

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y ENERGIA
Registro de la Propiedad Industrial



22 FEB. 1978

CONCEDIDA
PATENTE DE INVENCION

19	ES	11	NUMERO	10	A1
		21	452.420		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

30	PRIORIDADES:	32	FECHA	33	PAIS
31	NUMERO				
	P 25 46 577.4		17.10.75		Rep. Federal Alemana.

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL	62	PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
			A61K31/48,9/20		

64	TITULO DE LA INVENCION
	PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE SOLUCIONES SOLIDAS DE ALCALOIDES DEL CORNEZUELO DE CENTENO Y SUS DERIVADOS SINTETICOS.

71	SOLICITANTE (S)
	SANDOZ AG

	DOMICILIO DEL SOLICITANTE
	Basilea, Suiza.

72	INVENTOR (ES)
	Dr. Lothar Ehrhardt., Dr. Volker Hartmann., Dr. Ludwig Patt., Karl-Heinz Otto

73	TITULAR (ES)

74	REPRESENTANTE
	D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

La presente invención se relaciona con nuevas preparaciones galénicas para alcaloides del cornezuelo de centeno y derivados sintéticos de los mismos, como también las formas hidrogenadas de los mismos o sus sales, con propiedades de absorción mejoradas, conteniendo estas preparaciones una sustancia sólida que consiste del agente activo y polímeros, farmacéuticamente aceptables, que sean por lo menos ligeramente solubles en un medio acuoso.

De acuerdo con la invención se obtienen las nuevas preparaciones galénicas para alcaloides del cornezuelo de centeno y sus derivados sintéticos, como también las formas hidrogenadas o sus sales, mezclando alcaloides del cornezuelo de centeno o sus derivados sintéticos o sus formas hidrogenadas o sus sales, con polímeros, farmacéuticamente aceptables y por lo menos ligeramente solubles en un medio acuoso, para obtener una sustancia sólida, y empleando este material junto con los aditivos conocidos para la producción en forma de por sí conocida de preparaciones galénicas.

Como polímeros, farmacéuticamente aceptables y por lo menos ligeramente solubles en un medio

acuoso, pueden emplearse convenientemente polialquilen-
glicoles farmacéuticamente aceptables, y/o polivinil-
pirrolidona y/o productos de copolimerización de vinil-
pirrolidona y acetato de vinilo.

5 El procedimiento de la invención se lleva
a cabo como sigue;

Se mezclan alcaloides del cornezuelo de
centeno, por ej. ergotamina, ergocristina, ergocriptina,
ergocornina, o sus derivados sintéticos, por ej.

10 ergovalina, o formas hidrogenadas de los mismos o mez-
clas de los mismos o sales de los mismos, usándose
convenientemente como sales las sales con ácidos or-
gánicos inertes, por ej. metanosulfonatos, maleatos,
tartratos, etc., o con ácidos inorgánicos, por ej.
15 clorhidratos, junto con polímeros, farmacéuticamente
aceptables y por lo menos ligeramente solubles en un
medio acuoso, especialmente uno o varios polialquilen-
glicoles, por ej. polímeros de polioxietileno o poli-
oxipropileno o productos mixtos de la polimerización
20 de los mismos con un peso molecular de 200 a 20.000,
preferentemente de 4.000 a 15.000, especialmente de
6.000 a 13.000, por ej. polietilenglicol, polipropilen-
glicol, así como productos mixtos de la polimerización
de polioxietileno / polioxipropileno con los pesos

moleculares previamente indicados, los que se emplean preferentemente solos, pero también en forma de mezclas de los mismos y/o polivinilpirrolidona en forma de poli-N-vinilpirrolidona-2 (no reticulada) con pesos moleculares entre 10.000 y 100.000, especialmente 11.500 a 40.000, preferentemente 20.000 a 30.000, y/o productos de la copolimerización de vinilpirrolidona y acetato de vinilo con pesos moleculares medios de 30.000 a 100.000, preferentemente 40.000 a 90.000, el producto de copolimerización consistiendo convenientemente de 60 partes por peso de vinilpirrolidona y 40 partes por peso de acetato de vinilo, facultativamente junto con aditivos farmacéuticamente aceptables, por ej. tensidos, tales como laurilsulfato de sodio, ésteres de ácido graso de polietilenglicol, particularmente estearato de polietilenglicol, así como aditivos que fomentan la estabilidad, por ej. ácidos, particularmente ácido metanosulfónico, ácido maleico, ácido tartárico, con el fin de lograr un pH del medicamento de aprox. 4-5, la proporción por peso de los alcaloides del cornezuelo de centeno o de sus sales y de los polialquilenglicoles y/o polivinilpirrolidona y/o copolímeros de acetato de vinilo y

vinilpirrolidona así como otros aditivos empleados facultativamente, debiendo ser de 0,1 : 99,9 a 50 : 50, preferentemente de 5 : 95 a 15 : 85. La proporción por peso de los ténsidos solos y del agente activo empleado deberá ser de 1 : 45 a 10 : 1. Cuando se emplean mezclas de polialquilenglicoles, polivinilpirrolidona y copolímeros de acetato de vinilo y vinilpirrolidona, entonces la proporción de la mezcla no es de suyo crítica; sin embargo, se usan preferentemente en cada caso 2 ó 3 de estos componentes en partes iguales.

Con el fin de producir la substancia sólida de la invención, que también puede denominarse solución sólida, se emplean los polímeros en forma sólida. Cuando se va a emplear uno de los polímeros que es líquido a temperatura ambiente, por ej. un polialquilenglicol con un peso molecular de 200 o más, para la producción de la substancia sólida, es natural que este polímero no se usará solo, sino junto con un polímero sólido.

Los componentes antes citados se disuelven en un disolvente adecuado, por ej. un alcohol inferior, por ej. etanol o metanol, con agitación y calentamiento hasta temperaturas de 30 a 70°C, preferentemente 40 a 60°C, con lo cual se obtiene una solución clara.

Luego se separa el disolvente a temperaturas de 30 a 70°C, preferentemente 40 a 60°C, en un vacío. Al producirse la solución, es posible emplear solamente una parte del polialquilen-glicol y/o de la polivinilpirrolidona y/o del producto de copolimerización de vinilpirrolidona y acetato de vinilo o de los demás aditivos, y efectuar la adición de la cantidad restante durante la concentración de la solución mediante evaporación. El líquido claro resultante se deja solidificar a temperatura ambiente (15-25°C). El producto resultante se muele hasta obtenerse un polvo fino y se seca adicionalmente en un vacío a aprox. 30°C hasta que el disolvente quede completamente separado.

La sustancia sólida obtenida de acuerdo con el procedimiento precedente puede elaborarse en forma de por sí conocida junto con los aditivos usuales para proporcionar preparaciones galénicas, por ej. tabletas, cápsulas de gelatina blanda y dura, así como grageas.

En la producción de tabletas pueden usarse además como aditivos, adyuvantes orgánicos o inorgánicos, tales como aglutinantes, lubricantes, cuerpos de relleno y humectantes. La preparación farmacéutica puede contener además colorantes, aromatizantes, edulcorantes, etc. Como adyuvantes para la producción de tabletas pueden -----

usarse: carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, lactosa, almidones, talco; como agentes de granulación y agentes de desintegración pueden usarse: almidón y ácido algínico; como agentes de aglutinación pueden usarse: almidón y gelatina; y como lubricantes pueden usarse: estearato de magnesio, ácido esteárico y talco, así como los agentes retardadores usados en farmacia, por ej. ceras, grasas, derivados de celulosa y otros polímeros. Las tabletas pueden elaborarse con revestimiento o sin él, aplicándose el revestimiento en forma de por sí conocida.

Para la producción de cápsulas de gelatina blanda se trabaja la sustancia sólida antes mencionada, en forma de por sí conocida, junto con una mezcla de, por ej. glicerina, sorbita, agua, así como un agente de conservación y, facultativamente, colorante, y para la producción de cápsulas de gelatina dura se trabaja la sustancia sólida antes mencionada, en forma de por sí conocida, junto con los adyuvantes farmacéuticos usuales.

La producción de grageas se efectúa en forma de por sí conocida cubriendo, por ej. núcleos de tabletas con un revestimiento.

Una composición para tabletas adecuada
consiste de 16,3 mg de la sustancia sólida obtenida
de acuerdo con el procedimiento precedente, 104,0 mg
de lactosa, 15,0 g de almidón de maíz y 12,0 mg de
5 talco, 32,0 mg de celulosa en polvo y 0,7 mg de dióxido
de silicio.

Se obtiene una mezcla adecuada para llenar
cápsulas de gelatina blanda mezclando 16,3 mg de la
sustancia sólida obtenida de acuerdo con el procedi-
10 miento antes descrito, 9,0 mg de glicerina y 74,7 mg
de polietilenglicol 400.

Se obtiene una mezcla adecuada para llenar
cápsulas de gelatina dura mezclando 16,3 mg de la
sustancia sólida obtenida de acuerdo con el procedi-
15 miento antes descrito, 0,7 mg de dióxido de silicio,
13,0 mg de almidón de maíz y 65,0 mg de lactosa.

EJEMPLO 1:

En un matraz con capacidad de 4 litros se colocan 34,6 g de metanosulfonato de dihidroergotamina, 195,4 g de polivinilpirrolidona (peso molecular medio 5 25.000) y 500 cc de metanol. El matraz se conecta con un evaporador rotatorio. El contenido se calienta hasta 10 aprox. 60°C a una temperatura del baño de 60°C con el matraz en rotación, con lo cual se obtiene una solución clara.

Se separa metanol de la solución mediante 10 destilación a presión reducida (aprox. 250 mm de Hg) y a una temperatura del baño de 60°C, hasta que el residuo tenga una consistencia siruposa. Esta masa se coloca en una cápsula de evaporación y se mantiene a temperatura ambiente durante aprox. 2 horas. Luego se efectúa el secado (cámara de secado en vacío, 30°C, aprox. 15 1 mm de Hg, aprox. 12 horas), la trituration y el secado posterior.

El polvo producido se elabora junto con los adyuvantes farmacéuticos usuales para obtener una 20 forma medicinal.

EJEMPLO 2:

En un matraz con contenido de 4 litros se

colocan 34,6 g de metanosulfonato de dihidroergotamina, 193,165 g de polivinilpirrolidona (peso molecular medio 25.000), 2,26 g de estearato de polietilenglicol 1800 y 500 cc de metanol. El matraz se conecta con un evaporador rotatorio. El contenido se calienta hasta 5 aprox. 60°C a una temperatura del baño de 60°C con el matraz en rotación, con lo cual se obtiene una solución clara.

Se separa metanol de la solución mediante 10 destilación a presión reducida (aprox. 250 mm de Hg) y a una temperatura del baño de 60°C, hasta que el residuo tenga una consistencia siruposa. Esta masa se coloca en una cápsula de evaporación y se mantiene a temperatura ambiente durante aprox. 2 horas. Luego se 15 efectúa el secado (cámara de secado al vacío, 30°C, aprox. 1 mm de Hg, aprox. 12 horas), la trituration y el secado posterior.

El polvo producido se elabora junto con los 20 adyuvantes farmacéuticos usuales para obtener una forma medicinal.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarse en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente 25 indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

- 1.- Procedimiento para la obtención de soluciones sólidas de alcaloides del cornezuelo de centeno y sus derivados sintéticos, como también sus formas hidrogenadas o sus sales, caracterizado porque comprende las siguientes operaciones:
- 5 a) disolver el alcaloide del cornezuelo de centeno junto con un polímero elegido de entre polialquilenol, polivinilpirrolidona, un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo o una mezcla de los mismos en un disolvente común, tal como un alcohol inferior, particularmente metanol o etanol, bajo agitación y a una temperatura comprendida entre 30 y 70°C, preferentemente comprendida entre 40 y 70°C, hasta la obtención de una solución clara;
- 10 b) eliminar el disolvente bajo vacío a una temperatura comprendida entre 30 y 70°C, preferentemente comprendida entre 40 y 70°C;
- 15 c) dejar solidificar la solución clara resultante a temperatura comprendida entre 15 y 25°C; y
- 20 d) moler el sólido resultante a un polvo fino y eliminar todas las trazas de disolvente por secado preferiblemente bajo vacío a una temperatura de 30°C aproximadamente.

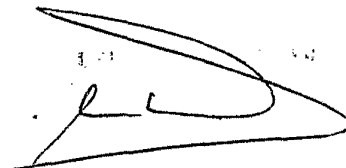
- 2.- Procedimiento para la obtención de soluciones sólidas de alcaloides del cornezuelo de centeno y sus derivados sintéticos, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.
- 25



Esta Memoria consta de 12 hojas escritas a
máquina por una sola cara.

Madrid, 9 de Mayo 1979

SANDOZ, A.G.

A large, stylized handwritten signature in black ink, consisting of several loops and a long horizontal stroke at the bottom.A smaller handwritten signature in black ink, appearing to be the initials 'RS' followed by a horizontal line.