

357294



PATENTE DE INVENCION

Case 2739. 37/KU/MK.

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la producción de composiciones reductoras de la presión sanguínea"

====

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

====

La presente invención se relaciona con un procedimiento para preparar composiciones farmacéuticas que poseen propiedades reductoras de la presión sanguínea.

- La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende a) un componente de reserpina, b) un componente de dihidroergocristina, y c) benzamida N-(cis-2,6-dimetilpiperidino)-4-cloro-3-sulfamóilica.
- 5.



Las proporciones aproximadas, por peso, de a) : b) : c) pueden ser de 1 : 1-20 : 5-1000 , 1 : 1,5-15 : 10-500 , 1 : 2-10 : 20-500 , y preferentemente 1 : 2-10 : 20-150 .

tiene
 La reserpina, que/la fórmula $C_{33}H_{40}N_2O_9$, es un alcaloide principal de la Rauwolfia serpentina Benth. La dihidroergocristina, que tiene la fórmula $C_{35}H_{41}N_5O_5$, es un producto de la hidrogenación de ergocristina, un alcaloide del cornezuelo de centeno del mm tipo péptido. El nombre internacional "cloramida" se usa de aquí en adelante para la benzamida N-(cis-2,6-dimetilpiperidino)-4-cloro-5-sulfamóilica, que tiene la fórmula $C_{14}H_{20}ClN_3O_3S$.

Una dosis única de la composición farmacéutica puede, por ejemplo, comprender las siguientes cantidades aproximadas:

A) Reserpina	0,1 mg	B) Reserpina	0,1 mg
Dihidroergocristina	0,5 mg	Dihidroergocristina	0,5 mg
Clopamida	5,0 mg	Clopamida	10,0 mg

Los componentes dihidroergocristina y reserpina pueden tener la forma de sales hidrosolubles, farmacéuticamente aceptables de los mismos, por ejemplo clorhidratos, bromhidratos, sulfatos, metano-, benceno- o tolueno-sulfonatos. El componente de reserpina, sin embargo, se usa preferentemente en la forma de base libre, y el componente de dihidroergocristina en la forma de su metano-sulfonato.

Deberá tenerse presente que la composición farmacéutica del invento también abarca las preparaciones galénicas de la misma, que son adecuadas para aplicación entérica o parentérica, por ejemplo tabletas, grageas y soluciones inyectables. Con el fin de producir



tales preparaciones medicinales se elabora 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 sórico, talco, celulosa metilica, alcoholes y glicerina. Las preparaciones pueden además contener adecuados edulcorantes, colorantes y aromatizantes.

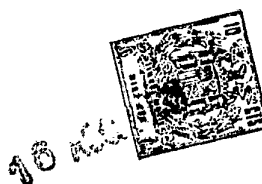
Ejemplos de preparaciones galénicas:

1) Grageas (composición A)

10	Reserpina	0,00010 g
	Metanosulfonato de dihidroergocristina	0,00058 g [†])
	Clopamida	0,0050 g
	Acido metanosulfónico	0,00018 g
	Acido esteárico	0,0020 g
15	Pirrolidona polivinílica	0,0050 g
	Talco	0,0070 g
	Almidón de maíz	0,0080 g
	Lactosa	0,09214 g
	Masa de revestimiento	<u>0,020 g</u>
20	para una gragea de	0,140 g

†) Correspondiendo a 0,5 mg de la base libre.

El metanosulfonato de dihidroergocristina, la clopamida, la pirrolidona polivinílica, el talco, parte del almidón de maíz y la lactosa se mezclan. Esta mezcla se granula con una solución acuosa de ácido metanosulfónico y una solución alcohólica de ácido esteárico.



La reserpina y el resto del almidón de maíz se añaden al granulado secado y molido. La mezcla se comprime en pepitas, las que se revisten de acuerdo con procedimientos conocidos.

2) Tabletas (composición B)

5	Reserpina	0,00010 g
	Metanosulfonato de dihidroergocristina	0,00058 g ⁺)
	Clopamida	0,010 g
	Amarillo naranja S	0,00010 g
	Acido esteárico	0,0020 g
10	Pirrolidona polivinílica	0,0050 g
	Talco	0,0070 g
	Almidón de maíz	0,0080 g
	Lactosa	<u>0,08722 g</u>
	para una tableta de	0,120 g

15 ⁺) Correspondiendo a 0,5 mg de la base libre.

La reserpina, el metanosulfonato de dihidroergocristina y la clopamida se mezclan con la pirrolidona polivinílica, el talco, el almidón de maíz y la lactosa. La mezcla se humedece y se mezcla con una solución acuosa de amarillo naranja S hasta que quede pareja-
20 mente distribuido el color. Seguidamente se añade una solución alcohólica de ácido esteárico y se amasa la masa hasta que pueda granularse. El granulado secado y molido se comprime en tabletas.

La nueva preparación de combinación exhibe propiedades farmacodinámicas valiosas, mientras que generalmente es bien tolerada
25 y su toxicidad es baja. Así, la nueva preparación de combinación



produce un pronunciado efecto de reducción de la presión sanguínea que es de larga duración y que se produce rápidamente, en animales de ensayo normotónicos e hipertónicos. Se inhibe el efecto presórico de los transmisores simpáticos, el de la adrenalina se inhibe permanentemente y el de la noradrenalina temporalmente; además se produce una salidiuresis ligera, pero duradera.

El efecto de reducción de la presión sanguínea de la nueva preparación de combinación puede, por ejemplo, comprobarse en ratas hipertónicas que no han sido narcotizadas (hipertonía de Grollman).

En una primera serie de ensayos se aplicaron reserpina, dihidroergocristina y clopamida en 4 días consecutivos, por una parte individualmente y por otra parte en combinación; un grupo de control fué tratado con un placebo (preparación inerte). Los resultados pueden verse en la Tabla I; $\bar{\Delta}$ indica los valores promedio de los cambios en la presión sanguínea observados (en mm de Hg), p indica su significado estadístico (es decir la probabilidad de error calculada de las desviaciones de los valores promedio, con la suposición de una diferencia importante entre el grupo tratado y el grupo de control; la diferencia se considera importante cuando $p \leq 0,05$).



T a b l a I

Compuestos activos	Tratamiento			
	una vez		4 veces	
	$\bar{\Delta}$	p	$\bar{\Delta}$	p
Reserpina 0,01 mg/kg s.c.	+ 4	0,505	+ 16	0,416
Dihidroergocristina 0,05 mg/kg s.c.	+ 8	0,264	- 4	0,276
Clopamida 1 mg/kg p.o.	- 7	0,422	- 5	0,435
Reserpina 0,01 mg/kg s.c. + Dihidroergocristina 0,05 mg/kg s.c. + Clopamida 1 mg/kg p.o.	- 11	0,085	- 22	0,001

Por lo tanto, los componentes no ejercen una influencia importante sobre la presión sanguínea cuando se aplican individualmente ($p > 0,05$), es decir sus efectos no difieren de los obtenidos mediante tratamiento con un placebo. Sin embargo, al aplicarse las mismas dosis de los tres compuestos activos en combinación, pudo observarse una pronunciada reducción de la presión sanguínea, la que puede considerarse sumamente importante después del cuarto tratamiento ($p = 0,001$, es decir la probabilidad de error sólo asciende a 0,1 %).



En una segunda serie de ensayos se comparó la combinación de reserpina, dihidroergocristina y clopamida en forma análoga con las tres combinaciones posibles de dos de los componentes individuales. Los resultados pueden verse en la Tabla II.

T a b l a II

Compuestos activos	Tratamiento			
	una vez		4 veces	
	$\bar{\Delta}$	p	$\bar{\Delta}$	p
Dihidroergocristina 0,05 mg/kg s.c. + Clopamida 1 mg/kg p.o.	- 11	0,239	- 33	0,965
Reserpina 0,01 mg/kg s.c. + Clopamida 1 mg/kg p.o.	- 26	0,001	- 50	0,055
Reserpina 0,01 mg/kg s.c. + Dihidroergocristina 0,05 mg/kg s.c.	+ 1	0,930	- 35	0,805
Reserpina 0,01 mg/kg s.c. + Dihidroergocristina 0,05 mg/kg s.c. + Clopamida 1 mg/kg p.o.	- 14	0,009	- 65	0,006



16

Las combinaciones de dos compuestos dihidroergocristina /
clopamida y reserpina/dihidroergocristina, por lo tanto, no indica-
ron un efecto importante sobre la presión sanguínea durante todo el
período del ensayo. La combinación de dos compuestos reserpina /
5 clopamida produjo una importante reducción de la presión sanguínea
después de una aplicación, al compararse con el grupo de control, pero
al seguir su curso el ensayo, la probabilidad de error aumentó, y
después de 4 aplicaciones ascendió a más del 5 % (es decir la re-
ducción de la presión sanguínea ya no puede considerarse importante).

10 La combinación de tres compuestos reserpina/dihidroergocristina/
clopamida, sin embargo, produjo un importante efecto antihipertensivo
después de una aplicación y después de 4 aplicaciones, disminuyendo la
probabilidad de error en el transcurso del ensayo de 0,9 % (después de
la primera aplicación) a 0,6 % (después de la cuarta aplicación).

15 En los ensayos arriba descritos, puede verse que el efecto
de reducción de la presión sanguínea de la nueva preparación de com-
binación claramente supera el efecto de los componentes individuales y
el efecto de las combinaciones de dos compuestos.

La toxicidad de la preparación es muy baja, ya que la
20 DL 50 de la mezcla de compuestos activos queda entre 5000 y 10 000
mg/kg p.o. (ratones), es decir una dosis mucho veces mayor que la
requerida para la reducción de la presión sanguínea.



Debido a las propiedades farmacodinámicas arriba indicadas el uso de la preparación de combinación está indicado en el tratamiento de varias formas de enfermedades de alta presión sanguínea, particularmente la hipertonia esencial y renal. Una dosificación

5 diaria adecuada es una en la que se aplica un promedio de 0,05 a 0,6 mg de reserpina, 0,25 a 3 mg de dihidroergocristina y 2,5 a 60 mg de clopamida. Se prefiere aplicar una dosis promedio diaria de 1 a 2, facultativamente 3, de las grageas arriba indicadas (composición A) o tabletas (composición B), en casos más leves

10 una gragea o una tableta cada segundo día.



NOTA

Descrita suficientemente la naturaleza del invento así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente

5. te 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 Suiza con el nº 11 603/67 de 17 de Agosto de 1967, acogiéndose por lo
10. tanto a lo 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 LA PRODUCCION DE COMPOSICIONES REDUCTORAS DE LA PRESION SANGUINEA"; caracterizándose por lo siguiente:

1.- Procedimiento para la producción de composiciones reductoras de la presión sanguínea, caracterizado porque se mezclan un componente de reserpina, un

20. componente de dihidroergocristina, y benzamida N-(cis-2,6-dimetilpiperidino)-4-cloro-3-sulfamóilica.

2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la citada mezcla se efectúa con una proporción en peso de componente de reserpina: componente de dihidroergocristina: benzamida N-(cis-2,6-dimetilpiperidino)-4-cloro-3-sulfamóilica de aproximadamente 1 :

25. 1-20 : 5-1000.

3.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la citada mezcla se efectúa con una proporción en peso de componente de reserpina: componente

30.

**POOR
QUALITY**



de dihidroergocristina:benzamida N-(cis-2,6-dimetilpiperidino)-4-cloro-3-sulfamoílica de aproximadamente 1 : 1,5-15 : 10-500.

- 5. 4.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la citada mezcla se efectua con una proporción en peso de componente de reserpina:componente de dihidroergocristina:benzamida N-(cis-2,6-dimetilpiperidino)-4-cloro-3-sulfamoílica de aproximadamente 1: 2-10 : 20-500.
- 10. 5.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca racterizado porque la citada mezcla se efectua con una proporción en peso de componente de reserpina: componente de dihidroergocristina:benzamida N-(cis-2,6-dimetilpiperidino)-4-cloro-3-sulfamoílica de aproximadamente 1: 2-10 : 20-150.
- 15. 6.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca racterizado porque la citada mezcla se efectua con una proporción en peso de componente de reserpina:componente de dihidroergocristina:benzamida N-(cis-2,6-dimetilpiperidino)-4-cloro-3-sulfamoílica de aproximadamente 1 : 5 : 50.
- 20. 7.- Procedimiento según la reivindicación 1, ca racterizado porque la citada mezcla se efectua con una proporción en peso de componente de reserpina: componente de dihidroergocristina:benzamida N-(cis-2,6-dimetilpiperidino)-4-cloro-3-sulfamoílica de aproximadamente 1 : 5 : 100.
- 25. 8.- Procedimiento según cualquiera de las reivin dicaciones anteriores, caracterizado porque el componente de reserpina y el componente de dihidroergocristina se mez
- 30.

**POOR
QUALITY**



clan en la forma de sales hidrosolubles, farmacéutica-
mente aceptables de los mismos.

5. 9.- Procedimiento según cualquiera de las rei-
vindicações 1 a 7, caracterizado porque el componente
de reserpina se mezcla en la forma de su base libre.

10.- Procedimiento según cualquiera de las rei-
vindicações anteriores, caracterizado porque el compo-
nente de dihidroergocristina se mezcla en la forma de su
metanosulfonato.

10. 11.- Procedimiento para la producción de compo-
siciones reductoras de la presión sanguínea, tal y como
queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid,

SANDOZ, A.G.

J. GOMEZ
p. p. Firmado

16 AGO 1954
J. GOMEZ
p. p. Firmado

POOR
QUALITY