

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



19 ES	11	NUMERO	10 A 1
	21	453.869	
	22	FECHA DE PRESENTACION	

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
P 25 54 533.9	4.12.75	Rep. Federal Alemana.
P 25 25 403.5	5.6.76	Rep. Federal Alemana.

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K//C07D	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
------------------------	--	--------------------------------------

54 TITULO DE LA INVENCION

PROCEDIMIENTO PARA LA PRODUCCION DE UNA PREPARACION TERAPEUTICA ANTITROMBOTICA.

71 SOLICITANTE (S)

SANDOZ, A.G.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Basilea, Suiza.

72 INVENTOR (ES)

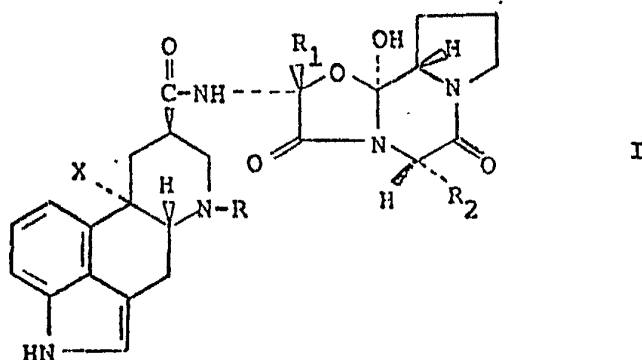
Dr. Hans Böhlmann., Dr. Dieter Welzel

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE

D. JOSE MIGUEL GOMEZ-ACEBO Y POMBO.

La presente invención se relaciona con un procedimiento de obtención de una nueva preparación farmacéutica que contiene compuestos de fórmula I:



en donde R es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono,

5

R₁ es metilo, etilo o isopropilo,

R₂ es isopropilo, butilo sec., isobutilo o bencilo, y

X es hidrógeno o metoxi,

10 o sales de los mismos y heparina o sales de la misma, ya sea juntamente o separadamente, así como con un procedimiento para la producción de dicha preparación farmacéutica.

En la preparación terapéutica de la inven-

ción, la proporción de los compuestos de fórmula I (en mg) y de la heparina (en U.I.) deberá ser de 1 a 500 hasta 70.000, preferentemente de 1 a 2000 a 20.000, ambos componentes pudiendo hallarse presentes en forma de sus sales. Los compuestos de fórmula I preferidos son la dihidroergotamina, la 6-nor-6-isopropil-9,10-dihidro-2' β -metil-5' α -bencil-ergopeptina y la dihidroergovalina. El compuesto particularmente preferido es la dihidroergotamina.

Las sales de los compuestos de fórmula I así como de la heparina son sales farmacéuticamente aceptables, que tienen una toxicidad no mayor a la de las bases libres o ácidos. Las sales preferidas de los compuestos de fórmula I son el metanosulfonato, el maleato y el tartrato, y las sales preferidas de la heparina son las sales de sodio, de potasio y de calcio.

Cuando los compuestos de fórmula I o sus sales y la heparina o sus sales se encuentran presentes en la preparación terapéutica juntamente, entonces se produce dicha preparación ya sea

a) tratando compuestos de fórmula I o sus sales con polivinilpirrolidona para obtener un material sólido y mezclando este material con heparina

o sales de la misma, o

b) suspendiendo compuestos de fórmula I o sales de los mismos junto con heparina o sales de la misma, en un éster orgánico, o

5 c) sometiendo soluciones de compuestos de fórmula I o sales de los mismos, separadamente o junto con soluciones de heparina o sales de la misma, a un secado por congelación.

Cuando R es alquilo de 1 a 4 átomos de
10 carbono, entonces éste significa metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, butilo sec. e isobutilo.

El procedimiento de la invención indicado en la sección a) puede llevarse a cabo como sigue:

15 Compuestos de fórmula I o sales de los mismos se mezclan con polivinilpirrolidona en forma de poli-N-vinilpirrolidona-2 (no reticulada) con pesos moleculares entre 10.000 y 100.000, particularmente de 11.500 a 40.000, preferentemente 25.000, facultativamente junto con aditivos farmacéuticamente aceptables,
20 por ejemplo ténsidos, tales como ésteres de ácido graso de polietilenglicol, particularmente estearato de polietilenglicol, así como aditivos que fomentan la estabilidad, por ejemplo ácidos, particularmente los

ácidos metanosulfónico, maleico y tartárico, con el fin de obtener un valor pH inferior a 7, preferentemente de aprox. 4 a 5. El contenido de compuestos de fórmula I en la mezcla deberá ser de 0,1 a 5 %, preferentemente de 0,5 a 1,0 % (% por peso). La mezcla se disuelve en un disolvente adecuado, por ejemplo un alcohol inferior, tal como metanol o etanol, a temperatura elevada, particularmente de 30 a 80°C, preferentemente de 40 a 70°C. Después de la disolución completa (solución clara), el disolvente se separa mediante evaporación ----- a temperaturas de 50 a 80°C, preferentemente de 40 a 70°C, primero a presión normal y luego en un vacío. Durante la producción de la solución, es posible emplear solamente una parte de la polivinilpirrolidona o de los demás aditivos y efectuar la adición de la polivinilpirrolidona o los otros aditivos restantes durante la evaporación de la solución. Después de haber evaporado la solución completamente, se obtiene un líquido claro, el que se solidifica a temperatura ambiente (15-25°C). El residuo se tritura en forma de por sí conocida para obtener un polvo fino, y éste se seca adicionalmente en un vacío a aprox. 30°C durante aprox. 12 horas.

Al producto secado se le añade cloruro de

sodio y/o fosfato de sodio con el fin de lograr la isotonía sanguínea, así como la cantidad correspondiente de heparina o de sus sales, por ejemplo las sales de metal alcalino, particularmente las sales de sodio y de potasio, las sales de metal alcalinotérreo, tales como las sales de calcio. La mezcla resultante se homogeneiza en forma de por sí conocida. Mediante disolución de la mezcla homogeneizada en agua destilada estéril, se obtiene una solución para inyecciones, isotónica, con un pH de 7 a 7,5.

El procedimiento indicado en la sección b) puede llevarse a cabo como sigue:

Compuestos de fórmula I o sales de los mismos se suspenden junto con heparina o sales de la misma en un éster orgánico, preferentemente miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, aceite neutro, éster etílico del ácido oleico, aceite de oliva, aceite de cacahuetes, aceite de sésamo y otros aceites vegetales generalmente empleados o mezclas de los mismos.

La cantidad del éster orgánico empleado, calculada en relación con la mezcla de 0,1 a 2 mg de los compuestos de fórmula I, facultativamente en forma de sus sales y 1000 a 7000 unidades internacionales de

heparina, facultativamente en forma de sal, deberá ser de 0,3 a 10 cc. Preferentemente se suspende una mezcla de 0,5 mg de metanosulfonato de dihidroergotamina y 5.000 unidades internacionales de la sal sódica de heparina en 1 cc de miristato de isopropilo. La producción de la suspensión se efectúa convenientemente a temperatura ambiente (15-25°C) con agitación.

El procedimiento indicado en la sección c) puede llevarse a cabo como sigue:

Los compuestos de fórmula I se disuelven en agua, convenientemente en forma de sus sales. De acuerdo con una variante del procedimiento, la solución obtenida se seca por congelación en forma de por sí conocida, con lo cual se obtiene una capa secada por congelación de compuestos de fórmula I o sales de los mismos, después de lo cual se seca por congelación en el mismo recipiente una solución acuosa de heparina, convenientemente en forma de su sal, con lo cual resulta una nueva capa sobre la capa precedente. Este procedimiento puede repetirse a voluntad, con lo cual se obtiene un sistema de capas múltiples. De acuerdo con otra variante del procedimiento, las soluciones acuosas de los compuestos de fórmula I, que se encuentran convenientemente en

forma de sus sales, y de la heparina, que se encuentra convenientemente en forma de una de sus sales, se combinan y se someten así al secado por congelación, con lo cual se obtiene una mezcla secada por congelación,
5 homogénea, de ambos agentes activos.

Cuando los compuestos de fórmula I o sus sales y la heparina o sus sales se encuentran presentes separadamente en la preparación terapéutica de la invención, entonces las formas de aplicación individuales
10 pueden ser las formas de aplicación ya conocidas de los compuestos o pueden producirse en forma análoga al procedimiento a), b) o c) precedente.

La nueva preparación terapéutica producida de acuerdo con la invención exhibe propiedades anti-
15 trombóticas excepcionalmente favorables. Este efecto se obtiene al aplicarse los compuestos de fórmula I o sus sales y la heparina o sus sales, juntamente o separadamente, por ejemplo en dos dosis individuales (Twinpack). La preparación también puede emplearse
20 preferentemente para la profilaxis de trombosis postoperatorias.

El efecto antitrombótico favorable de la preparación de la invención puede comprobarse particu-

larmente en el ensayo del fibrinógeno I¹²⁵. El principio de este ensayo está basado en el registro externo de la irradiación del fibrinógeno J¹²⁵ que se concentra selectivamente en el material trombótico de las venas de las piernas [K. H. Frey et al., Med. Klin. 70 (1975), 5 páginas 1553-1558, particularmente página 1555].

Se obtienen efectos antitrombóticos favorables con la aplicación diaria de 0,2 a 4 mg, preferentemente de 0,5 a 2 mg de los compuestos de fórmula I y de 10 2000 a 14.000 U.I., preferentemente de 4000 a 10.000 U.I. de heparina, pudiendo ambos componentes estar presentes en forma de sal. Particularmente preferida es una preparación de 0,5 mg de metanosulfonato de 15 dihidroergotamina y 5000 U.I. de la sal sódica de heparina, aplicándose esta preparación 2 veces por día.

La invención también incluye preparaciones galénicas de la preparación de la invención que son adecuadas para aplicación parentérica, por ejemplo 20 soluciones inyectables o suspensiones para inyección. Estas formas galénicas se producen en forma de por sí conocida usando componentes conocidos.

EJEMPLO 1: Mezcla seca para inyeccióna) Preparación a partir de metanosulfonato de dihidroergotamina y polivinilpirrolidona

En un matraz con capacidad de 4 litros se
5 colocan 4,0 g de metanosulfonato de dihidroergotamina,
476 g de polivinilpirrolidona (peso mol. medio 25.000)
y 1.600 cc de metanol. El matraz se conecta con un
evaporador rotatorio. El contenido del matraz se ca-
lienta hasta aprox. 60°C a una temperatura del baño de
10 60°C con el matraz en rotación, con lo cual se obtiene
una solución clara.

De la solución se separa mediante destila-
ción a presión reducida (aprox. 250 mm de Hg) y a una
temperatura del baño de 60°C, tanto del metanol hasta
15 que el residuo ha adquirido 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 al vacío,
30°C, aprox. 1 mm de Hg. aprox. 12 horas), la tritura-
20 ción y el secado posterior.

b) Mezcla seca

480 g de la preparación producida de

acuerdo con la etapa a) se mezclan bajo condiciones
asépticas, con una cantidad de sal sódica de
heparina correspondiente a 40.000.000 U.I., 8 g de
hidrogenfosfato disódico $2 \text{H}_2\text{O}$ y 72 g de cloruro de
5 sodio, especialmente purificado, y con esta mezcla se
llenar pequeños frascos perforables, usándose 105 mg
de la mezcla para cada frasco.

EJEMPLO 2: Suspensión

En un litro de miristato de isopropilo
10 filtrado bajo condiciones estériles, se dispersan bajo
condiciones asépticas, 0,5 g de metanosulfonato de
dihidroergotamina y una cantidad de sal sódica de
heparina correspondiente a 5.000.000 U.I., uniformemen-
te con un agitador. Con esta suspensión se llenan am-
15 polletas con capacidad de 1 cc.

EJEMPLO 3:

Se obtiene una mezcla seca para inyección
y una suspensión, buenas, cuando en los ejemplos 1 y 2
se reemplaza el metanosulfonato de dihidroergotamina
20 por partes equivalentes de metanosulfonato de

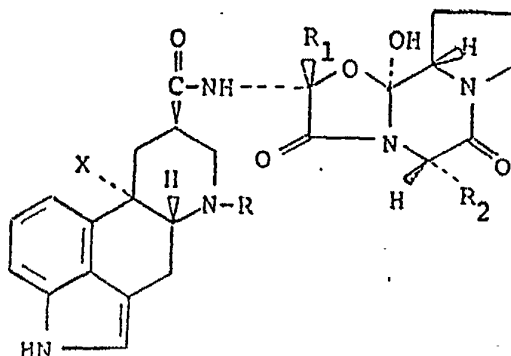
6-nor-6-isopropil-9,10-dihidro-2' β -metil-5' α -bencil-
ergopeptina y metanosulfonato de dihidroergovalina.

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

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la producción de una preparación terapéutica antitrombótica, que contiene compuestos de fórmula I

5



10

en donde R es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, R₁ es metilo, etilo o isopropilo, R₂ es isopropilo, butilo sec., isobutilo o bencilo, y X es hidrógeno o metoxi, o sales de los mismos, y heparina o sales de la misma, conjuntamente; caracterizado porque se tratan los compuestos de fórmula I o sus sales, con polivinilpirrolidona para obtener un material sólido, preferiblemente por disolución en agua y ulterior secado por congelación, y se mezcla este material con heparina o sus sales.

15

2.- Procedimiento para la producción de una preparación terapéutica antitrombótica, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 14 hojas escritas a máqui-

na por una sola cara.

Madrid, 18 de 1977

SANDOZ, A.G.

J. M. GOMEZ ACEBO Y COMBO
p. p. Firmado: J. Suarez Diaz

