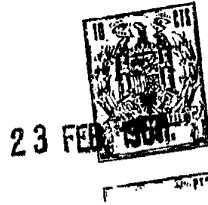


335109



MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

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

formulada el 30 de Diciembre de 1.966, con el Nº 335.109

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED, entidad británica, establecida en 183 - 193, Euston Road, Londres, Inglaterra, por:

"MEJORAS INTRODUCIDAS EN LA PREPARACION DE COMPOSICIONES FARMACEUTICAS QUE COMPRENDEN UN ESTER"

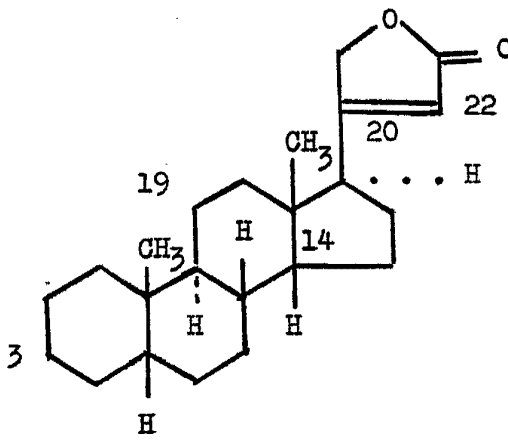
---

Esta invención se refiere a esteroides, particularmente los derivados del sistema de 5beta-card-20(22)-enólido, cuya estructura se muestra a continuación.

13.2.67.



5



10

Esta estructura se encuentra en los glicósidos de acción cardíaca obtenidos a partir de las especies Strophanthus y de las especies Digitalis, varias de las cuales se han empleado en Medicina y se administran generalmente por vía oral.

15

El glicósido digoxina, por ejemplo (procedente de la Digitalis lanata), 3alfa-tri-(beta-D-digitoxosil)oxi-12alfa,14beta-dihidroxi-5beta-card-20(22)-enólido, ha encontrado un amplio uso en el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca, y se cree que actúa sobre las fibras del miocardio. Los cambios observables que tienen lugar son un aumento en la intensidad de la contracción sistólica, una disminución en la frecuencia cardíaca, una disminución en el volumen diastólico, y un mayor rendimiento o potencia cardíaca. El efecto de la droga en el corazón viene indicado por alteraciones en la disposición o configuración de las ondas mostradas en el electrocardiograma: bradicardia, aumento en el potencial QRS, y un descenso en el segmento ST. En dosis tóxicas, la digoxina causa emesis, y eventualmente, o finalmente según los casos, la muerte por colapso cardíaco. Aunque la digoxina

25

30

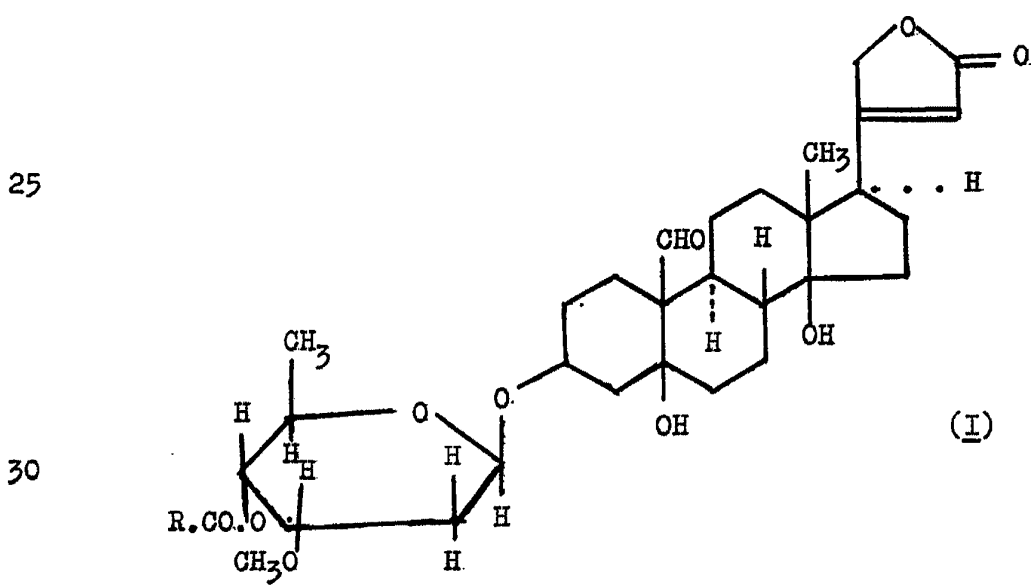
13.2.67.



es muy potente, es también muy tóxica, y en algunos casos de fallo o colapso cardíaco congestivo avanzado, por ejemplo, la dosis requerida para el tratamiento está muy cerca de la dosis tóxica.

5                   Otros glicósidos de acción cardíaca tienen efectos similares sobre el corazón, y la potencia transcurre, frecuentemente, paralelamente con la toxicidad. Uno de éstos es la cimarina, 3beta-beta-D-cimarosiloxi-5beta,14beta-dihidroxi-19-oxo-5beta-card-20(22)-enólido, que tiene el mismo tipo de efecto que la digoxina sobre el corazón que sufre un colapso, pero, al contrario que la digoxina, tiene una potencia baja cuando se administra oralmente, y ha encontrado poco empleo en medicina clínica. La cimarina es un glicósido natural, y puede obtenerse a partir de las especies de Strophanthus, por ejemplo el S. kombé, S. nicholsonii y S. ledienii.

15                   Se ha comprobado ahora que los ésteres de la cimarina de la fórmula (I) tienen mayor potencia que la digoxina cuando se administran oralmente, y pueden restablecer el corazón en colapso de animales experimentales normales.



13.2.67



23 FEB

En esta fórmula, R es un radical alifático que tiene de 1 a 3 átomos de carbono, y preferiblemente es un grupo alcoholilo.

5 Las superiores propiedades terapéuticas de un éster de la fórmula I, en comparación con la digoxina, se ilustran por medio del experimento siguiente.

10 Se examinó la relación de dosis-respuesta de la digoxina y de la 4'-monobutiril-cimarina en la preparación de corazón-pulmón de cobayas. La dosis efectiva máxima de ambos glicósidos fue de 50 microgramos (para 200 ml. de flúido en circulación). La digoxina tuvo como efecto una recuperación de aproximadamente el 85 a 90% de potencia cardíaca con respecto a la potencia antes del colapso, pero en cambio el éster de cimarina tuvo como efecto una recuperación de aproximadamente 110%. El efecto máximo fue mantenido por la digoxina durante 25 minutos, y por el éster de cimarina durante 40 minutos. Los efectos tóxicos de la digoxina, medidos por una elevación en la presión venosa correcta, tuvieron lugar 30 minutos después del suministro de la dosis, y con el éster de cimarina después de 52 minutos. Estos resultados indican que la 4'-monobutirilcimarina es más efectiva que la digoxina.

25 Un éster de 4'-monoacilcimarina de la fórmula I puede usarse, por ejemplo, en los casos de colapso cardíaco congestivo, fibrilación atrial, palpitación atrial, y taquicardia paroxismal. Como ocurre generalmente con los glicósidos de acción cardíaca útiles terapéuticamente, los ésteres de la fórmula I se administran de la mejor manera por vía oral, excepto en circunstancias no

30  
13.2.67.



usuales. La dosis apropiada depende de la naturaleza y gravedad de los síntomas, y para fijar la dosis es ventajoso el gran índice terapéutico oral de los ésteres de la fórmula I.

5                    Para su empleo en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, un éster de la fórmula I se administra de modo conveniente en forma de una preparación farmacéutica que comprende un éster de la fórmula (I) y un vehículo o excipiente para el mismo. Las preparaciones comprenden, preferiblemente, unidades discretas, cada una de las cuales contiene un éster en la cantidad previamente determinada, formuladas, por ejemplo, en forma de unidades administrables por vía oral, como tabletas, cápsulas o sellos, unidades administrables por vía rectal, como supositorios, o unidades administrables por vía parenteral, en las que se incorpora una cantidad predeterminada de la droga en disolución estéril en un recipiente cerrado herméticamente.

10                    Las drogas pueden administrarse también en otras preparaciones farmacéuticas en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo en asociación con un vehículo líquido administrable por vía oral, a una concentración predeterminada.

15                    Las preparaciones de esta invención pueden hacerse por cualquiera de los métodos usados en farmacia. Pueden incluirse ingredientes secundarios, tales como diluyentes, solutos, tamponadores, aromatizantes, aglomerantes, dispersantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes y de recubrimiento, conservadores, antioxidantes, bacteriostáticos, bases de supositorios farmacéuti-

30  
13.2.67.



camente aceptable, y otros excipientes aceptables. Pueden prepararse gránulos por precompresión o humidificación de la droga en polvo con una disolución de un aglomerante, y secando la masa húmeda. Pueden prepararse tabletas por compresión de gránulos sueltos, mezclados opcionalmente con uno o más ingredientes secundarios, para formar productos de un tamaño uniforme y predeterminado. La droga en polvo o en gránulos, mezclada opcionalmente con uno o más de los ingredientes secundarios, puede convertirse en una disolución o suspensión por mezcla con un agente líquido de suspensión o disolvente, y la disolución o suspensión se esterilizan después si son para uso parenteral.

Pueden prepararse ésteres de la fórmula I esterificando cimarina con anhídridos de ácido y cloruros de acilo. Como los grupos acilo de los 4'-monoésteres de la cimarina se disocian fácilmente en condiciones fuertemente ácidas o fuertemente alcalinas, la reacción se lleva a cabo preferiblemente en disolución en una base orgánica, tal como la piridina o la dimetilformamida, entre aproximadamente 10°C y aproximadamente 45°C. Cuando se emplea un anhídrido de ácido como agente de acilación, la base orgánica puede ser reemplazada, como disolvente, por una disolución de una sal metálica del ácido correspondiente en el anhídrido.

Por lo tanto, esta invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un éster de la fórmula (I) en asociación con un vehículo aceptable para el mismo, y un método para fabricar la composición por mezcla del éster con el vehículo. La invención proporcio-

13.2.67.



na también un método para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, que comprende la administración de un éster de la fórmula (I) en una dosis terapéutica.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

5 En ellos, los valores Rf se obtienen, si no se indica otra cosa, en un sistema cromatográfico que comprende un disolvente de xilol/butanona (1/1:v/v) saturado con formamida, y papel Whatman Nº 1 impregnado con una disolución de formamida en acetona (25% en vol/vol). En este sistema  
10 cromatográfico, la cimarina tiene un Rf de 0,6.

#### EJEMPLO 1

Se disolvió cimarina (10 g.) en piridina (66 ml.) y se añadió anhídrido propiónico (60 ml.). Después  
15 de reposar a temperatura ambiente en presencia de nitrógeno durante 2 horas, la mezcla se vertió sobre hielo triturado; el sólido se filtró, se lavó con agua y se recristalizó a partir de metanol acuoso. Se obtuvieron cristales de  $\beta$ beta-4'-O-propionil-beta-D-cimariosiloxi-5, 14-dihidroxi-19-oxo-5beta-card-20(22)-enólido (sinónimo: 4'-monopropionilcimarina), con un punto de fusión de 156°C; Rf  
20 0,87;  $[\alpha]_D^{23} = +49,82$  ( $c = 1,0$  en metanol).

Se preparó una disolución de 4'-monopropionilcimarina a partir de los ingredientes siguientes:

25	4'-monopropionilcimarina	25 mg.
	Propileno glicol (Farmacop. Brit,)	20 ml.
	Etanol de 95%	10 ml.
	Sacarosa	30 g.
30	Hidroxibenzoato de metilo (Farmacop. Británica)	0,1 g.

13.2.67.

23 FEB



- Aceite o esencia de limón 0,05 g.
- Tartrazina 0,04 g.
- Agua purificada (Farmacop. Brit.) hasta 100,0 ml.

5 El éster se disolvió en el alcohol y se añadió el glicol de propileno. Esta disolución se mezcló con una disolución de los restantes ingredientes en 60 ml. de agua purificada, y el volumen se ajustó a 100 ml. con agua purificada.

EJEMPLO 2

10

De la forma descrita en el ejemplo 1, se añadió cimarina con anhídrido butírico, para dar 3 beta-4'-O-butiril-beta-D-cimariosiloxi-5,14-dihidroxi-19-oxo-5beta-card-20(22)-enólido (sinónimo: 4'-monobutirilcimarina),  
 15 de p. de f. 1552G; Rf 0,91;  $\int \alpha \int_D^{23} = + 51,5^\circ$  (c = 1 en metanol).

Se preparó una tableta de estos compuestos partiendo de los ingredientes siguientes, conteniendo cada tableta las cantidades indicadas:

- 20 4'-monobutirilcimarina 0,5 mg
- Lactosa (Farmac. Brit.) 80,0 mg.
- Almidón (Farmac. Brit.) 15,0 mg.
- Estearato de magnesio 1,5 mg.

25 El compuesto se mezcló íntimamente con 2/3 partes del almidón, se añadió la lactosa, y las sustancias en polvo mezcladas se granularon empleando el resto del almidón como mucílago. El estearato de magnesio se añadió después a los gránulos secos, que después se transformaron en tabletas por compresión.

13.2.67.

23 FEB



EJEMPLO 3

Se preparó una disolución para inyecciones, que contenía 0,25 mg. de 4'-monobutirilcimarina en cada ml. con la siguiente fórmula:

5	4'-monobutirilcimarina	0,25 mg
	Propileno glicol (Farmacop. Brit.)	0,4 ml.
	Etanol (95%)	0,1 ml.
	Agua para inyecciones, hasta	1,0 ml.

10 La disolución se esterilizó en recipientes cerrados herméticamente calentándolos en autoclave a 115°C durante 30 minutos.

N O T A

15 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 siguientes:

1.- Mejoras introducidas en la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden un éster de la fórmula





según se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende mezclar el éster con un vehículo para él.

5 8.- Mejoras introducidas en la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden un éster.

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

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

Madrid,

23 FEB. 1967

P. A.

Alberto de Elizabete  
Per Foz