



=====  
Case 10-2588  
\_\_\_\_\_

346435

## *Memoria Descriptiva*

*sobre:*

"PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UNA COMPOSICION  
ADRENOLITICA Y VASODILATADORA"

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

La presente invención se relaciona con  
un procedimiento para preparar una composición adre-  
nolítica y vasodilatadora, que comprende una combina-  
ción de:

5.



1989

2588

por lo menos un componente de alcaloide hidrogenado de  
cornézuolo de centeno seleccionado de dihidroergocor-  
nina, dihidroergocristina y dihidroergocriptina; y  
7-(2-hidroxipropil)teofilina.

5                    Los alcaloides hidrogenados de cornézuolo de  
centeno arriba indicados, cuya producción se describe  
en Helv.chim.Acta 26, 2070 (1943), se caracterizan por  
valiosas propiedades farmacodinámicas, y su toxicidad es  
baja. Exhiben efectos adrenolíticos y vasodilatadores,  
10 reducen la presión sanguínea e inhiben los reflejos cir-  
culatorios centrales. Son medicamentos valiosos y una  
mezcla 1:1:1 de los metanosulfonatos de dihidroergocornina,  
dihidroergocristina y dihidroergocriptina es usada con  
éxito en el tratamiento de desórdenes de la circulación  
15 de la sangre cerebral y periférica, del síndrome cervical  
(ósteocondrosis de la columna vertebral cervical) y de la  
hipertonía. El efecto entérico de esta mezcla, sin embargo,  
no es enteramente satisfactorio ya que solo una dosis de  
56  $\mu\text{g}/\text{kg}$  aplicada en forma intraduodenal tiene un efecto  
20 análogo al de 7  $\mu\text{g}/\text{kg}$  aplicados en forma intravenosa [Helv.  
physiol.Acta 9, C 76 (1951)]. En el caso de aplicación  
peroral, por lo tanto, es preciso aplicar una dosis 8 veces  
mayor que la necesaria en el caso de aplicación intravenosa.

Se ha encontrado ahora sorprendentemente que



5 el efecto entérico de dihidroergocornina, dihidroergo-  
cristina y dihidroergocriptina puede mejorarse considerable-  
mente combinando estos alcaloides con 7-(2-hidroxi-  
propil)-teofilina de acuerdo con el invento. La proporción del  
componente de alcaloide hidrogenado del cornezuelo de cente-  
no : 7-(2-hidroxi-  
propil)teofilina puede ser de 1 : 10  
hasta 1 : 150, preferentemente aproximadamente 1 : 100.

10 Los alcaloides hidrogenados del cornezuelo de  
centeno arriba indicados pueden usarse separadamente o en  
mezclas con cualquier proporción cuantitativa que se desee.  
Pueden tener la forma de sales hidrosolubles, fisiológica-  
mente toleradas, tal como sus metanosulfonatos, clorhidra-  
tos, bromhidratos, sulfatos, bencenosulfonatos o tolueno-  
sulfonatos.

15 La preparación de combinación del invento puede,  
por ejemplo, tener la composición siguiente:

	<u>A</u>	<u>B</u>
Mezcla (1:1:1) de los metanosulfona- tos de dihidroergocornina, dihidro- ergocristina y dihidroergocriptina	1 mg	0,5 mg
7-(2-hidroxi- propil)teofilina	100 mg	50 mg
	<u>C</u>	<u>D</u>
Metanosulfonato de dihidroergo- cristina	1 mg	0,5 mg
25 7-(2-hidroxi- propil)teofilina	100 mg	50 mg



La invención también incluye preparaciones galénicas de la preparación de combinación, que sean adecuadas para aplicación entérica, particularmente aplicación peroral, por ejemplo tabletas, grageas, cápsulas, gotas, jarabes y supositorios. Con el fin de producir tales preparaciones medicinales se trabaja la mezcla de compuestos activos con los adyuvantes orgánicos o inorgánicos, fisiológicamente inertes, usuales. Los siguientes son ejemplos de tales adyuvantes: lactosa, almidón, pirrolidona polivinílica, ácido esteárico, ácido sórbico, talco, celulosa metélica, alcoholes, glicerina, jarabe de sorbitol, grasas endurecidas, aceites vegetales, ceras y vaselina. Las preparaciones pueden además contener adecuadas sustancias edulcorantes y colorantes y aromatizantes.

Ejemplos de preparaciones galénicas:

1) Tabletetas (composición A)

Mezcla (1:1:1) de los metanosulfonatos de dihidroergocornina, dihidroergocristina y

dihidroergocriptina	0,001 g
7-(2-hidroxiopropil)teofilina	0,100 g
talco	0,010 g
almidón de maíz	0,020 g
lactosa	0,079 g
pirrolidona polivinílica	0,006 g



3A

alcohol cetílico	0,0015 g
glicol polietilénico 6000	0,0025 g
	<hr/>
para una tableta de	0,220 g

2) Tabletas (composición B)

5	Mezcla (1:1:1) de los metanosulfonatos de dihidroergocornina, dihidroergocristina y dihidroergocriptina	0,0005 g
	7-(2-hidroxiopropil)teofilina	0,0500 g
	talco	0,0050 g
10	almidón de maíz	0,0100 g
	lactosa	0,0500 g
	pirrolidona polivinílica	0,0020 g
	alcohol cetílico	0,0005 g
	glicol polietilénico 6000	0,0020 g
		<hr/>
15	para una tableta de	0,120 g

3) Tabletas (composición C)

	Metanosulfonato de dihidroergocristina	0,001 g
	7-(2-hidroxiopropil)teofilina	0,100 g
	talco	0,010 g
20	almidón de maíz	0,020 g
	lactosa	0,079 g
	pirrolidona polivinílica	0,006 g
	alcohol cetílico	0,0015 g



	glicol polietilénico 6000	0,0025	g
		<hr/>	
	para una tableta de	0,220	g
	<u>4) Tabletetas (composición D)</u>		
	Metanosulfonato de dihidroergocristina	0,0005	g
5	7-(2-hidroxiopropil)teofilina	0,0500	g
	talco	0,0050	g
	almidón de maíz	0,0100	g
	lactosa	0,0500	g
	pirrolidona polivinílica	0,0020	g
10	alcohol cetílico	0,0005	g
	glicol polietilénico 6000	0,0020	g
		<hr/>	
	para una tableta de	0,120	g

El efecto de los alcaloides hidrogenados del cor-  
nezuelo de centeno arriba indicados puede estimarse por  
15 su actividad inhibidora de la adrenalina in situ en gatos  
que se encuentran bajo narcosis de uretano/cloralosa.

La vasoconstricción y la reducción del volumen (determinada  
por pletismografía) producidas en los riñones por la adre-  
nalina (4 µg/kg de clorhidrato de adrenalina, i.v.) se  
20 usan como valores de ensayo [Helv.physiol.Acta 9, C 76  
(1951)].

Se aplicó en forma intraduodenal a 10 gatos  
una solución acuosa conteniendo un total de 112 µg de los  
metanosulfonatos de dihidroergocornina, dihidroergocristina



y dihidroergocriptina (1:1:1) y 11,2 mg de 7-(2-hidroxi-propil)teofilina por cada cc de solución, habiéndose ajustado el valor pH de la solución a 7,0. La dosis de alcaloides del cornezuelo de centeno hidrogenados ascendió a 56 µg/kg. Una vez desvanecido el efecto de los alcaloides, se aplicó en forma intraduodenal a los mismos animales la misma dosis (56 µg/kg) de alcaloides hidrogenados (metano-sulfonatos) solos. La inhibición de la adrenalina observada en ambos ensayos durante un período de 135 minutos está indicada en la Tabla I siguiente.

T A B L A I

Tiempo	15'	35'	55'	75'	95'	115'	135'
Efecto de los alcaloides solos	26 %	40,5%	35,3%	31,2%	30,6%	23,1%	23,9%
Efecto de los alcaloides + 7-(2-hidroxi-propil)teofilina (1:100)	52,6%	62,7%	60,7%	51,2%	44,4%	40,5%	30,4%

Los valores arriba indicados del ensayo muestran que el efecto entérico de la solución conteniendo 7-(2-hidroxipropil)teofilina sobrepasa claramente a aquel de la dosis de comparación (alcaloides solos). Este efecto inesperado y ventajoso se muestra más claramente en la Tabla II siguiente.



T A B L A    I I

	Efecto máximo	Duración del efecto	Efecto total *)
Alcaloides solos	47,9% después de 53 minutos	144 minutos	210,6
Alcaloides + 7-(2-hidroxi- propil)-teofilina	70,5% después de 38 minutos	190 minutos	342,5

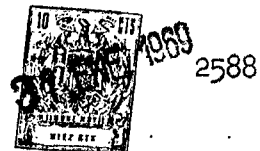
5

\*) Suma de los valores de inhibición de la Tabla I.

10

Se usó para un ensayo análogo una solución acuosa conteniendo 3% de etanol y 112 µg de metanosulfonato de dihidroergocristina y 11,2 mg de 7-(2-hidroxi-  
propil)-teofilina por cada cc de solución, habiéndose ajustado el valor pH de la solución a 7,0. Se aplicaron en forma intraduodenal a seis gatos 56 µg/kg de metanosulfonato de dihidroergocristina solo y metanosulfonato de dihidroergocristina combinado con 7-(2-hidroxi-  
propil)teofilina. Los resultados se indican en la Tabla III que sigue.

15



T A B L A III

Tiempo	15'	35'	55'	75'	95'	115'	135'
5 Efecto de la dihidroergocristina sola	26,6%	39,9%	29,1%	21,5%	15,9%	15,6%	8,2%
10 Efecto de la dihidroergocristina + 7-(2-hidroxipropil)teofilina (1:100)	52,7%	54 %	47,5%	36,2%	34,5%	32,2%	28,6%

Las Tablas III y IV nuevamente muestran claramente el efecto entérico superior de la solución conteniendo 7-(2-hidroxipropil)teofilina.

T A B L A IV

	Efecto máximo	Duración del efecto	Efecto total *)
20 Dihidroergocristina sola	40% después de 35 minutos	138 minutos	156,8
25 Dihidroergocristina + 7-(2-hidroxipropil)teofilina	59,6% después de 25 minutos	181 minutos	285,7

\*) Suma de los valores de inhibición de la Tabla III.

El efecto de la 7-(2-hidroxipropil)teofilina sola, aplicada en forma intraduodenal, se determinó en otra prueba.



Aparte de pequeñas fluctuaciones dentro del campo normal de variaciones, no pudo observarse una influencia sobre el efecto de la adrenalina sobre el volumen de los riñones.

5 El efecto entérico superior de la combinación de alcaloides del cornezuelo de centeno hidrogenados y 7-(2-hidroxi-  
teofilina, por lo tanto, es de lo más inesperado y no pudo haberse previsto a consecuencia de las propiedades farmacodinámicas conocidas de los componentes individuales.

10 De los ensayos arriba descritos puede verse que el efecto entérico de los alcaloides del cornezuelo de centeno hidrogenados dihidroergocornina, dihidroergocristina y dihidroergocriptina se aumenta considerablemente mediante la adición de 7-(2-hidroxi-  
15 teofilina. Como puede verse, la nueva preparación de combinación se caracteriza especialmente por una acelerada aparición de los efectos, un mejor efecto máximo, una duración del efecto prolongada y una suma de efectos casi doble. Por lo tanto, se obtiene una eficiencia mucho mayor de los alcaloides del cornezuelo de centeno hidrogenados al aplicarse en  
20 forma entérica, particularmente peroral. Debe tenerse presente que la dosis normal de los alcaloides del cornezuelo de centeno hidrogenados arriba indicados puede reducirse hasta aproximadamente la mitad o puede usarse con mayor eficacia. Esto constituye una mejora técnica consi-



derable en vista del alto costo de los compuestos activos y la duración del tratamiento que normalmente se requiere.

La nueva preparación de combinación es especialmente útil en el tratamiento de las enfermedades indicadas a continuación:

5

1. Desórdenes de la circulación cerebral, por ejemplo ataque apoplético, crisis presóricas, esclerosis cerebral, tratamiento a intervalos de la jaqueca;

10

2. Desórdenes de la circulación sanguínea periférica de orígenes funcionales (Morbus Raynaud, Dígiti mortui, Perniones) y de orígenes orgánicos (Endangiitis obliterans, Ulcus crurum);

3. Síndrome cervical (ósteocondrosis de la columna vertebral cervical);

15

4. Hipertonía.

Se podrá ver por lo que antecede que la preparación de combinación es particularmente útil en la geriatría.

20

El tratamiento de las enfermedades arriba enumeradas con los alcaloides hidrogenados del cornezuelo de centeno arriba mencionados es muy bien conocido y existe un gran número de publicaciones acerca de las propiedades farmacológicas y sus resultados clínicos. Algunas de estas publicaciones se indican más abajo.



Una dosificación diaria adecuada es una en la que se aplica en forma entérica aproximadamente 0,5 a 10 mg de los alcaloides hidrogenados del cornezuelo de centeno arriba mencionados, tal como se indica en la literatura. Es preferible la aplicación de una dosificación diaria de 1 a 4 tabletas con la composición A o C, o 2 a 8 tabletas con la composición B o D.

1. O.Eichler y J. Heinzel, Die Behandlung peripherer Durchblutungs-Störungen mit Hydergin, Editio Cantor, Aulendorf 1954.
2. H.L. Strauss, *Cardiologia* 25, 1 (1954).
3. R.J. Popkin, *Amer. Pract. Digest Treatm.* 7, 1594 (1956).
4. G. Sätzer, *Nervenarzt* 23, 333 (1952).
5. K.J. Zülch, *Medizinische* 1954, 536.



- N O T A -

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 del detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento

5. corresponde a una solicitud de patente presentada en Suiza, con fecha 22 de diciembre de 1966, bajo el número 18385/66, acogiéndose, 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: "PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UNA COMPOSICION ADRENOLITICA Y VASO DILATADORA"; caracterizándose por lo siguiente:
- 10.
- 15.

1ª.- Procedimiento para la producción de una composición adrenolítica y vasodilatadora, caracterizado porque se mezcla, por lo menos, un componente de alcaloide hidrogenado de cornezuelo de centeno elegido del grupo consistente en dihidroergocornina, dihidroergocristina y dihidroergocriptina, con 7 - (2-hidroxi-propil)teofilina.

20.

25. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque la proporción del componente de alcaloide hidrogenado de cornezuelo de centeno a 7-(2-hidroxi-propil)teofilina se halla comprendida entre 1 : 10 y 1 : 150, preferentemente 1 : 100, aproximadamente.

30. 3ª.- Procedimiento según cualquiera de las

