

384063

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION L.P.C.	
CLASE	Bol AGI
SUBCLASE	F K



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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SOLUCIONES AGUOSAS ESTABLES DE CARDENOLIDAS SENSIBLES A LA OXIDACION", a favor de la firma estadounidense WARNER-LAMBERT PHARMACEUTICAL COMPANY, residente en MORRIS PLAINS, New Jersey 07950 (EE.UU.)

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

La invención se refiere a soluciones estables de cardenolidas sensibles a la oxidación, en especial de la cimarina para el empleo parenteral y oral.

5. La utilización de una serie de diferentes sistemas tampón conocidos o de materias auxiliares conocidas o de antioxidantes conocidos no condujo ni solos ni en combinación al resultado esperado. En cada caso se pudo reconocer o bien una destrucción de la cimarina o además una alteración de la substancia auxiliar, con lo que pudieron demostrarse cromatográficamente descomposiciones de la cimarina por el surgimiento de ulteriores substancias (= productos de descomposición) y las variaciones de la substancia auxiliar se pudieron reconocer por precipitados, deco-
- 10.



- loraciones o también por cambios en el valor del pH. En especial la preparación de soluciones de ampollas y el empleo necesario de condiciones de esterilización (20 minutos a 120° C) dificultaron una solución. También para soluciones de ampollas pueden emplearse de forma intachable las soluciones previstas según la invención, ya que la cimarina no se destruye y se mantienen los criterios físicos de la solución de ampollas también después de un almacenamiento a largo plazo.
- 5.
10. Ahora se halló que cardenolidas sensibles a la oxidación, preferentemente la cimarina, son estabilizables en soluciones acuosas cuando se agrega a tales soluciones hidroxietilteofilina, preferentemente una teofilina oxialquilada en posición 7 y un alcohol alifático saturado, preferentemente el etanol. Se ha mostrado como adecuado el utilizar la hidroxietilteofilina en cantidades de 0,3 mg hasta 1,5 mg por cc y etanol (al 96%) en cantidades de 200 mg por cc. En forma adecuada en la preparación de la solución se trabaja con una atmósfera de nitrógeno.
- 15.
20. En los exámenes de estabilidad las soluciones según la invención se han mostrado como estables y son muy adecuadas para fines de inyección así como también para el uso oral.
25. Como ulteriores cardenolidas: que por su parte igualmente son fácilmente oxidables en el átomo de carbono C 19, entran en consideración: k-estrofantina-beta, k-estrofantina-gamma (= k-estrofantosida), k-estrocantidina (aglu-



cona).

5. Es decir ya se conoce que los compuestos de la teofilina oxialquilados en muchos casos poseen propiedades que actúan en favor de la solubilidad y se utilizan para la preparación de soluciones estables de la proscilaridina (publicación solicitud alemana número 1 467 801). Pero como que no se conoce suficientemente la naturaleza del efecto estabilizantes de estos compuestos al adicionárseles etanol no pudo preverse, en el presente caso la especial idoneidad.
10. La proscilaridina se diferencia por lo demás también de las cardenolidas que entran en consideración según la invención, en especial de la cimarina porque en el átomo de carbono C-19 no posee ninguna función oxígeno que actuaría como protectora. En oposición a ello la cimarina y las cardenolidas utilizadas tienen una pronunciada sensibilidad al oxígeno en esta posición.
- 15.

Los siguientes ejemplos aclaran la invención sin limitarla.

Ejemplo 1 (solución de inyección)

20. Cimarina pura de aproximadamente 99,5% 150 mg
7-(beta-hidroxi-etil)-teofilina, 300 mg
etanol al 96%, 200 g
agua destilada hasta 1000 cc
2-hidrato de bifosfato di-sódico pH 7,0- 7,2

25. Se hierve agua destilada recién preparada y se deja enfriar con introducción de nitrógeno. Con adición de etanol se disuelve la cimarina y la hidroxietilteofilina con introducción de nitrógeno. El valor del pH se regula a 7-7,2



con 2-hidrato de bifosfato di-sódico

Ejemplo 2 (gotas para uso oral)

- | | | |
|----|---|------------|
| | Cimarina pura de aproximadamente el 99,5% | 300mg |
| | 7-(beta-hidroxietil)-teofilina, | 1,5 g |
| 5. | etanol a 96%, | 200 g |
| | agua destilada hasta 1000 cc, | |
| | 2-hidrato de bifosfato di-sódico | pH 7 - 7,2 |

La solución se preparara de forma análoga al ejemplo

1.

10.

= . =

N O T A

- Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente alemana nº P 1949340.4, del 30 de Septiembre de 1.969.
- 15.

1.- Procedimiento para la preparación de soluciones acuosas estables de cardenolidas sensibles a la oxidación, en especial de cimarina, caracterizado porque en calidad de agente estabilizante comprenden un derivado de teofilina oxialquilado, así como un alcohol alifático saturado.

20.

2.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque en calidad de derivado de teofilina comprenden una teofilina oxialquilada en posición 7 y en calidad de alcohol alifático saturado, etanol.

25.

3.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque comprenden la teofilina oxialquilada en

Ref.



posición 7 en una dosis de 0,1 mg/ml hasta el límite de solubilidad y el etanol en una dosis de 0-200 mg/ml.

4.- Procedimiento para la preparación de soluciones acuosas estables de cardenolidas sensibles a la oxidación.

5. Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 5 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 29 SET. 1970

JAIME ISERN

P. P.

Firmado: JOSE F. NIETO

hpi