



(10) ES	(11) NUMERO 448.372	(10) AI
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 29 mayo 1.976	

448372

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO P 25 24 184.3	(32) FECHA 31.5.1975	(33) PAIS ALEMANIA
---	-------------------------	-----------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 519/02 // A61K 31/48	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	---	--

(64) TITULO DE LA INVENCION UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UNA SOLUCION ESTABLE DE UN ALCALOIDE ERGOPEPTIDO HIDROGENADO.
--

(71) SOLICITANTE (S) SANDOZ AG
-----------------------------------

DOMICILIO DEL SOLICITANTE CH-4002, Basle Suiza.
--

(72) INVENTOR (ES) Lothar Ehrhardt; Ludwig Patt y Volker Hartmann. todos ellos ciudadanos de la República Federal Alemana.
--

(73) TITULAR (ES) El mismo solicitante.
--

(74) REPRESENTANTE DON BERNAR DO UNGRIA GOIBURU.
---

La presente invención se relaciona con soluciones de alcaloides del cornezuelo de centeno y con sus derivados sintéticos incluyendo sus derivados hidrogenados y formas de sal de los mismos.

5 Las soluciones de tales compuestos en medios predominantemente acuosos tienen la desventaja de que la concentración de la especie activa disminuye con el almacenamiento debido a diversas reacciones de descomposición. Por este motivo se acostumbra normalmente pasar un gas inerte a través de la solución cuando se llenan los recipientes en los que se va a vender la solución, y proteger el contenido contra el aire, la luz y las altas temperaturas.

10 Es sabido que las soluciones de ciertos alcaloides del cornezuelo de centeno, naturales, han mejorado su estabilidad cuando se utilizan alcoholes en lugar de medios acuosos como disolventes.

20 Los alcaloides del cornezuelo de centeno, naturales, por ejemplo ergotamina, se descomponen en solución, principalmente por la isomerización en C-8 (véase la fórmula I, siguiente) y en menor grado por la degra-

dación a derivados del ácido lisérgico y del ácido isolisérgico. Por otro lado, los alcaloides del cornezuelo de centeno, hidrogenados, no sufren la descomposición por la isomerización en C-8, pero se descomponen

5 predominantemente por la degradación a derivados o formas aci correspondientes, a productos de hidrólisis y a productos de oxidación. Se ha encontrado ahora sorprendentemente que a pesar de la diferencia en el mecanismo de descomposición, los alcaloides del cornezuelo de cen-

10 teno, hidrogenados, han mejorado la estabilidad en solución cuando se usan disolventes orgánicos, farmacológicamente aceptables, particularmente alcoholes, en lugar de disolventes acuosos.

Se ha encontrado igualmente que tales soluciones estabilizadas de alcaloides del cornezuelo de cen-

15 teno, hidrogenados, tienen una estabilidad mayor que las soluciones de alcaloides del cornezuelo de centeno, naturales, en los mismos disolventes, por ejemplo alcoholes.

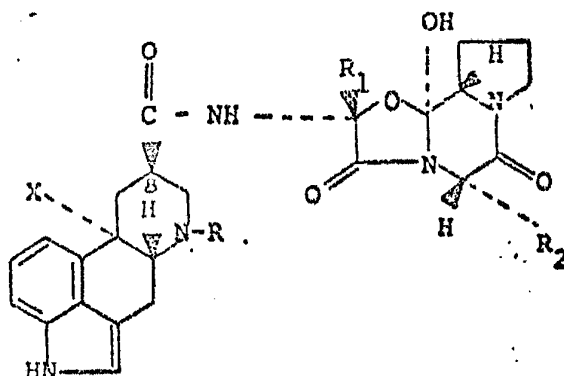
20 Además, se ha encontrado ahora que la estabilidad de alcaloides del cornezuelo de centeno, hidrogenados, en solución es una función de la constante dieléctrica de la solución, y que se pueden obtener solu-

ciones estables mediante el uso de un sistema de disolventes que contiene una mezcla de agua y uno o más alcoholes, y que preferentemente tiene una constante dieléctrica de 50 o menos. El agua tiene una constante dieléctrica de 80,4, y los alcoholes generalmente entre aproximadamente 25 y 40. Por lo tanto, una mezcla de agua y uno o más alcoholes que tiene una constante dieléctrica de 50 o menos, normalmente tendrá un contenido de agua no mayor del 40 % por peso.

10 La presente invención proporciona soluciones estables que contienen uno o más alcaloides péptidos del cornezuelo del centeno, hidrogenados, en solución en un alcohol farmacológicamente aceptable o mezcla de tales alcoholes, conteniendo hasta 40 % por peso de la solución de agua. La expresión "alcaloides péptidos del cornezuelo de centeno, hidrogenados" incluye los alcaloides péptidos del cornezuelo de centeno, hidrogenados, naturales o sintéticos, junto con sus formas de sal.

15 Una variante preferida de la presente invención es una solución estable que consiste esencialmente de

20 a) un alcaloide péptido del cornezuelo de centeno, hidrogenado, de fórmula I,



en donde R es hidrógeno o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono, con excepción de butilo-*t*,

R<sub>1</sub> es metilo, etilo o isopropilo,

R<sub>2</sub> es isopropilo, butilo-*sec*, isobutilo o bencilo,

5

y X es hidrógeno o metoxi,

o una sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable del mismo, o una mezcla de los mismos,

b) un alcohol farmacológicamente aceptable o mezcla de tales alcoholes, y

10

c) hasta el 40 % por peso de la solución de agua,

teniendo dicha solución una constante dieléctrica de 50 o menos.

15

Los compuestos de fórmula I preferidos son

aquellos en donde R es metilo, X es hidrógeno y  $R_1$  es isopropilo o metilo, con la condición de que  $R_1$  es metilo solamente cuando  $R_2$  es bencilo.

Los compuestos particularmente preferidos en donde R es metilo y X es hidrógeno son: dihidro- $\alpha$ -ergocriptina ( $R_1$  = isopropilo,  $R_2$  = isobutilo), dihidro- $\beta$ -ergocriptina ( $R_1$  = isopropilo,  $R_2$  = butilo-sec), dihidroergocornina ( $R_1$  =  $R_2$  = isopropilo), dihidroergocristina ( $R_1$  = isopropilo,  $R_2$  = bencilo) y dihidroergotamina ( $R_1$  = metilo,  $R_2$  = bencilo), junto con sus formas de sal. Las formas de sal adecuadas son las sales de ácidos farmacológicamente aceptables, por ejemplo las formas de sal metanosulfonato, maleato y tartrato.

Se prefiere particularmente la dihidroergotamina (DHE) y una mezcla molar 1:1:1 de dihidroergocriptina (2:1  $\alpha$ : $\beta$ ), dihidroergocornina y dihidroergocristina (dihidroergotoxina).

La constante dieléctrica de la solución puede medirse mediante los métodos standard, por ejemplo usando un condensador de inmersión tal como el modelo DFI 4 modificado de acuerdo con ASTM D 1531-595, vendido por Wissenschaftlich-Technische Werkstätten GmbH de Weilheim, Alemania Occidental. Es preferible que la

constante dieléctrica de la solución sea entre 30 y 46, con mayor preferencia entre 34 y 46.

Los alcoholes farmacológicamente aceptables incluyen los alcoholes monofuncionales, farmacológicamente aceptables, conteniendo hasta 18 átomos de carbono, preferentemente hasta 10 átomos de carbono y con mayor preferencia hasta 3 átomos de carbono. Un alcohol de este tipo especialmente preferido es el etanol. Otros alcoholes que pueden ser usados de acuerdo con la invención incluyen los alcoholes polifuncionales, farmacológicamente aceptables, que contienen hasta 6, preferentemente 2 ó 3 grupos hidroxí y hasta 6, preferentemente 2 ó 3 átomos de carbono, especialmente glicerol y propilenglicol. Los alcoholes polifuncionales también pueden ser usados en forma polimérica, por ejemplo glicoles polialquilénicos, especialmente glicol polietilénico, glicol polipropilénico o sus copolímeros, teniendo un peso molecular de 200 a 20 000, preferentemente de 200 a 600. Un polialcohol particularmente adecuado es un glicol polietilénico con un peso molecular de aproximadamente 400.

Los alcoholes mono- o polifuncionales antes citados pueden ser usados de acuerdo con la invención ya sea solos o, ventajosamente, en forma de mezclas.

Si uno de los alcoholes mono- o polifuncionales es sólido a temperatura ambiente, entonces puede usarse convenientemente como codisolvente un alcohol que es líquido a temperatura ambiente.

5                    Cuando se usa una mezcla de alcoholes monofuncionales y polifuncionales, entonces los alcoholes monofuncionales y polifuncionales deberán estar presentes en una proporción de 1:0,1 a 1:100 por peso, preferentemente en una proporción de 1:1 a 1:10, con mayor preferencia de 1:1 a 1:4 por peso. Una proporción particularmente preferida es de 1:1 a 1:2, preferentemente 1:2 por peso. Se prefieren particularmente las mezclas de etanol y propilenglicol o etanol, propilenglicol y glicerol.

10

                  Las soluciones de acuerdo con la invención pueden contener además, como disolventes adicionales, éteres o ésteres orgánicos, farmacológicamente aceptables, particularmente los formados a partir de los alcoholes mono- y polifuncionales antes citados y ácidos grasos conteniendo de 12 a 18 átomos de carbono, por ejemplo el ácido esteárico, el ácido palmítico y el ácido oleico; o alcoholes grasos conteniendo de 12 a 18 átomos de carbono, por ejemplo alcohol laurílico, alcohol cetílico y alcohol estearílico.

15

20

El contenido de agua de la solución no deberá ser mayor del 40 % por peso, y preferentemente es entre 15% y 40% por peso.

5 Aunque la concentración del compuesto de fórmula I en las soluciones no es crítica, se prefiere usar soluciones con una concentración de la especie activa de 0,01 a 1 % peso/volumen, preferentemente de 0,1% a 0,5% peso/volumen. Deberá entenderse que la concentración que se use dependerá de la aplicación que se va a dar a la solución.

10

Las soluciones pueden contener además otros aditivos de solubilización, por ejemplo ácidos, particularmente ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido tartárico, etc.

15 La preparación de las composiciones de acuerdo con la invención se lleva a cabo disolviendo el compuesto de fórmula I en el disolvente o mezcla de disolventes mediante agitación a temperatura ambiente (15-25°C). Esto puede efectuarse bajo una atmósfera de gas inerte y con la exclusión de luz, pero estas precau-

20 ciones no son esenciales en vista de la estabilidad mejorada de las soluciones de la invención. La solución puede ser filtrada bajo presión, preferentemente bajo

presión de un gas inerte, y puede ser usada para llenar recipientes adecuados. No es esencial llevar a cabo la operación de llenar bajo una atmósfera de gas inerte.

5 La preparación de mezclas de disolventes se lleva a cabo en forma de por sí conocida, y cuando uno de los componentes disolventes es sólido a temperatura ambiente, es conveniente efectuar el mezclado a temperaturas más elevadas, por ej. de hasta 80°C. Es ventajoso usar etanol como codisolvente.

10 Las composiciones de acuerdo con la invención son útiles como fármacos del mismo modo como las soluciones acuosas correspondientes de la misma especie activa. Dichas composiciones pueden administrarse por vía oral, y con este fin pueden elaborarse en recipientes  
15 creados para dispensar unidades de dosis, por ejemplo cuentagotas; o por vía parentérica, en cuyo caso las soluciones se esterilizarán normalmente y pueden ser llenadas en ampollas de unidad de dosis. Las composiciones también pueden ser administradas en forma de gotas  
20 nasales o nebulizador nasal.

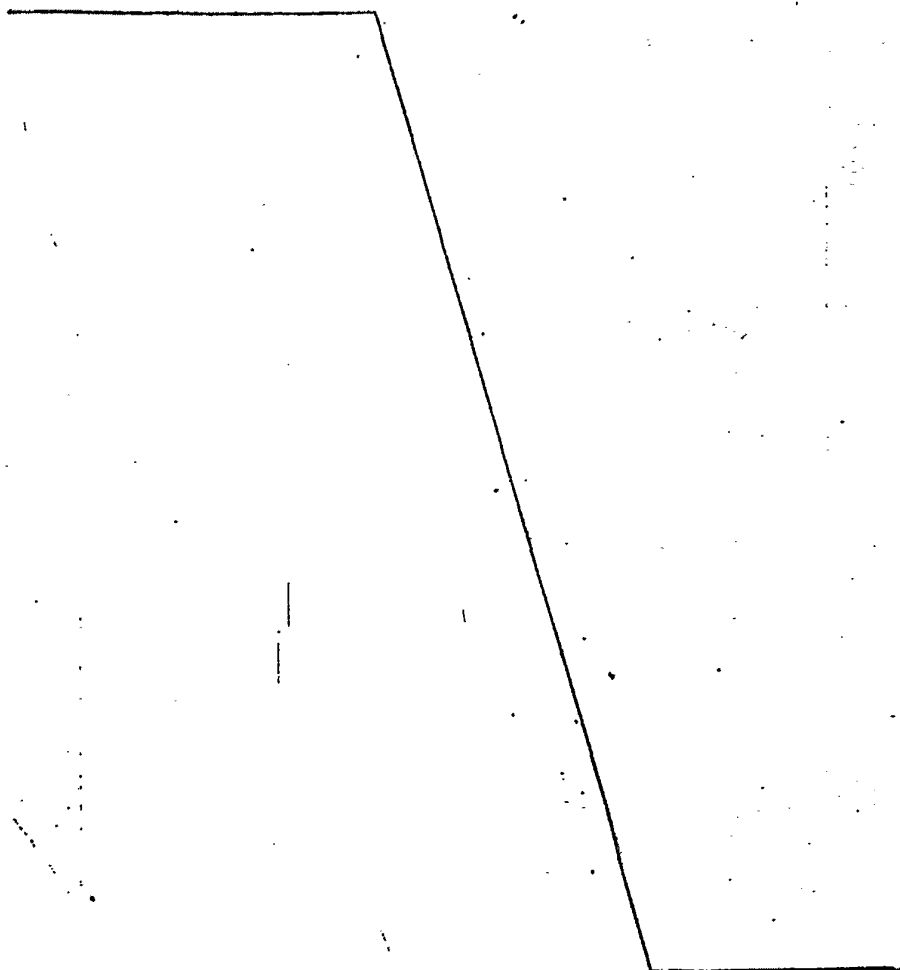
Para administración oral, una mezcla de disolventes preferida es una mezcla de etanol/propilenglicol o etanol/propilenglicol/glicerol tal como

descritas previamente, conteniendo hasta 40 %, preferentemente de 15 % a 40 %, por peso, de agua. Las composiciones conteniendo por lo menos 15 % por peso de agua tienen un sabor más agradable al paladar para la administración oral. Para la administración parentérica, es indeseable usar mezclas de disolventes que contienen más de 5 % de etanol, y un disolvente preferido es propilenglicol conteniendo hasta 40 %, preferentemente de 15 % a 40 %, por peso, de agua. La presencia de por lo menos 15 % por peso de agua reduce la viscosidad del disolvente y de este modo permite la inyección de la composición con más facilidad y con menos dolor.

Como es bien sabido, la dihidroergotamina puede ser usada, por ejemplo, en el tratamiento de condiciones ocasionadas por la insuficiencia vascular cerebral y por la arteriosclerosis. Una dosificación oral recomendada es de 1,5 cc de una solución al 0,1 % peso/volumen, tres veces por día. Como es sabido igualmente, la dihidroergotamina está indicada, por ejemplo, en el tratamiento de la hipotensión ortostática y en la profilaxis de la jaqueca, las dosificaciones orales adecuadas siendo de 0,5-1,5 cc de una solución al 0,2 % peso/volumen, 2 a 3 veces por día. La dihidroergotamina tam-

bién puede ser administrada por vía parentérica para el alivio de ataques agudos de jaqueca, una dosis adecuada siendo una ampolla conteniendo 1 cc de una solución al 0,1 % peso/volumen, administrada 1-3 veces, según sea necesario, a intervalos de 30 minutos.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención.



EJEMPLO 1:

Se prepara una mezcla de 50,0 g de propilenglicol y 41,9 g de etanol al 94 % y en esta mezcla se disuelve, con agitación a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de nitrógeno, 0,1 g de una mezcla de dihidroergocristina, dihidroergocriptina y dihidroergocornina (1:1:1). Después de filtrar bajo presión, la solución se usa para llenar frascos cuentagotas.

EJEMPLO 2:

Se prepara una mezcla de 40,0 g de propilenglicol, 34,0 g de etanol al 94 % y 25,0 g de glicerol anhidro, y en esta mezcla se disuelve, mediante agitación a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de nitrógeno, 0,1 g de una mezcla de dihidroergocristina, dihidroergocriptina y dihidroergocornina (1:1:1). Después de filtrar bajo presión, la solución se usa para llenar frascos cuentagotas.

EJEMPLO 3:

Se prepara una mezcla de 65,3 g de propilenglicol y 34,7 g de etanol al 94 % y en esta mezcla

se disuelve, mediante agitación a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de nitrógeno, 0,1 g de una mezcla de dihidroergocristina, dihidroergocriptina y dihidroergocornina (1:1:1). Después de filtrar bajo presión, la solución se usa para llenar frascos cuentagotas.

EJEMPLO 4:

0,05 g de una mezcla de dihidroergocristina, dihidroergocriptina y dihidroergocornina (1:1:1) se disuelven en propilenglicol esterilizado (100 g) mediante agitación a temperatura ambiente y bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de filtrar bajo presión, la solución se llena en ampollas estériles.

EJEMPLOS 5-7:

Se preparan soluciones en la forma descrita en los ejemplos 1-3, pero que contienen, como especie activa, 0,1 g de metanosulfonato de dihidroergotamina.

EJEMPLO 8:

Se prepara una solución en la forma descrita en el ejemplo 4, pero conteniendo, como especie activa,

0,05 g de metanosulfonato de dihidroergotamina.

EJEMPLOS 9-16:

a) Preparación de mezclas de disolventes

Las mezclas de disolventes 1-4 se preparan, mezclando juntamente las cantidades de disolventes indicadas en la tabla siguiente. La tabla también indica el contenido de agua en % por peso (tomando en consideración el 6% de contenido de agua del etanol al 94 %), y la constante dieléctrica medida. En las cuatro mezclas, el etanol, el glicerol y el propilenglicol se hallan presentes en una proporción de 33:26:41 por peso.

Mezcla No.	1	2	3	4	
Pesos (g)					
15	etanol (al 94%)	1183	1051	1992	1728
	glicerol	869	773	1464	1272
	propilenglicol	1391	1236	2344	2040
	agua destilada	303	686	2256	3056
20	Contenido de agua por peso	10,0%	20,0%	29,5%	39,0%
	Constante dieléctrica	34,2	37,7	41,6	45,8

B) Preparación de solucionesEJEMPLO 9:

5 En un litro de mezcla de disolventes 1 se disuelve 1,0 g de metanosulfonato de dihidroergotamina mediante agitación a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de filtrar bajo presión de nitrógeno, la solución se usa para llenar frascos cuentagotas.

EJEMPLO 10:

10 En un litro de mezcla de disolventes 1, preparada bajo condiciones estériles, se disuelven 2,0 g de metanosulfonato de dihidroergotamina mediante agitación a temperatura ambiente. Después de filtrar bajo presión de nitrógeno, la solución se usa para llenar frascos cuentagotas.

EJEMPLOS 11-16:

20 Siguiendo el procedimiento de los ejemplos 9 y 10, se preparan soluciones usando las mezclas de disolventes 2-4 en lugar de la mezcla de disolventes 1.

EJEMPLO 17:

En 100 cc de una mezcla de 80 partes por peso de propilenglicol estéril y 20 partes por peso de agua para inyecciones se disuelve, mediante agitación a temperatura ambiente, 0,1 g de metanosulfonato de dihidroergotamina. Después de filtrar bajo presión de nitrógeno, la solución se llena en ampollas estériles, cada una conteniendo 1 cc de solución.

EJEMPLO 18:

10,0 g de glicol polietilénico con peso molecular 400, se disuelven en una mezcla de 40,0 g de etanol al 94 % y 23,0 g de propilenglicol. Se añaden 20,0 g de agua para obtener 100 cc de mezcla de disolventes, en la que se disuelve 0,1 g de metanosulfonato de dihidroergotoxina mediante agitación a temperatura ambiente. Después de filtrar bajo presión de nitrógeno, la solución se usa para llenar frascos cuentagotas.

EJEMPLO 19:

20 6,0 g de una mezcla de alcohol cetílico y

alcohol estearílico se disuelven en una mezcla de 50,0 g de 94 % de etanol y 6,0 % de propilenglicol. Se añaden 12,4 g de agua para obtener 100 cc de mezcla de disolventes, en la que se disuelve 0,1 g de metano-

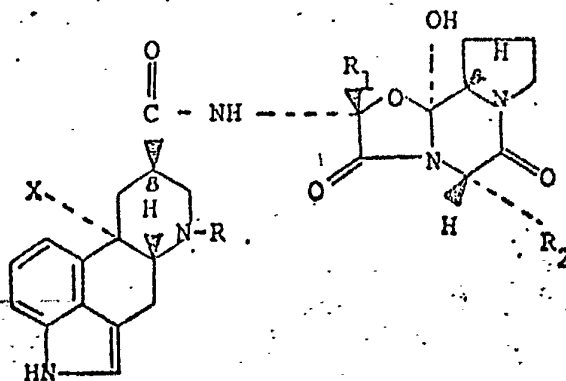
5 sulfonato de dihidroergotoxina mediante agitación a temperatura ambiente. Después de filtrar bajo presión de nitrógeno, la solución se usa para llenar frascos cuenta-

gotas.

En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la producción de una solución estable de un alcaloide ergopéptido hidrogenado de fórmula I



en donde R es hidrógeno o alquilo con 1 a 4 átomos de carbono,  
con excepción de butilo-t,

R<sub>1</sub> es metilo, etilo o isopropilo,

R<sub>2</sub> es isopropilo, butilo-sec, isobutilo o bencilo,

5 y X es hidrógeno o metoxi,

o una sal de adición de ácido, farmacéuticamente aceptable  
del mismo, o una mezcla de los mismos, teniendo dicha so-  
lución una constante dieléctrica de 50 o menos, que inclu-  
ye combinar el alcaloide ergopéptido hidrogenado con un al-  
10 cohol farmacéuticamente aceptable o una mezcla del mismo  
que contenga hasta 40%, preferentemente 15 a 40%, de agua  
para la disolución del alcaloide en dicha mezcla de disol-  
vente, convenientemente en atmósfera de gas inerte y con ex-  
clusión de luz natural, normalmente a temperatura ambiente y  
15 con agitación.

2. Un procedimiento según la reivindicación 1,  
donde el alcaloide es metilergabasina o una de sus sales  
farmacológicamente aceptables.

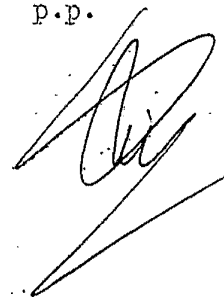
3. Se reivindica por último como objeto sobre el  
20 que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:  
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UNA SOLUCION ESTABLE  
DE UN ALCALOIDE ERGOPEPTIDO HIDROGENADO.

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de veinte páginas mecanografiadas.

Madrid, 29 mayo 1.976

BERNARDO UNGRIA

P.P.



5

10

15

20