

RAN 4081/65

4 16383



F. c. 19-6-76

Int. Cl.: A61K // E07C

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UNA COMPOSICION FARMACEUTICA ACTIVA CONTRA LAS DEPRESIONES Y EL INSOMNIO", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE., S.A., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

El presente invento se refiere a preparados farmacéuticos que son activos contra las depresiones y el insomnio, a un procedimiento para componer preparados de esta índole y a un método para tratar las depresiones y/o el insomnio.

5.

Los preparados farmacéuticos conforme a este invento contienen como ingredientes activos esenciales L-5-hidroxitriptófano, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, y N¹-(D, L-seril)-N²-(2,3,4-trihidroxiben-

416383



5. cil)-hidracina, o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta, en cantidades que correspondan a una relación ponderal de 1:5 aproximadamente a 2:1 aproximadamente entre el L-5-hidroxitriptófano y la N¹-(D,L-seril)-N²-(2,3,4-trihidroxibencil)-hidracina.

10. El método de este invento para tratar las depresiones y/o el insomnio comprende el administrar a un paciente, que padezca de depresión y/o insomnio, una cantidad efectiva de L-5-hidroxitriptófano, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de éste, y N¹-(D,L-seril)-N²-(2,3,4-trihidroxibencil)-hidracina, o una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable de ésta.

15. Si se administra el L-5-hidroxitriptófano solo, se necesitar/dosis muy altas (por ejemplo, hasta 3 g o mas por día) para suprimir eficazmente los síntomas de dolencias de origen depresivo. Estas dosis elevadas de L-5-hidroxitriptófano producen diversos efectos secundarios indeseados, que incluyen aumento de la presión sanguínea y molestias gastrointestinales, que asumen formas serias y obligan a interrumpir la administración. Administrando una preparación farmacéutica según este invento, la cantidad necesaria del ingrediente de L-5-hidroxitriptófano puede mantenerse a un bajo nivel.

20. Además, los efectos secundarios indeseados no aparecen o bien se reducen a un nivel insignificante. Mediante la acción potenciadora de la N¹-(D,L-seril)-N²-(2,3,4-trihidroxibencil)-hidracina sobre el L-5-hidroxitriptófano en dosis bajas, se logran una acción antidepresiva

416383



de inicio rápido, intensa y sostenida.

Los preparados farmacéuticos conforme a este invento tienen suplementariamente la ventaja de que pueden suprimir trastornos de insomnio graves. Esto es importante especialmente en el tratamiento de las depresiones, porque la normalización del ritmo del sueño contribuye, en gran medida, a mejorar el estado de ánimo de los pacientes, con lo cual el ingrediente de acción antidepressiva del preparado puede ejercer su efecto en forma óptima.

En los preparados farmacéuticos proporcionados por el presente invento el L-5-hidroxitriptófano puede estar presente tal como es o en forma de una sal aceptable en farmacia. Ejemplos de estas sales son las sales usuales y farmacéuticamente aceptables con bases, como, por ejemplo, las sales con bases fuertes, como hidróxido sódico, potásico o amónico, y las sales usuales y farmacéuticamente aceptables con ácidos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido maleico, el ácido oxálico, el ácido tartárico, etc.

La N¹-(DL-seril)-N²-(2,3,4-trihidroxibencil)-hidracina está presente en los preparados farmacéuticos de este invento en forma de base libre o en forma de una sal de adición de ácido aceptable en farmacia con un ácido orgánico o inorgánico. Las sales apropiadas con ácidos inorgánicos son el clorhidrato, el bromhidrato, el sulfato, el nitrato, el fosfato, etc. Sales apropiadas con ácidos orgánicos son aquellas que se obtienen con el ácido acético, el ácido benzoico, el

416383

28



5. ácido láctico, el ácido málico, el ácido maléico, el ácido salicílico, etc. De preferencia, la N¹-(D,L-seril)-N²-(2,3,4-trihidroxibencil)-hidracina está presente en forma de una sal de adición de ácido aceptable en farmacia, particularmente clorhidrato.

10. Los preparados farmacéuticos de este invento pueden prepararse de manera sencilla; por ejemplo, mezclando los dos ingredientes activos esenciales. La mezcla resultante puede a continuación convertirse en formas de preparaciones apropiadas. Para la administración enteral, se convierte la mezcla por ejemplo, en pastillas, que pueden estar revestidas de envolturas, en supositorios o en soluciones, en líquidos siruposos, en suspensiones oleosas, etc. Las mezclas obtenidas
15. pueden envasarse también en cápsulas; por ejemplo, cápsulas de gelatina endurecidas. Si se desea, la mezcla puede convertirse también en formas de preparados aptos para administración parenteral. En tal caso se recurre a los métodos usuales para componer tales preparados.

20. En la fabricación de los preparados farmacéuticos del presente invento pueden utilizarse como coadyuvantes o materias de vehículo las sustancias empleadas de ordinario para este fin en la industria farmacéutica. Así, por ejemplo, en la preparación de pastillas pueden
25. utilizarse los coadyuvantes siguientes: materias de relleno, como hidróxido de aluminio precipitado/carbonato cálcico, fosfato dicálcico, manitol y lactosa; agentes de desintegración, como el almidón de maíz y la celulosa; lubricantes, como el talco, el estearato de calcio o el

416383

28 JUN



5. estearato de magnesio; agentes de acidificación para impedir la descomposición de los preparados, como ácido cítrico, ácido tartárico, etc. También para componer las formas de preparación líquidas, como las saluciones, los líquidos siruposos y las suspensiones en aceite pueden utilizarse los coadyuvantes farmacéuticos y las materias de vehículo que son de por sí conocidos para componer estas formas de preparados; por ejemplo agua, soluciones azucaradas, aceites vegetales, como el aceite
10. de cacahuete, que pueden contener también agentes de suspensión comestibles apropiados, materias edulcorantes y agentes de conservación.

15. Las unidades de dosificación preferidas para la administración enteral contiene, por unidad de dosificación, alrededor de 25 a 250 mg de L-5-hidroxi-triptófano, o una cantidad equivalente de una sal de este compuesto aceptable en farmacia, y alrededor de 25 a 250 mg de N¹-(D,L-seril)-N²-(2,3,4-trihidroxibencil)-hidracina, o una cantidad equivalente de una sal de
20. adición de ácido de este compuesto aceptable en farmacia, a condición de que se mantengan las proporciones ponderales indicadas antes entre las materias activas.

25. Para preparar las unidades de dosificación es conveniente utilizar ingredientes activos en un exceso de 2 a 3% aproximadamente. Las formas de dosificación preferida son aquellas que se destinan a la administración enteral; por ejemplo las pastillas, las cápsulas y los supositorios.

La frecuencia de administración de los prepa-

416383



28 JUN 1973

5. rados farmacéuticos de este invento se regula, de con-
 veniencia, según la necesidad de los pacientes en trata-
 miento y es establecida con ventaja por el médico que
 lo lleva. En circunstancias ordinarias es conveniente
 10. administrar una dosis diaria que corresponda a unos
 25-1000 mg, de preferencia a unos 50-750 mg de L-5-hi-
 droxitriptófano y a unos 100-500 mg, de preferencia
 unos 200-400 mg, de N¹-(D,L-seril)-N²-(2,3,4-trihidroxibencil)-hidracina. De conveniencia se divide la dosis
 10. diaria en tres dosis individuales (mañana, mediodía y
 tarde).

15. La combinación de L-5-hidroxi-triptófano y
 N¹-(DL-seril)-N²-(2,3,4-trihidroxibencil)-hidracina se
 administra preferentemente junta, en una sola forma de
 dosificación, porque este tipo de administración sim-
 plifica el control eficaz de la medicación. Pero
 también es posible administrar por separado ambos
 agentes activos. Con ello se logran las mismas venta-
 20. jas de acción que administrando una forma de dosifi-
 cación única.

25. La actividad antidepresiva de la combinación
 según el invento viene dada por el aumento del contenido
 de serotonina en los cerebros de ratas tratadas de forma
 correspondiente. En un ensayo correspondiente se
 administraron intraperitonealmente solo 225 mg de
 DL-5-hidroxitriptófano por kilo de los animales de
 ensayo; alternativamente los animales recibieron
 la misma cantidad 30 minutos después, mediante inyección
 intraperitoneal, de 50 mg de N¹-(DL-seril)-N²-(2,3,4-



416383

23 JUN 1954

- trihidroxibencil)-hidracina por kilo de peso corporal.
- Dos horas después de la inyección del aminoácido se decapitaron los animales y se midió el contenido de serotonina de cerebro en microgramos(g de tejido con un método espectrofluorimétrico. Mientras que los cerebros de los animales testigos presentaron un contenido de serotonina de $0,36 \pm 0,03$ microgramos/g, los cerebros de ratas tratadas con DL-5-hidroxitriptófano presentaron $0,89 \pm 0,04$ microgramos de serotonina por g de tejido, o sea se produce un aumento del contenido de serotonina según un factor de 3 aproximadamente. Los cerebros de animales que recibieron DL-5-hidroxitriptófano + N¹-(DL-seril)-N²-(2,3,4-trihidroxibencil)-hidracina presentaron un contenido de serotonina de $1,11 \pm 0,06$ microgramos/g de tejido, o sea el efecto resulta todavía mas intenso.
- Según se ha indicado anteriormente la N¹-(DL-seril)-N²-(2,3,4-trihidroxibencil)-hidracina evita el aumento indeseado de la presión sanguínea que puede producirse después de la administración de L-5-hidroxitriptófano solo. Este efecto puede observarse en el perro narcotizado (cloralosa).

- En un ensayo correspondiente se midieron los siguientes parámetros:
- presión en la A. pulmonalis (circulación venosa)
 - presión en la circulación arterial
 - ritmo cardíaco.

El procedimiento y los datos se recogen en la tabla que sigue:

416383

1 08 1

20



Procedimiento secuencial	presión en A. pulmo- nalis, mm de Hg		presión en la circula- ción arterial, mm de Hg		ritmo cardiaco por minuto	
	Perro Nº 1	Perro Nº 2	Perro Nº 1	Perro Nº 2	Perro Nº 1	Perro Nº 2
Antes del inicio de la infusión	23/5	25/5	140/90	140/100	120	120
Infusión de L-5-hi- droxriptófano, 4 mg/min. durante 15 minutos.	30/8	32/5	170/110	160/110	140	130
45 minutos después de terminada la infusión	20/5	27/5	145/90	160/110	120	120
Infusión de N ¹ -DL- seril(-N ² -(2,3,4- trihidroxibencil)- hidracina (100 mg/ kg durante 15 minutos)	25/5	40/5	160/110	210/135	110	120
15 minutos después del término de la infusión	25/5	30/5	160/100	180/120	110	115
Infusión de L-5-hidro- xi-riptófano (4 mg/ min. durante 22 minu- tos).	24/4	26/5	140/100	170/120	110	115

Perro Nº 1: 11 kg

Perro Nº 2: 7 kg



416383

5. La infusión de L-5-hidroxi-triptófano conduce a un aumento de la presión sanguínea, particularmente en A. pulmonalis. Sin embargo, si se infunde L-5-hidroxi-triptófano después de la infusión previa de N¹-(DL-seril)-N²-(2,3,4-trihidroxibencil)-hidracina, se aborta la elevación de la presión sanguínea.

El ritmo cardíaco permanece prácticamente sin influencia durante todo el experimento.

10. Así pues, el experimento muestra que la N¹-(DL-seril)-N²-(2,3,4-trihidroxibencil)-hidracina puede impedir un grave efecto secundario del L-5-hidroxi-triptófano, o sea el aumento de la presión sanguínea, particularmente en A. pulmonalis (circulación venosa).

15. Como han demostrado los experimentos en la rata, estas preparaciones farmacéuticas son atóxicas. De un grupo de 8 ratas machos y 8 ratas hembras se trató cada rata con 200 mg de L-5-hidroxitriptófano por kg y por día y con 100 mg de N¹-(D,L-seril)-N²-(2,3,4-trihidroxibencil)-hidracina por kg y por día, durante 20. 13 semanas (una vez al día, cinco veces por semana). No pudieron comprobarse alteraciones en el estado general ni en el desarrollo del peso, ni en la investigación hemotológica e histológica comparada con ratas testigos no tratadas.

25. EJEMPLO 1.

Se granulan de la manera ordinaria y se secan 125 partes de clorhidrato de N¹-(D,L-seril)-N²-(2,3,4-

416383

- 10 -



28 JUN 1977

-trihidroxibencil)-hidracina, 50 partes de L-5-hidroxi-triptófano, 5 partes de ácido cítrico, 255 partes de celulosa microcristalina y 60 partes de almidón de maíz. Se tritura la mezcla mecánicamente y, después de añadirle 5 mg de estearato de magnesio, se la homogeneiza y se la comprime en pastillas de 500 mg de peso. Cada pastilla tiene la composición siguiente:

10.	Clorhidrato de N ¹ -(D,L-seril)-N ² -(2,3,4-trihidroxibencil)-hidracina	125 mg
	L-5-hidroxitriptófano	50 mg
	Acido cítrico	5 mg
	Celulosa microcristalina	255 mg
	Almidón de maíz	60 mg
15.	Estearato de magnesio	5 mg
		<hr/>
		500 mg

EJEMPLO 2.

De la misma manera que se ha indicado en el ejemplo 1, se preparan pastillas de la composición siguiente:

20.	Clorhidrato de N ¹ -(D,L-seril)-N ² -(2,3,4-trihidroxibencil)-hidracina	100 mg
	L-5-hidroxi-triptófano	100 mg
	Acido cítrico	5 mg
25.	Celulosa microcristalina	230 mg
	Almidón de maíz	60 mg
	Estearato de magnesio	5 mg
		<hr/>
		500 mg

416383

- 11 -

416383

EJEMPLO 3.

5. Se mezclan homogéneamente entre sí y se tamizan 142,5 partes de clorhidrato de N¹-(D,L-seril)-N²-(2,3,4-hidroxi-bencil)-hidracina, 50 partes de L-5-hidroxi-triptófano y 102,5 partes de manitol. La mezcla pulverulenta obtenida se humedece bien con 250 partes de una solución al 2% de polivinilpirrolidona en cloruro de metileno y a continuación se granula, se seca y se vuelve a tamizar. El granulado resultante se mezcla con 1,5 partes de estearato de magnesio y 18,5 partes de talco y después se envasa la mezcla en cápsulas nº 0. Cada cápsula tiene la composición siguiente:

15.	Clorhidrato de N ¹ -(D,L-seril)-N ² -(2,3,4-trihidroxi-bencil)-hidracina	142,5 mg
	L-5-hidroxitriptófano	50 mg
	Manitol	107,5 mg
	Polivinilpirrolidona	5 mg
	Estearato de magnesio	1,5 mg
	Talco	18,5 mg
20.		<hr/> 325,0 mg

= . =

REIVINDICACIONES

25. Descrito el objeto del presente invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 9846/72 del 30 de Junio de 1972.

1.- Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica activa contra las depresiones y el insomnio,

Res

416383

416383



5. caracterizado por combinarse L-5-hidroxitriptófano, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, con N¹-(D,L-seril)-N²-(2,3,4-trihidroxibencil)-hidracina, o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta, en proporciones que correspondan a una relación ponderal de 1:5 aproximadamente a 2:1 aproximadamente entre el L-5-hidroxitriptófano y la N¹-(D,L-seril)-N²-(2,3,4-trihidroxibencil)-hidracina.

10. 2.- Un procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque la citada preparación comprende su vehiculación apropiada para la administración enteral en forma tal que contiene, por unidad de dosificación, alrededor de 25 mg hasta alrededor de 250 mg de L-5-hidroxitriptófano, o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto, y alrededor de 25 mg hasta alrededor de 250 mg de N¹-(D,L-seril)-N²-(2,3,4-trihidroxibencil)-hidracina o una cantidad equivalente de una sal farmacéuticamente aceptable de este compuesto.

20. 3.- Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica activa contra las depresiones y el insomnio.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 12 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

25. Madrid, a 28 de Junio de 1973

p.a. JAIME ISERN
p. p.

Firmado: JOSE F. NIETO