

19 ES	11	NUMERO	10 A1
	21	458.819	
	22	FECHA DE PRESENTACION	



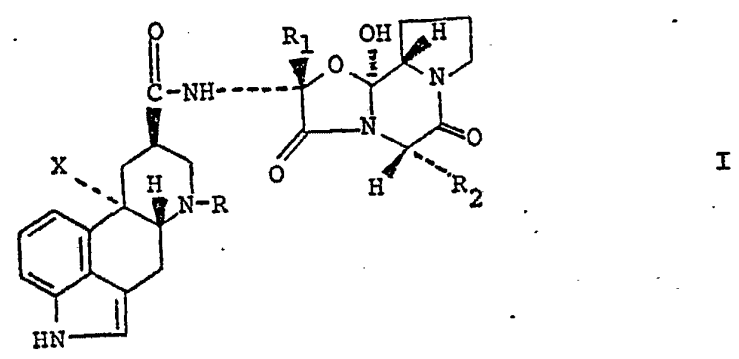
ESPAÑA

**CONCEDIDA**  
**PATENTE DE INVENCION**

A1 458.819 780801 A61K 31/155		
50 PRIORIDADES: 51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
P 26 21 906.7	17 mayo 1976	República Federal Alemana
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	
54 TITULO DE LA INVENCION PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA COMPOSICION FARMACEUTICA QUE COMPRENDE UNA MEZCLA DE ETILEFINA Y UN ERGOT ALCALOIDE HIDRO-GENADO.		
71 SOLICITANTE (S) SANDOZ A.G.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Basilea, Suiza.		
72 INVENTOR (ES) Dr. Hans Buhlmann., Dr. Dieter Welzel.		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE GOMEZ-ACEBO y POMBO.		

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

La presente invención se relaciona con la producción de composiciones farmacéuticas nuevas que contienen compuestos de fórmula I:

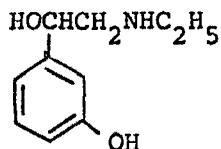


5            en donde R es hidrógeno o alquilo conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, excluyendo butilo terc.,  
  
              R<sub>1</sub> es metilo, etilo o isopropilo,  
              R<sub>2</sub> es isopropilo, butilo sec., isobutilo o bencilo,  
10            y X es hidrógeno o metoxi.

La invención proporciona una composición farmacéutica que contiene una mezcla de un compuesto de fórmula I y etilefrina en asociación con un soporte o diluyente farmacológicamente aceptable.

Las expresiones "compuestos de fórmula I" y "etilefrina" incluyen las sales farmacológicamente aceptables de estos compuestos. Una sal farmacológicamente aceptable es una sal que no tiene una toxicidad substancialmente mayor a la de la base correspondiente. Ejemplos de tales sales son el metanosulfonato, maleato y tartrato de los compuestos de fórmula I, y el clorhidrato y sulfato de etilefrina.

El compuesto de fórmula I preferido es la dihidroergotamina (DHE), en donde R = metilo, R<sub>1</sub> = metilo, R<sub>2</sub> = bencilo y X = hidrógeno. Etilefrina es el nombre genérico para el compuesto α-[(etilamino)metil]-3-hidroxibenceno-metanol de fórmula II



II

Los soportes y diluyentes farmacológicamente aceptables incluyen sustancias aglutinantes, por ej. polivinilpirrolidona y gelatina; lubricantes para tabletas, por ej. ácido esteárico, estearato de magnesio y talco; cuerpos de relleno, por ej. lactosa y carbonato de calcio; agentes de desintegración, por

ej. almidones y ácido algínico; aromatizantes y colorantes.

La proporción de compuesto de fórmula I y de etilefrina convenientemente es de -----  
5 1 : 5 a 1 : 15 por peso, preferentemente 1 : 10 por peso.

La invención también proporciona un procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo con la invención, caracterizado por-  
10 que se mezcla un compuesto de fórmula I y etilefrina junto con un soporte o diluyente farmacológicamente aceptable.

Un procedimiento preferido de acuerdo con la invención comprende la elaboración de un compuesto  
15 de fórmula I con un polímero farmacológicamente aceptable, preferentemente polivinilpirrolidona, para obtener un material sólido que luego se mezcla con la etilefrina. La etilefrina se emplea preferentemente en forma de un granulado conteniendo uno o más adyuvantes  
20 farmacológicamente aceptables, por ejemplo lactosa, almidón y gelatina.

Otro procedimiento preferido de acuerdo con la invención comprende la formación de un granulado

a partir de uno de los componentes activos junto con uno o más adyuvantes farmacológicamente aceptables, y el mezclado de este granulado con el otro componente.

El primer procedimiento se lleva a cabo preferentemente mezclando el compuesto de fórmula I con la polivinilpirrolidona en forma de una poli(N-vinil-2-pirrolidona) no reticulada con peso molecular medio de 10 000 a 100 000, preferentemente de 11 500 a 40 000, particularmente 25 000, facultativamente junto con aditivos farmacológicamente aceptables. Tales aditivos pueden incluir sustancias tensioactivas, por ej. ésteres de ácido graso de polietilenglicol, particularmente estearato de polietilenglicol, así como aditivos de estabilización, por ej. ácidos, particularmente ácido metanosulfónico, ácido maleico y ácido tartárico, con el fin de mantener un pH menor de 7, preferentemente 4-5. La proporción del compuesto de fórmula I en relación con la polivinilpirrolidona convenientemente es de 1 a 30 %, preferentemente de 5 a 15 % por peso.

La mezcla se sigue elaborando luego con el fin de obtener un material homogéneo seco, por ejemplo mediante disolución en un disolvente adecuado y evapo-

ración de la solución. Los disolventes adecuados incluyen los alcoholes conteniendo de 1 a 4 átomos de carbono, por ej. metanol y etanol. La mezcla puede disolverse convenientemente a una temperatura elevada, preferentemente de 30° a 80°C, con mayor preferencia de 40° a 70°C. Después de la disolución completa, el disolvente puede ser evaporado bajo las condiciones de temperatura antes indicadas; con preferencia inicialmente bajo presión atmosférica y finalmente bajo un vacío. Facultativamente puede añadirse solamente una parte de la polivinilpirrolidona y/o los demás aditivos al compuesto de fórmula I antes de prepararse la solución, y la adición del resto puede tener lugar durante la etapa de evaporación. El residuo sólido obtenido mediante la separación completa del disolvente y enfriamiento hasta temperatura ambiente (15°-25°C) puede ser molido hasta obtenerse un polvo fino en forma de por sí conocida y puede ser secado, por ej. en un vacío durante 12 horas a 30°C.

El producto secado se mezcla luego con la cantidad correspondiente de etilefrina, preferentemente en forma de un granulado con los adyuvantes usuales farmacológicamente aceptables.

El segundo procedimiento se lleva a cabo preferentemente mediante formación de un granulado a partir de un componente en forma de por sí conocida, y mezclado de este granulado con el otro componente, facultativamente junto con otros adyuvantes farmacológicamente aceptables, con el fin de obtener una mezcla sólida adecuada para llenar cápsulas o para ser comprimida en tabletas. Si se desea, pueden convertirse ambos componentes en granulados antes de ser mezclados.

10 Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención proporcionan un aumento sorprendentemente alto en el tono venoso como lo demuestra la medición del coeficiente de elasticidad de volumen  $E'_{15}$  en individuos humanos, tal como descrita por M. Echt  
15 y L. Lange en "Das Orthostasesyndrom" (Quinta Conferencia de Rothenburg, página 109, F. K. Schattauer Verlag, Stuttgart-Nueva York, 1973). Para estas mediciones, la mano izquierda del individuo se aísla de la circulación en el antebrazo izquierdo mediante un manguito en la  
20 muñeca que ha sido insuflado hasta una alta presión (200 mm Hg), y un manguito alrededor del brazo se insufla lentamente a razón de 0,25 mm Hg/segundo. La presión venosa en el antebrazo se mide mediante un caté-

ter que pasa desde el dorso de la mano izquierda hasta el tercio distal del antebrazo, y el cambio en la circunferencia del antebrazo izquierdo se mide mediante una tira de tubo de goma de silicona llena de mercurio.

5 Estas dos mediciones se registran continuamente sobre un esfigmotonógrafo x-y durante la insuflación del manguito en el brazo, y se mide el declive de la curva a una presión venosa de 15 mm Hg. Este declive corresponde al coeficiente de elasticidad de volumen de las venas  
10 en la parte correspondiente del cuerpo,  $E'_{15}$ , que puede expresarse en unidades de

$$\frac{\text{mm Hg}}{\text{ml} \cdot 100 \text{ g de tejido}}$$

y que representa una medida del tono venoso. Un aumento  
15 en el tono venoso se manifiesta directamente por un aumento en el valor  $E'_{15}$ . De esta forma puede medirse el tono venoso independientemente del flujo sanguíneo.

Se ha encontrado que la administración de etilefrina sola (0,5 mg/minuto durante 20 minutos mediante infusión intravenosa) proporciona un aumento en  
20 el  $E'_{15}$  del 145 % del nivel inicial antes de la medicación. La aplicación de DHE sola (0,5 mg por vía intra-

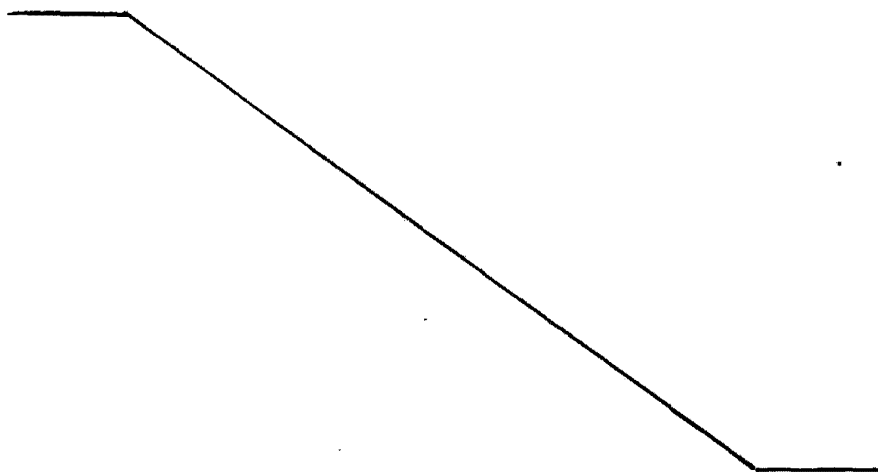
venosa) eleva el nivel de  $E'_{15}$  hasta el 256 % del nivel inicial. Sin embargo, se ha encontrado que la administración de DHE (0,5 mg por vía intravenosa) seguida por etilefrina (0,5 mg/minuto durante 20 minutos mediante infusión intravenosa) ocasiona una subida del nivel de  $E'_{15}$  hasta una punta del 562 % del valor inicial. Este aumento es considerablemente mayor al que podría ser causado por un efecto puramente aditivo de los dos agentes, y es atribuido a un efecto sinérgico.

Por lo tanto, las composiciones de la invención están indicadas para uso venotónico, particularmente en el tratamiento de desórdenes circulatorios hipotónicos y ortostáticos en mamíferos. Una dosificación diaria indicada adecuada es de 0,5 a 5 mg del compuesto de fórmula I y de 5 a 50 mg de etilefrina. Esta dosificación diaria puede administrarse convenientemente en dosis divididas de 0,125 a 2,5 mg del compuesto de fórmula I y de 1,25 a 25 mg de etilefrina dos a cuatro veces por día, o en forma de preparación de acción retardada. Se prefiere particularmente una mezcla de 2 mg de metanosulfonato de dihidroergotamina y 20 mg de clorhidrato de etilefrina, para administración dos veces por día.

Los ingredientes activos también pueden ser administrados separadamente, y pueden presentarse con este fin en envases separados dentro de una sola caja con instrucciones para su administración simultánea.

5 Las composiciones pueden elaborarse en forma de por sí conocida y presentarse en formas galénicas, tales como cápsulas, tabletas o soluciones para administración oral. Las composiciones mismas o preparaciones galénicas de las mismas, pueden envasarse convenientemente en formas de unidad de dosis, por ejemplo  
10 cápsulas, tabletas o ampollas de solución, conteniendo cada una una unidad de dosis de los ingredientes activos.

Los ejemplos siguientes ilustran la invención:  
15



EJEMPLO 1a) Preparación de solución sólida de dihidroergotamina en polivinilpirrolidona

5 En un matraz con fondo redondo y capacidad de 4 litros, se colocan 34,6 g de metanosulfonato de dihidroergotamina, 195,4 g de polivinilpirrolidona (peso molecular medio 25 000) y 500 cc de metanol. El matraz se conecta con un evaporador rotatorio y se hace rotar en un baño de agua mantenido a 60°C hasta que se  
10 obtiene una solución clara.

La solución se evapora luego a presión reducida ( $\sim$ 250 mm Hg) a una temperatura del baño de 60°C hasta que el residuo tenga una consistencia siruposa. Este líquido se transfiere a una cuba de evaporación y  
15 se deja aproximadamente 2 horas a temperatura ambiente con fines de solidificación. El sólido resultante se seca en un horno al vacío durante 12 horas a 30°C, aprox. 1 mm Hg, luego se muele hasta obtenerse un polvo y se seca adicionalmente.

20 b) Preparación de granulado de etilefrina

Se mezcla clorhidrato de etilefrina (346,0 g) con 650,8 g de lactosa y 110,4 g de almidón de maíz

en un mezclador planetario. La mezcla se humedece pare-  
 jamente con una solución de 17,3 g de gelatina en 70 g  
 de agua, se granula a través de un tamiz con tamaño de  
 malla 1,3 mm, y se seca en una cámara de secado a 50°C  
 5 durante 12 horas. El granulado seco se separa de las  
 partículas finas mediante un tamiz con tamaño de malla  
 1,0 mm.

c) Mezclado y Compresión de tabletas

230 g de la solución sólida preparada del  
 10 modo indicado en la sección a) y 1124,5 g del granulado  
 preparado de acuerdo con la sección b) se mezclan  
 homogéneamente en un mezclador de caída libre junto con  
 895,0 g de lactosa, 86,5 g de almidón de maíz, 467,0 g  
 de celulosa en polvo, 294,0 g de talco y 17,0 g de  
 15 ácido silícico. La mezcla se elabora luego en forma  
 de tabletas con un peso nominal de 180 mg en una prensa  
 para comprimidos usual.

Las tabletas consisten de los ingredientes  
 siguientes:

20	Clorhidrato de etilefrina	20,0 mg
	Metanosulfonato de dihidroergotamina	2,0 mg
	Acido silícico	1,0 mg
	Gelatina	1,0 mg

	Almidón de maíz	11,3 mg
	Polivinilpirrolidona	11,3 mg
	Talco	17,0 mg
	Celulosa en polvo	27,0 mg
5	Lactosa	89,4 mg
		<hr/>
		180,0 mg
		<hr/>

### EJEMPLO 2

1124,5 g del granulado preparado del modo  
indicado en el ejemplo 1 b) se mezclan hasta un estado  
10 homogéneo con 34,6 g de metanosulfonato de dihidro-  
ergotamina, 895,0 g de lactosa, 86,5 g de almidón de  
maíz, 662,4 g de celulosa en polvo, 294,0 g de talco  
y 17,0 g de ácido silícico. La mezcla así preparada  
se elabora en forma de tabletas con un peso nominal de  
15 180 mg en una prensa para comprimidos usual, para ob-  
tener tabletas con la composición siguiente:

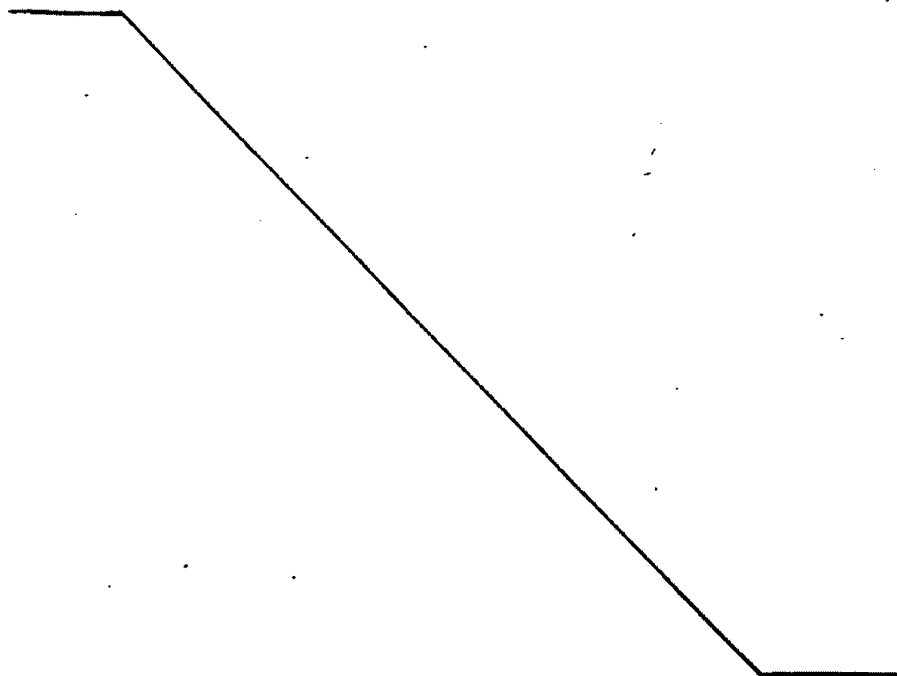
	Clorhidrato de etilefrina	20,0 mg
	Metanosulfonato de dihidroergotamina	2,0 mg
	Acido silícico	1,0 mg
20	Gelatina	1,0 mg
	Almidón de maíz	11,3 mg

Talco	17,0 mg
Celulosa en polvo	38,3 mg
Lactosa	89,4 mg
	<hr/>
	180,0 mg
	<hr/>

5

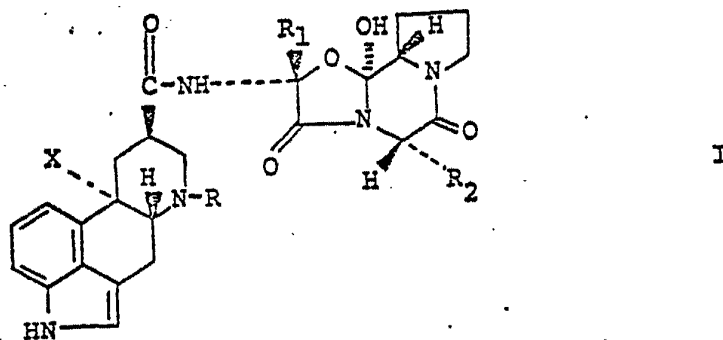
Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

10



REIVINDICACIONES.-

1.- Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende una mezcla de etilefrina y un ergot alcaloide hidrogenado, de fórmula I



en donde R es hidrógeno o alquilo conteniendo de 1 a  
5 4 átomos de carbono, excluyendo butilo  
terc.,

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

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

10 y X es hidrógeno o metoxi,

y etilefrina, en asociación con un soporte o diluyente farmacológicamente aceptable, caracterizado porque se elabora un compuesto de fórmula I con polivinilpirrolidona para obtener un material sólido que luego

se mezcla con etilefrina, o porque se forma un granulado de uno de los componentes activos junto con uno o más adyuvantes farmacológicamente aceptables, y se mezcla el granulado con el otro.

5                   2.- Procedimiento para la preparación de una composición farmacéutica que comprende una mezcla de etilefrina y un ergot alcaloide hidrogenado, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

10                   Esta Memoria consta de 16 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 2.º ABR. 1978  
SANDOZ A.G.

~~M. M. GONZÁLEZ Y PONS  
D.º de Farmacia, S.º de Farmacia~~

