



342172

PATENTE DE INVENCION

Case 2449. 37/KU/Mk.

342172

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para preparar una composición farmacéutica"

==.==.==.==.==.==.==

Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea, Suiza.

==.==.==.==.==.==.==

El presente invento se relaciona con un procedimiento para preparar una composición farmacéutica, que comprende una combinación compuesta de:

- 5. por lo menos un componente de alcaloide del cornezuelo de centeno hidrogenado, seleccionado de dihidroergocristina, dihidroergocriptina, dihidroergocornina, y sus sales hidrosolubles fisiológicamente aceptables;



342172

un componente de papaverina,seleccionado de papaverina y una sal hidrosoluble fisiológicamente tolerada de la misma; y un componente de esparteína,seleccionado de esparteína y una sal hidrosoluble fisiológicamente tolerada de la misma.

5 El componente de alcaloide del cornezuelo de centeno hidrogenado puede, por ejemplo, tener la forma de un metanosulfonato, el componente de papaverina puede tener la forma de su clorhidrato, y el componente de esparteína puede tener la forma de su sulfato. El componente de alcaloide del cornezuelo de centeno hidrogenado puede,
10 por ejemplo, abarcar una mezcla de 1:1:1 de los metanosulfonatos de dihidroergocristina, dihidroergocriptina y dihidroergocornina. Por otra parte, el componente de alcaloide del cornezuelo de centeno hidrogenado puede simplemente incluir uno de los alcaloides del cornezuelo de centeno hidrogenados arriba indicados o una sal hidrosoluble fisiológicamente tolerada del mismo, tal como el metanosulfonato de
15 dihidroergocristina.

La proporción, por peso, del componente de alcaloide del cornezuelo de centeno hidrogenado : componente de papaverina : componente de esparteína, puede ser de aproximadamente 1 : 10 : 15 hasta
20 1 : 40 : 80.

La preparación de combinación del invento, en adelante denominada SEN puede, por ejemplo, tener la composición siguiente:

342172

	A)	<u>SEN 1</u>	<u>SEN 2</u>
		Mezcla (1:1:1) de los metanosulfonatos de dihidroergocristina, dihidroergocriptina y dihidroergocornina	
		1 mg	1 mg
5	clorhidrato de papaverina	20 mg	20 mg
	sulfato de esparteína	50 mg	25 mg
	B)	<u>SEN-DCS 1</u>	
		Metanosulfonato de dihidroergocristina	
		1 mg	
		clorhidrato de papaverina	
		20 mg	
10	sulfato de esparteína	50 mg	

El invento también incluye las preparaciones galénicas de la preparación de combinación, que son adecuadas para aplicación en forma entérica o parentérica, por ejemplo tabletas, grageas y soluciones inyectables. Con el fin de producir tales preparaciones adicionales se trabaja la mezcla de compuestos activos con los adyuvantes orgánicos o inorgánicos usuales, fisiológicamente inertes.

EJEMPLO: Tabletetas SEN 1.

		para cada tableta	kg
		Mezcla (1:1:1) de los metanosulfonatos de dihidroergocristina, dihidroergocriptina y dihidroergocornina	
20		0.001 g	0.250
		clorhidrato de papaverina	
		0.020 g	5.000
		sulfato de esparteína	
		0.050 g	12.500



342172

para cada tableta kg

	celulosa	0.068 g	17.000
	harina de la semilla de guar	0.010 g	2.500
	ácido esteárico	0.001 g	0.250
5	mezcla (1:1) de agua y alcohol al 94 % (peso por peso)	-	10.000
	alcohol al 94 %	-	1.920

Se humedece una mezcla de clorhidrato de papaverina, sulfato de esparteína, celulosa y harina de semilla de guar con una solución de los metanosulfonatos de dihidroergocristina, dihidroergocriptina y dihidroergocornina (1:1:1) en agua y alcohol al 94 % (1:1) (peso por peso). Seguidamente se añade una solución de ácido esteárico en alcohol al 94 %, se amasa la mezcla hasta que puede granularse la masa y se granula; se seca el granulado a 50°C durante 40 minutos, se muele a continuación y se comprime en tabletas de 0.150 g.

Los componentes arriba indicados y sus propiedades farmacodinámicas se conocen desde hace mucho tiempo. Primeramente, solo se indican abajo los efectos de los componentes individuales sobre el sistema circulatorio.

Los alcaloides del cornezuelo de centeno hidrogenados exhiben un efecto bradicárdico central, reducen centralmente el tono vascular y tienen un efecto adrenolítico periférico. Estos efectos producen una dilatación de todo el sistema vascular, que se manifiesta, como ya ha sido indicado en una serie de publicaciones, inter alia por una mejora de la circulación sanguínea periférica y además, como ha sido

342172



establecido recientemente, por una mejora de la circulación sanguínea y del suministro de oxígeno del cerebro, y al mismo tiempo una reducción de la resistencia de los vasos sanguíneos [Revue Neurologique 108, 542 (1963)].

5 La papaverina reduce el tono de la musculatura lisa mediante una acción directa sobre las fibras musculares. Esto produce una dilatación de los vasos, que conduce a una mejora de la circulación sanguínea coronaria [Thérapie 14, 830 (1959)], de la circulación sanguínea en el cerebro [Arch.intern.pharmacodyn. 54, 168 (1936)] y de
10 la circulación sanguínea periférica. El efecto vasodilatador de la papaverina es producido por un mecanismo musculotrópico directo y por lo tanto complementa el efecto de los alcaloides del cornezuelo de centeno arriba indicados, que se basa sobre efectos neurotrópicos
15 centrales y efectos adrenolíticos periféricos. Cuando se aplica la dosis terapéutica usual de papaverina en forma peroral no ejerce influencia alguna sobre la presión sanguínea.

 El mejoramiento en la función del sistema vascular producido por los alcaloides del cornezuelo de centeno y la papaverina es reforzado por el efecto cardiotónico de la esparteína; este efecto de la
20 esparteína se basa de un lado sobre un efecto inotrópico positivo y de otro lado sobre un efecto antiarítmico, que particularmente ejerce una influencia sobre la fibrilación auricular. A pesar de la dilatación vascular producida por los alcaloides del cornezuelo de centeno y la papaverina, es posible mantener una presión sanguínea y un suministro
25 de sangre que son adecuados para sostener los procedimientos metabólicos, mediante la acción de la esparteína sobre el corazón.

342172



2449

- 6 -

Se ha encontrado ahora que la aplicación de la composición farmacéutica del invento tiene efectos muy sorprendentes, y estos efectos superan considerablemente los efectos que se podrían esperar de una combinación de los tres componentes. Es particularmente sorprendente el hecho de que la composición exhibe pronunciados efectos tónicos, mientras que el uso de los componentes individuales está indicado principalmente en el tratamiento de enfermedades circulatorias. Los efectos tónicos de la composición se compara favorablemente con aquellos de los anabólicos, de modo que la composición podría nombrarse "anabólico no hormonal". Los efectos anabólicos, es decir, la vigorización física y mental y el mejoramiento de la capacidad, no han sido descritos hasta ahora en la literatura para una composición de la naturaleza del invento.

Las pruebas farmacológicas de la combinación SEN 1 sobre perros indica un mejoramiento de la circulación sanguínea mientras que la presión sanguínea permanece inalterada. La toxicidad crónica se determinó aplicando dosis diarias de 10 o 20 mg por kg de la preparación a perros, es decir en dosis 3.5 o 7 veces más altas que las tomadas en consideración para la aplicación terapéutica (3 tabletas por día para un ser humano con un peso de 70 kg); aparte de una ligera bradicardia no se observaron efectos indeseables sobre el sistema circulatorio.

El SEN 1 se probó en exámenes clínicos extensos sobre 279 pacientes de ambos sexos, la mayoría de 50 a 90 años de edad, en la mayoría de los casos de más de 60 años de edad. Las indicaciones



342172

5 fueron desórdenes circulatorios centrales o periféricos crónicos de la edad madura o de la vejez; los pacientes sufrían particularmente de desórdenes de la circulación sanguínea del cerebro, causados por la apoplejía, la arterioesclerosis avanzada o la encefalomalacia, o de desórdenes funcionales acompañados de hipertonia arterial. La dosis generalmente ascendió a 3 tabletas, en ciertos casos a 2 o 4 tabletas por día durante 20 días hasta un mes o por tiempo más prolongado; se evitó toda otra terapia medicinal.

10 Solo se observaron efectos laterales, es decir vómitos y nausea, gastralgia, baja súbita de la presión sanguínea en el caso de pacientes hipertónicos, somnolencia, vértigo, crisis taquicárdica temporal y diarrea transitoria, en 19 de 279 casos; sin embargo, solo fué necesario interrumpir el tratamiento en el caso de 4 pacientes. No se observaron contraindicaciones, reacciones alérgicas o cambios en 15 la fórmula de la célula sanguínea y en el metabolismo (balance renal, función del hígado, contenido de azúcar en la sangre); la preparación generalmente fué tolerada excelentemente.

20 Con el fin de estimar el efecto de SEN 1, se anotaron en el caso de cada paciente antes, durante y después del tratamiento el peso, la condición general (constitución, color facial, apetito, actividad física y movilidad o confinamiento en cama), presión sanguínea arterial, pulso, cualquier abolición neurogénica en una función (parálisis de un lado, afasia), dolores de cabeza, ataques de 25 vértigo, dificultades en la orientación de lugar y tiempo, perturbaciones auditivas o visuales, insomnio, excitación, comportamiento o

342172

- 8 -

2449



condición general, emotividad y capacidad intelectual; en muchos casos también se tomó la condición del fondo del ojo, un electrocardiograma y ocasionalmente un electroencefalograma. Los resultados terapéuticos obtenidos en 6 clínicas diferentes se resumen en la siguiente Tabla I;

5 debe notarse que uno de los órganos de ensayo usó una evaluación diferente (mejora objetiva, mejora subjetiva, ningún efecto).

TABLA I

número de casos	interrupción del tratamiento	efectos laterales	resultados		
			muy buenos	satis-factorios	no satis-factorios o nulos
21	1	3	2	8	10
38	2	2	13	11	12
62	-	-	27	26	9
80	-	5	64	--	16
48	1	4	32	--	15
30	-	1	12	14	4
279	4	15	150	59	66

En una de estas clínicas se objetivó la capacidad física mediante la prueba siguiente - antes y después del tratamiento con 3 tabletas de SEN 1 por día durante 20 a 40 días:

10 - Ascender un tramo de escaleras de 3 pisos de altura tan rápidamente como posible (determinación del tiempo requerido con este fin);

342172



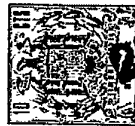
- A continuación determinación del período después del cual se produce la tranquilización, es decir la frecuencia de la respiración, la presión sanguínea arterial y el pulso vuelven a su valor inicial (anterior al esfuerzo) (resultados véase Tabla II).

TABLA II

	tiempo requerido para	
	ascender las escaleras	tranquilización
disminuido (mejora)	13 casos	14 casos
sin cambio	2 casos	1 caso
aumentado	-	-

5 Estos resultados concuerdan muy bien con los resultados clínicos, que demostraron un tratamiento acertado con SEN 1 en el caso de 14 de estos 15 pacientes; en el caso del paciente cuya capacidad física no mostró mejora mediante el tratamiento, tampoco hubo mejora en los síntomas clínicos.

10 Otra clínica sometió a 48 pacientes (1 mes antes de empezar y después de una duración de 6 semanas de un tratamiento con SEN 1) a un examen psiquiátrico. Con este fin se examinaron los pacientes durante media hora mediante sencillas preguntas para determinar la capacidad de orientación, la memoria (hechos antiguos y recientes), las capacidades
15 intelectuales, el comportamiento, la facultad del juicio, la disposición de ánimo, la emotividad y su capacidad para sostener una conversación, de acuerdo con pruebas psicológicas conocidas (resultados en la Tabla III).



42 JUN 1954

342172

TABLA III

	mejora marcada	mejora ligera	sin cambio
capacidad de orientación	6	15	27
memoria			
hechos antiguos	5	17	25
hechos recientes	7	25	16
capacidades intelectuales	12	21	15
comportamiento	0	9	39
facultad del juicio	6	22	20
disposición de ánimo, emotividad	1	11	35
conversación	1	7	39

La memoria para los hechos recientes y las capacidades
 intelectuales fueron mejoradas en dos tercios de los casos, la capaci-
 dad de orientación, el poder del juicio y la memoria para hechos
 antiguos fué mejorada en casi la mitad de los casos, mientras que
 el comportamiento, la disposición de ánimo y la capacidad para sostener
 una conversación solo fueron mejorados en unos cuantos casos.

En general se observó una mejora en la condición física y
 la condición psíquica y la desaparición de los males subjetivos después
 de 8 a 15 días de tratamiento; seguidamente la mejora pronto alcanzó su
 máximo y permaneció constante durante el tiempo restante del tratamien-
 to. Cuando se suspendió la aplicación de SEN 1 después de un mes, la
 mejora psíquica se mantuvo en la mayoría de los casos; en el caso de



22 JUN 1957
2449

342172

unos cuantos pacientes, sin embargo, se presentó un desmejoramiento de la condición psíquica al suspenderse la aplicación de la preparación; sin embargo, ésto se eliminó al continuar el tratamiento.

5 El éxito de los resultados depende naturalmente del grado del desorden circulatorio que se ha de tratar y del tiempo transcurrido desde su inicio. Así, no es sorprendente que se obtuvieron mejores resultados en el caso de pacientes de edad mediana (45 a 65 años de edad), cuyas arterias aún se encuentran un poco elásticas, que en el caso de pacientes de mayor edad (65 a 80 años de edad) o de pacientes
10 de edad muy avanzada (más de 80 años de edad).

Los resultados terapéuticos favorables incluyen particularmente

- en el campo somático una mejora de la motilidad, la capacidad física, el tono muscular, el apetito y el color facial y la restauración de
15 la potencia;
- en el campo subjetivo una supresión o disminución de la debilidad de la memoria y los desórdenes funcionales, tal como los dolores de cabeza y vértigos;
- en el campo psíquico una tranquilización de los pacientes excitados
20 y una mejora del comportamiento afectivo e intelectual, lo que allanó el camino para la reincorporación en el medio ambiente.

342172



22 JUN 1951

2449

Los doctores que efectuaron las pruebas arriba indicadas expresaron unánimemente la opinión de que los efectos de la nueva preparación de combinación superan considerablemente los efectos que se esperan de un medicamento indicado en primer lugar para enfermedades circulatorias. Como puede verse de las pruebas, se observaron efectos tónicos pronunciados en dos tercios de los casos, cuyos efectos corresponden ampliamente a aquellos de los anabólicos.

En resumen, puede manifestarse que el uso de la composición farmacéutica está indicado en primer lugar en el tratamiento de desórdenes circulatorios crónicos; particularmente en pacientes de edad mediana y ancianos. Sin embargo, sus efectos terapéuticos no solo consisten de una mejora de la capacidad del sistema circulatorio, sino también abarcan un efecto de vigorización física y psíquica general de personas cuya condición general ha sido afectada por el modo de vida actual.

342172

NOTA



22 JUN 1966

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Francia con el nº 66 851 de 24 de Junio de 1966, acogiendo por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, 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 PREPARAR UNA COMPOSICION FARMACEUTICA", caracterizándose por lo siguiente:

- 1.- Procedimiento para preparar una composición farmacéutica, caracterizado porque se mezcla, en presencia de un soporte inerte, por lo menos un componente de alcaloide del cornezuelo de centeno hidrogenado, seleccionado del grupo consistente en dihidroergocristina, dihidroergocriptina, dihidroergocornina y sus sales hidrosolubles fisiológicamente toleradas; un componente de papaverina seleccionado del grupo consistente en papaverina y una sal hidrosoluble fisiológicamente tolerada de la misma y un componente de esparteina seleccionado del grupo consistente en esparteina y una sal hidrosoluble fisiológicamente tolerada de la misma, en una cantidad tal que la relación, en peso, sea de 1 : 10 : 15 hasta 1 : 40 : 80, preferentemente de 1 : 20 : 50 y mejor aún de 1 : 20 : 25.

342172



5. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho componente de alcaloide del cornezuelo de centeno hidrogenado, comprende el metanosulfonato de, por lo menos, uno de los alcaloides del cornezuelo de centeno hidrogenados.

10. 3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque dicho componente de alcaloide del cornezuelo de centeno hidrogenado, comprende una mezcla de los metanosulfonatos de dihidroergocristina, dihidroergocriptina, y dihidroergocornina, en una relación en peso de 1 : 1 : 1.

15. 4.- Procedimiento según las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el citado componente de alcaloide del cornezuelo de centeno hidrogenado es el metanosulfonato de dihidroergocristina.

5.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho componente de papaverina comprende el clorhidrato de papaverina.

20. 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque dicho componente de esparteina comprende el sulfato de esparteina.

7.- "Procedimiento para preparar una composición farmacéutica", tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

SANDOZ, A.G.

22 JUN 1951

J. GÓMEZ ALEJO Y MODER
p. p. Firmados E. Hernández Rada