observa en ninguna de las drogas hoy en uso. Estos compuestos parecen tener muy poca actividad neurógena -si alguna tienen- en la posología que produce éste efecto primario. En especial a dosis terapéuticas, no producen aumento alguno en el ritmo cardíaco ó fuerza contráctil, trabajo cardíaco o labor del corazón, efectos que frecuentemente están asociados con las drogas anti-hipertensoras empleadas en estos momentos. La toxicidad de estos compuestos es muy reducida siendo mucho más baja que la de otras azidas orgánicas ensayadas por investigadores anteriores, y enormemente mas reducida que la ofrecida por las azidas inorgánicas. Estas otras azidas tienen indeseables efectos enzimáticos y neurotóxicos, que no se apreciaan en las azidas sulfonílicas a que éste invento se refiere. Administradas por via oral, las azidas sulfonílicas de éste invento se absorben fácilmente por el torrente sanguíneo sin inactivación rápida por el hígado. Estos compues
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.
- 30.



tos son asimismo bien tolerados al administrarse por vía intravenosa.

Las drogas cardiovasculares, potenciales, se evalúan generalmente, primero, en animales de experimentación,

5. La acción favorable de las azidas sulfonílicas de este invento, se ha demostrado detalladamente en distintas especies animales. Su valor, se ha estudiado en mayor grado, por completo, en el perro, especie animal más comúnmente usada en la experimentación pre-clínica.

10. La ausencia de toxicidad, incluso cuando las azidas sulfonílicas de este invento se administran en dosis muy elevadas, durante períodos de meses, se ha demostrado también en varias especies animales. La toxicidad aguda oral (LD_{50}) de distintas azidas sulfonílicas de este invento, en la rata blanca macho, es la siguiente:

<u>Azida sulfonílica</u>	<u>LD_{50}, mg./kg.</u>
benceno	1260
1-naftaleno	4300
2-naftaleno	1260
orto-tolueno	1996
meta-tolueno	3690
para-tolueno	2710
2,5-dimetilbenceno	2710
4-etilbenceno	2710
4-butilbenceno	3160

La toxicidad aguda oral (LD_{50}) de la azida para-toluenosulfonílica en los ratones es de 5960 mg/kg.

25. Teniendo en cuenta el hecho de que se ha comprobado que en los animales aparecía un descenso significativo de la tensión sanguínea, con dosis superiores a 1 mg/kg, estas azidas están acusadamente exentas de toxicidad entre los límites de dosificación real. La innocuidad terapéuticas

30. de estas azidas resulta especialmente sorprendente si se



compara con los datos de toxicidad aguda en los ratones, comunicados por Roth y otros, anteriormente citados. Las azidas típicas investigadas por Roth y otros, tenían las toxicidades siguientes:

Azidas	LD ₅₀ , mg/kg.
Azida sódica	37
Azida no-hexilica	280
Azida bentilica	120
Azida nicotilica	60

Comparando estos datos anteriores de toxicidades, con los datos de la toxicidad de las azidas sulfonílicas anteriores, puede observarse que las azidas sulfonílicas útiles de acuerdo con este invento, tienen toxicidades acusadamente superiores a las toxicidades previamente conocidas de otras azidas.

Se ha estudiado también la efectividad de las azidas sulfonílicas de este invento en los pacientes humanos, y se ha demostrado su acusada carencia de efectos secundarios. La dosis efectiva para enfermos humanos, es de unos 50-500 mg, y con preferencia, de 100-300 mg aproximadamente. La selección de la dosis adecuada para la corrección de la hipertensión, se determina por la gravedad de la enfermedad, la duración deseada del efecto, la azida sulfonílica especial que se administre, y otros factores.

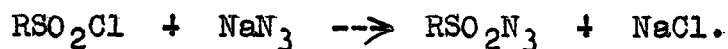
Las azidas sulfonílicas adecuadas para disminuir la tensión sanguínea de acuerdo con este invento, son las azidas sulfonílicas aromáticas y las azidas alquil-benceno-sulfonílicas inferiores. Por "azidas sulfonílicas arq



máticas" se indican anillos aromáticos mono- y poli-carbo-cíclicos, insubstituidos excepto por un grupo azida sulfonílica único. Constituyen ejemplos típicos las azidas benceno-, naftaleno, y antraceno-sulfonílicas.

5. Por "azidas alquilbencenosulfonílicas inferiores" se indican un anillo bencénico insubstituido excepto por uno o más grupos alquílicos inferiores, y un grupo azida sulfonílica único. Constituyen ejemplos típicos de azidas bencenosulfonílicas alquil-substituidas, las azidas metil-dimetil-, etil-, dietil-, propil-, butil-, y pentil-bencenosulfonílicas.

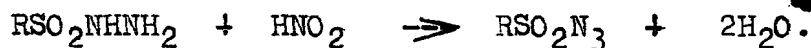
Las azidas sulfonílicas a que este invento se refiere se preparan fácilmente por reacción del cloruro de sulfonilo correspondiente, con azida sódica, de acuerdo con la reacción siguiente:



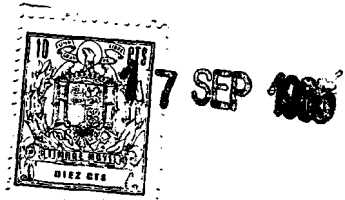
- Este proceso se describe completamente por Curtis y otros, Journal für Praktische Chemie, neue Folge, Band 125, págs. 323-324 (1930). En general una solución de alrededor de 1,2 mol de azida sódica, disuelta en un mínimo de agua, se añade lentamente, con enfriamiento, a 1 mol del cloruro de sulfonilo disuelto o suspendido en alrededor de 200-300 cc de etanol o acetona. La mezcla se agita durante 1-2 horas a la temperatura ambiente, después de lo cual se separa el cloruro sódico. El producto se diluye a continuación con unas 5 veces su volumen de agua, por cuyo medio la azida se separa en forma de un aceite o de cristales. Las azidas sólidas pueden recristalizarse en etanol, acetona, benceno, o hexano. Estas azidas sulfonílicas pueden prepararse también por nitrización



de la hidrazina sulfonílica correspondiente como indican Curtis y otros Loc. Cit. págs. 326-327, de acuerdo con la ecuación,



5. Es conveniente que estas azidas sulfonílicas se manejen en forma diluida ya que pueden ser suavemente sensible al choque.
- Las azidas sulfonílicas a que este invento se refiere, pueden administrarse por vías intravenosa, oral, o en inhalaciones o pulverizaciones. Para la administración oral, estos compuestos pueden asociarse con un vehículo sólido farmacéutico en forma de tableta, píldora, polvo, cápsula u otra unidad de dosificación, de forma adecuada para la administración oral. Los vehículos sólidos convenientes incluyen lactosa, almidón de cereales, celulosa microcristalina, talco, ácido teárico, estearato de magnesio, gomas y similares. Son muy adecuadas las tabletas o píldoras revestidas dado que el revestimiento impide la evaporación de las azidas sulfonílicas líquidas, del vehículo farmacéutico. Por la misma razón, son especialmente apropiadas las cápsulas. Pueden usarse ^{las} envolturas típicas para las cápsulas farmacéuticas tales como la gelatina.
10. Estas azidas sulfonílicas, pueden administrarse también en forma líquida. Para uso oral, son adecuadas las emulsiones o suspensiones líquidas que contengan alrededor de 15-40 % de azida sulfonílica en agua. Pueden añadirse como estabilizadores, agentes convencionales emulsionadores y de suspensión. Estas composiciones pueden contener
15. también una pequeña cantidad de etanol que parcialmente
- 20.
- 25.
- 30.



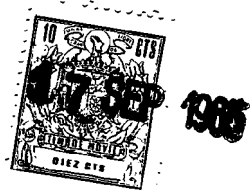
disuelva la azida sulfonílica. Las grasas líquidas no son adecuadas como vehículos ya que las azidas sulfonílicas son muy solubles en estas grasas y parece que tienden a permanecer disueltas en el quilo.

5. Para la inyección intravenosas, la azida sulfonílica puede utilizarse sin mezcla alguna, disuelta en etanol, cera de óxido de polialquileno, u otro vehículo farmacológicamente inerte, en el que la azida sea soluble, o emulsionara en una solución acuosa isotónica acuosa, inerte. Son adecuadas las concentraciones de 15 a 40% aproximadamente en las azidas sulfonílicas. Estas azidas pueden administrarse también por inhalación o pulverización nasal, pero normalmente no se emplean de este modo por la dificultad en el control de la dosis. Sin embargo, en casos agudos en los que es preciso la inmediata reducción de la tensión sanguínea, son adecuadas las inhalaciones y las pulverizaciones.

10. Los ejemplos siguientes aclaran el método para la reducción de la tensión sanguínea en los mamíferos, con los productos de este invento, y se indican composiciones medicinales para conseguirlo, sin intención alguna de limitar este invento a las mismas. Todos los porcentajes son ponderales, excepto advertencia en contrario.

EJEMPLO 1 -

20. Se registró la tensión sanguínea arterial media, en perros cruzados, de tensión normal "pentobarbitalizados" (35 mg/kg) en la arteria femoral izquierda o derecha encanulada a través de un puente salino heparinizado, a un transductor fotoeléctrico o de desplazamiento de presión, de bajo volumen que, a su vez, estaba conectado a
- 30.



un registrador eléctrico. La vena contralateral femoral, se aisló y encanuló para la inyección del material de en sayo y las sustancias de control.

5. Los materiales de ensayo se prepararon para la administración intravenosa, por dilución en Carbowax 300, del modo necesario para cada tipo de dosis administrada. Los volúmenes administrados, no excedían de dos ml en ninguna de las inyecciones dadas. En cada ensayo experimental y para fines de control se administraron volúmenes comparados de Carbowax, 300, sin droga. Las azidas sulfonílicas indicadas en la Tabla siguiente se administraron a las dosis expresadas, a por lo menos dos perros para cada dosis. Se obtuvieron los resultados siguientes:

15. EFECTOS DE RESPUESTA DE DOSIS INTRAVENOSAS DE AZIDAS SULFONILICAS EN LA TENSION SANGUINEA DE PERROS.

Azida sulfonílica	Dosis mg/kg.	% de disminución en la tensión sanguínea.	Duración del efecto, minutos.
Benceno	1	32	38
	5	47	67
	10	43	121
	20	39	196
	30	72	222
2-naftaleno.	1	45	45
	5	40	73
	10	65	130
	20	54	245
	30	55	300
1-naftaleno	1	20	13
	10	50	65
	20	55	118
<u>orto</u> -tolueno	1	25	37
	10	70	91
	20	48	115

<u>meta</u> -tolueno	1	18	22
	5	40	43
	10	50	54
	20	52	180
	30	63	295
<u>para</u> -tolueno	1	31	23
	5	42	55
	10	46	114
	20	60	214
2,5-dimetilbenceno	1	39	28
	5	23	35
	10	50	80
	20	55	142
	30	64	173
4-etilbenceno	1	33	6
	10	19	47
	20	62	90
4-butylbenceno	1	20	48
	10	15	62
	20	24	133

EJEMPLO 2 -

15. Se utilizaron perros no anestesiados, de tensión normal, cruzados, tipo sabueso de uno y otro sexo y que pesaban de 8 a 14 kg. Los perros se envolvieron ligeramente en una faja de lona, mientras las tensiones sanguíneas sistólicas se determinaron indirectamente mediante el uso de un manómetro eléctrico, un divisor de señales y un registrador "cardiosisette" de canal único.

20. De acuerdo con la práctica clínica normal, se sujetó a la base de la cola afeitada del perro un restrictor que se hinchó hasta más allá del punto del colapso arterial. Un receptor microfónico, que substituye al estetoscopio utilizado en la práctica clínica humana, se acopló inmediatamente debajo del restrictor, directamente encima de la arteria cocígea de la superficie ventral de la cola. El restrictor se conectó a un manómetro eléctrico y se hinchó a mano. Una válvula de descarga automática

25.

30.



100

- ca y ajustable, para la presión lineal, en el manómetro, dejaba escapar la presión del restrictor en cualquier grado elegido y, simultáneamente transmitía información sobre los niveles cambiantes de la presión del restrictor, al registrador. Al soltar la presión del restrictor, se tomaba como índice de la tensión sanguínea, la primera aparición de pulsación arterial o de sonido y pulsación. Los datos de la onda de sonido y pulsación del fonocaptor se seleccionaba por el divisor de señales y se transmitían al registrador que registraba oscilográficamente las pulsaciones.

- Durante este ejemplo, se obtuvieron por lo menos tres tensiones sanguíneas consecutivas para cada perro en cada período de tiempo, y la media de estas tres tensiones se utilizó como tensión sistólica para cada perro en este período. Todas las dosis de azida sulfonílica se administraron por vía oral mediante cápsulas de gelatina que contenían la azida sulfonílica en lactosa. Antes de cada experimento, los perros se sometieron al ayuno durante 16 horas.

- Todos los perros se trataron durante un período de tres semanas permaneciendo perfectamente quietos y relajados mientras se medían las tensiones sanguíneas. Una vez terminado el período de entrenamiento, se obtuvieron tensiones de control de la sangre, registrando harariamente la tensión sanguínea de cada perro durante un período de 7 horas diariamente, 7 días consecutivos. Luego se administraron las azidas sulfonílicas indicadas en la Tabla siguiente, a dosis de 10, 25 y 50 mg/kg, a grupos de 5 - 7 ^{ra}perros pa/cada tipo de dosis.



Durante el día de un ensayo determinado, se obtenían tensiones sanguíneas de control durante un período de dos horas antes de la administración oral de cada tipo de dosis respectiva.

5. Todas las tensiones ulteriores, después de la administración del compuesto, se comparaban con los valores medios de control obtenidos inmediatamente antes del tratamiento.

10. Las tensiones sanguíneas se obtuvieron, después de la administración de la droga, a los 30 minutos, 60 minutos y horariamente a continuación, mientras permaneció apreciable un efecto sobre la tensión sanguínea.

El grupo de reducciones de la presión media para el estudio completo, se resume en la Tabla siguiente:

-
-
-



317549

Efectos de respuesta a la dosis oral de azidas sobre la tensión sanguínea de perros (carga en mm. de mercurio).

Azida sulfonilica	Dosis mg/kg	Número de perros	Tiempo de la administración de la droga, horas.									
			1/2	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Benzeno	10	6	- 11	- 15	- 8	- 3	- 3	- 3	- 4	-	-	-
	25	5	- 9	- 14	- 18	- 14	- 8	- 2	-	-	-	-
	50	6	- 13	- 19	- 13	- 17	- 12	- 7	-	-	-	-
2-naftaleno	10	6	- 17	- 13	- 7	- 2	- 4	-	-	-	-	-
	25	6	- 5	- 12	-	- 7	- 4	-	-	-	-	-
	50	7	- 10	- 19	- 15	- 9	- 5	- 2	-	-	-	-
meta-tolueno	10	7	- 7	- 11	- 12	- 5	- 6	-	-	-	-	-
	25	5	- 26	- 27	- 26	- 13	- 11	- 16	- 15	-	-	-
	50	7	- 17	- 20	- 21	- 17	- 10	- 9	- 4	-	-	-
para-tolueno	10	5	- 9	- 18	- 19	- 9	- 8	-	-	-	-	-
	25	6	- 9	- 19	- 31	- 19	- 13	- 9	- 6	-	-	-
	50	6	- 11	- 24	- 18	- 15	- 13	- 8	- 7	- 2	-	-



317549

EJEMPLO 3 -

Este ejemplo se realizó para determinar la existencia de taquifilaxis o una tolerancia a los efectos de azida para-tolueno sulfonilica.

5. Usáronse seis perros de tensión normal, cruzados, taipo sabueso de uno y otro sexo y que pesaban de 9,5 a 13 kg, los perros se fajaron ligeramente en una venda de lona y se midieron las tensiones sanguíneas sistólicas, utilizando el procedimiento descrito en el Ejemplo 2.
10. Todas las dosis de azida para-toluenosulfonilica se administraron por vía oral mediante cápsulas de gelatina, que contenían 26,4 % de azida para-toluenosulfonilico en lactosa, todas las mañanas a las ocho. Se registraron las tensiones sanguíneas sistólicas en el momento de administrar el compuesto y a continuación a intervalos de 30, 60, 120, 180, 240, 300, 360, 420 y 480 minutos. Una vez al día, por la tarde, se daba alimento a los perros que se dejaba en la jaula hasta la mañana siguiente. Disponían de agua a voluntad.
15. Terminado el entrenamiento de los perros, se obtuvieron tensiones sanguíneas de control durante la primera semana, registrándose tensiones sanguíneas horariamente en todos los perros, durante un período de 7 horas diarias, 7 días consecutivos. Durante la segunda semana, se administró a cada uno de los perros azida-toluenosulfonilica a una dosis de 10 mg/kg/día, calculada al estado de compuesto puro. Durante la tercera semana, la dosis se aumentó a 25 mg/kg/día y luego se elevó nuevamente a 50 mg/kg/día, la cuarta semana. Tratando de revelar la taquifilaxia, la dosis durante la quinta semana se redujo a 10 mg/
- 20.
- 25.
- 30.

317549



/kg/día.

5. Durante las semanas sexta y séptima, no se administró droga alguna, pero se midió diariamente la tensión sanguínea a primera hora de la mañana, para determinar con que rapidez las tensiones sanguíneas retornaban a los niveles de control predeterminado.

Las tensiones sanguíneas medias del grupo, para todo el estudio, se resúmen en la tabla siguiente:

Resúmen de las tensiones sanguíneas medias del grupo (mm de mercurio) inducidas por azida para-toluenosulfonílica, en seis perros, durante un período de 7 semanas.

Semana número	Dosis mg/kg/día	Tiempo después de la administración de la droga, horas								
		0	1/2	1	2	3	4	5	6	7
1	Control	142	-	142	141	144	145	142	145	144
2	10	141	130	126	124	133	137	139	-	-
3	25	134	125	119	117	119	124	126	126	135
4	50	129	120	111	110	113	116	125	130	129
5	10	122	115	110	111	121	128	-	-	-
6	Nada	-	-	-	-	-	-	-	-	-
7	Nada	-	-	-	-	-	-	-	-	-

25. Como puede observarse en la tabla anterior, durante la primera semana, se obtuvo una buena homogeneidad en las tensiones sanguíneas medias de control del grupo. las medias del grupo no variaron más de 4 mm de mercurio durante el período diario de 7 horas del ensayo. Durante la segunda semana (10 mg/kg/día), se presentó una disminución significativa en las tensiones medias del grupo, duran

30.



- te un período de 5 horas después de la administración de la droga. Durante la tercera semana (25 mg/kg/día), se apreció una disminución notable en las tensiones sanguíneas medias del grupo, durante seis horas. Durante la cuarta semana
5. (50 mg/kg/día), se presentó una disminución apreciable en las tensiones sanguíneas medias del grupo, durante 5 horas. Durante la quinta semana (10 mg/kg/día), se observó una disminución apreciable en las tensiones sanguíneas medias del grupo, durante tres horas. Como puede verse se demostró la
10. falta completa de taquifilaxia comparando los datos de la quinta semana con los de la semana segunda. Las tensiones sanguíneas medias del grupo durante esta semana, fueron inferiores a las registradas durante los períodos anteriores a esta misma dosis. Durante las semanas sexta y séptima
15. (retirada completa) las tensiones sanguíneas medias del grupo se habían reajustado a un nivel medio de 20 mm de mercurio, inferior al nivel medio de control primitivo del grupo establecido durante la primera semana.

EJEMPLO 4 -

20. Una dosis de 10 mg de azida-ptoluenosulfonilica, formulada como 25 % de ingrediente activo con lactosa en una cápsula de gelatina, suministrada a un paciente por la demás en perfecta salud, con una hipertensión idiopática antigua, produjo un descenso en la tensión sanguínea de un valor de
25. control de 180/100 mm de mercurio a un efecto máximo de 140/85 mm de mercurio alcanzado 2 horas después de la administración. La tensión sanguínea retornó al valor de control 7 horas después de la dosis. No se observaron efectos secundarios.
30. Como comprenderán fácilmente los peritos en la ma



teria, pueden introducirse numerosas modificaciones y variaciones en las composiciones medicinales por vía oral e intra venosa indicadas, y la azida sulfónica utilizada en el.
Ejemplo 4 puede prepararse sin separarse del espíritu de es
5. te invento ni del alcance de las reivindicaciones siguientes.

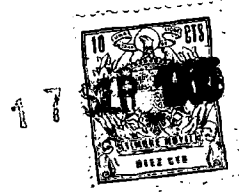
N O T A

Descrita suficientemente la naturaleza del inven to, así como la manera de realizarlo en la práctica, de be hacerse constar que las disposiciones anteriormente indica das son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental; también se hace cons tar que el invento se refiere a una Solicitud de Patente presentada en Norteamérica, con fecha 21 de Septiembre de 1964 Ser Nº 398.072, acogiéndose, por lo tanto, a los bene 10. ficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 15. UNA COMPOSICION MEDICINAL ANTI-HIPERTENSORA"; caracterizán dose por lo siguiente: 20.

1ª.- "Procedimiento para la preparación de una composición medicinal anti-hipertensora", caracterizado porque se mezcla una azida sulfónica del grupo constituido por azidas sulfónicas aromáticas y azidas alquilbenceno- 25. sulfónicas inferiores mezcladas en un vehículo farmacéutico convencional.

2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque el vehículo farmacéutico es sólido y la cantidad absorbida de azida sulfónica es de 50-500 mg. 30. por unidad dosificadora.

317549-21 -



- 3ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª; caracterizado porque el vehículo farmacéutico es líquido, formando la composición emulsiones y suspensiones acuosas que contengan 15 a 40 % en peso de ázida sulfónica.
5. 4ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se disuelve en una proporción del 15 % a 40 % en peso de ázida sulfónica en un disolvente farmacológicamente inerte.
10. 5ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1ª y 2ª, caracterizado porque la unidad dosificada se dispone en forma de cápsula.
- 6ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que la ázida sulfónica es ázida bencenosulfónica.
15. 7ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que la ázida sulfónica es ázida naftaleno-sulfónica.
- 8ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que la ázida sulfónica es ázida tolueno-sulfónica.
20. 9ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que la ázida sulfónica es ázida metatoluenosulfónica.
- 10ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, en el que la ázida sulfónica es ázida para-toluenosulfónica.
25. 11ª.- "Procedimiento para la preparación de una composición medicinal anti-hipertensora"; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.
30. Esta Memoria consta de veintuna hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

FMC CORPORATION,
J. GOMEZ AC BO Y MODEI
p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz

17 SEP 1966