

251200

PATENTE DE INVENCION

HB-5571/14-JP
CAS: α -naphthyl-amino-2 oxazolines.

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la preparación de nuevas
"composiciones farmacéuticas".

=====

Solicitante:

LES LABORATOIRES DAUSSE, entidad francesa, domiciliada
en 4 Rue Aubriot, PARIS, Francia.

=====

La presente invención tiene por objeto un
procedimiento de preparación de nuevas composiciones
farmacéuticas convenientes para el tratamiento de las
mucosas del árbol respiratorio superior y de la conjun-
5. tiva del ojo.

La Sociedad solicitante ha descubierto que
la 2-(α -naftilamino)-oxazolina manifestaba propieda-
des farmacodinámicas insospechadas hasta ahora y que
se podían aprovechar clínicamente utilizando el



2512003



compuesto de preferencia en forma de sal soluble en agua particularmente el clorhidrato.

5. Bloom, Gardocki, Hutchbon y Laubach, han descrito este compuesto y su preparación a partir de la N'- α -naftil N"- β -brometil urea en el Journal of the American Chemical Society, 1957, 79, p.5072; este compuesto insoluble en agua se ha preconizado como "tranquilizante" en forma de base. Se sabe que tales productos, son, por lo general, administrados por via oral.
- 10.

Ahora bien, la Sociedad solicitante ha descubierto que la 2-(α -naftilamino)-oxazolina era un poderoso vasoconstrictor dotado de una reducida toxicidad.

15. El poder vasoconstrictor de la 2-(α -naftilamino)-oxazolina, en comparación con el de la naftazolina (ó 2-(α -naftilmetil-imidazolina utilizada clinicamente en forma de nitrato o de clorhidrato) y de la adrenalina, se ha podido calcular en el perro, por pletismografía de la pata (técnica de Hallion), la oncografía renal y esplénica y el registro de las variaciones de volumen de las fosas nasales y en el conejo, por el cálculo del caudal de líquido de perfusión en la oreja aislada. Múltiples ensayos han permitido clasificar del modo siguiente, por orden de actividades decrecientes, la intensidad de la acción vasoconstrictora : adrenalina \setminus 2-(α -naftilamino)-oxazolina \setminus naftazolina.
- 20.
- 25.

La potencia de acción ha podido así

251200

31 JUN



señalarse en 2 a 3 veces la de la naftazolina; es muy poco inferior a la del mas potente vasoconstrictor conocido, la adrenalina.

5. La duración de la vasoconstricción observada en estas experiencias, se ha revelado , a igual intensidad, mucho más larga con la 2-(\ -naftilamino)-oxazolina que con la adrenalina y tan larga como con la naftazolina.

10. Además , el poder vasoconstrictor de la 2-(\ -naftilamino)-oxazolina se ha evidenciado indirectamente por otros medios, en el caso que nos ocupa:

15. 1º.- Por la comparación de los efectos de la isoprenalina ó N-[1-(m.p-dihidroxi fenil)-1-hidroxi-etil] N-isopropilamina en el perro después de administración de 0,1 mg/kg de 2-(\ -naftilamino)-oxazolina, revelándose ésta entonces capaz , como la naftazolina, de transformar en hipertensión la acción vascular normalmente hipotensiva de la isoprenalina.

20. 2º.- Por la constatación que después de la inyección de 2-(\ -naftilamino)-oxazolina, la acetilcolina (administrada por via intravenosa) y la excitación eléctrica del extremo periférico/neumogástrico del nervio no producen sus efectos hipotensores habituales en razón de la intensa vasoconstricción provocada por la 2-(\ -naftilamino)-oxazolina (la ausencia, comprobada, de acción de este último compuesto sobre el corazón aislado excluyendo la intervención de un factor cardiaco en este fenómeno).
- 25.

- 4 -
251200

31 JUL



5. Inyectada por vía intravenosa en el perro la 2-(α -naftilamino)-oxazolina (en forma de clorhidrato) ha provocado una hipertensión arterial ya notable en la dosis de 5 mg/kg. Esta hipertensión aumentaba mucho en intensidad y en duración a medida que aumentaba la dosis inyectada. En las dosis del orden de 1 mg./kg. la hipertensión duraba varias horas e iba acompañada de una bradicardia muy importante que se ha podido suprimir fácilmente mediante inyección de 1 mg./kg. de sulfato de atropina. La hipertensión no se producía en un animal que había recibido previamente de 1 a 2 mg/kg. de clorhidrato de yohimbina ó 10 mg./kg. de tolazolina (clorhidrato de 2-bencilimidazolina).
10. Sin embargo, a vasoconstricción igual, la elevación de la presión sanguínea bajo el efecto de la 2-(α -naftilamino)-oxazolina era menor que bajo el efecto de la naftazolina.
15. Por último, la DL 50 de la 2-(α -naftilamino)oxazolina (administrada por vía intravenosa efectuada en 1 minuto, al ratón blanco, método de Kaerber et Behrens) se ha hallado igual a 50 mg/kg.; el compuesto es, pues, netamente menos tóxico que la naftazolina (DL 50 = 26 mg/kg.) y sobre todo que la adrenalina (DL 100 = 0,9 mg./kg.). Así, el índice terapéutico de la 2-(α -naftilamino)-oxazolina se muestra 6 veces más grande que el de la naftazolina.
20. Por estas razones, la 2-(α -naftilamino)-oxazolina es particularmente utilizable en otorrino-
- 25.

251200



laringología ,así como en oftalmología, particularmente para el tratamiento de las rinitis alérgicas o infecciosas, de las sinusitis, de las laringitis, de los edemas de la glotis, de las conjuntivitis, de las queratitas y del tracoma.

5.

La invención tiene por objeto un procedimiento de preparación de nuevas composiciones farmacéuticas que consiste en dispersar la 2 (α -naftilamino)-oxazolina o una de sus sales en un excipiente para ponerle en contacto con las mucosas del árbol respiratorio superior o con la conjuntiva del ojo. Aun cuando se puede utilizar esta base dispersada a su vez en un diluyente o disolvente orgánico tal como un aceite, se

10.

la administra de preferencia en forma de una de sus sales solubles en agua que la base forma con los ácidos aceptables desde el punto de vista farmacéutico. Debido a su reducido peso molecular comparado con el de la base, es particularmente recomendable el ácido clorhídrico. Se administra entonces la 2-(α -naftilamino)-

15.

oxazolina , de preferencia en forma de una solución acuosa de su clorhidrato; la solución puede, si se desea, hacerse isotónica, siendo apropiada una solución de clorhidrato en un suero fisiológico. Sin embargo, la base o el clorhidrato pueden tambien combinarse

20.

a uno de los excipientes usuales para unguento (por ejemplo para un unguento nasal) o para pomada.

25.

A título de ejemplo, se indicarán a continuación cierto número de fórmulas.



251200

I - En otorrinolaringología.

A) Soluciones para gotas nasales.

1º Soluciones simples.

a) Solución fuerte.

5.

.....

Clorhidrato de 2-(~~S~~-naftilamino)-
oxazolina 0,10 g.

Solución isotónica de cloruro de
sodio Q.S.P. 100 cm³.

10.

b) Solución débil

.....

Clorhidrato de 2-(~~S~~-naftilamino)-oxa-
zolina 0,05 g.

Solución isotónica de cloruro de
sodio Q.S.P. 100 cm³.

15.

2º Soluciones compuestas.

a) Clorhidrato de 2-(~~S~~-naftilamino)-
oxazolina 0,05 g.

Acetato de Prednisolona 0,20 g.

20. D-sorbitol 2,80 g.

Solución isotónica de cloruro de
sodio Q.S.P. 100 cm³.

20.

b) Clorhidrato de 2-(~~S~~-naftilamino)-
oxazolina 0,05 g.

25. Cloroprofenopiridamina 0,30 g.

D-sorbitol 2,80 g.

Solución isotónica de cloruro de
sodio Q.S.P. 100 cm³.

25.

251200

31 JUL 1952



c) Clorhidrato de 2-(α -naftilamino)-

- | | |
|---|-----------------------|
| oxazolina | 0,05 g. |
| Neomicina (sulfato) | 0,25 g. |
| D-sorbitol | 2,80 g. |
| 5. Solución isotónica de cloruro de sodio Q.S.P. | 100 cm ³ . |

d) Clorhidrato de 2-(α -naftilamino)-

- | | |
|--|-----------------------|
| oxazolina | 0,05 g. |
| Frednisolona | 0,20 g. |
| 10. D-sorbitol | 2,80 g. |
| Neomicina (sulfato) | 0,15 g. |
| Solución isotónica de cloruro de sodio Q.S.P. | 100 cm ³ . |

B) Solución para pulverización.

- | | |
|--|-----------------------|
| 15. Clorhidrato de 2-(α -naftilamino)oxazolina | 0,10 g. |
| Solución isotónica de cloruro de sodio Q.S.P. | 100 cm ³ . |

C) Ungüento nasal,

- | | |
|---|---------|
| 20. Clorhidrato de 2-(α -naftilamino)-oxazolina | 0,05 g. |
| Excipiente para el ungüento Q.S.P., | 100 g. |

II - En oftalmología en forma de solución:

- | | |
|--|-----------------------|
| 25. Clorhidrato de 2-(α -naftilamino)-oxazolina | 0,10 g. |
| Solución isotónica a las lágrimas, de cloruro de sodio Q.S.P. | 100 cm ³ . |

Las fórmulas que precedan no tienen

- 8 - 251200



en modo alguno caracter limitativo.

N O T A

- 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. También se hace constar que el invento corresponde a las solicitudes de patente presentadas en Francia: en 1^a
5. 10. 15. 20. 25. 30.
- Agosto 1958 bajo el n^o 771.767, en 18 Diciembre 1958 bajo el n^o 782.219 y en 12 Junio 1959 bajo el n^o 797.396, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención, por 20 años en España: "Procedimiento para la preparación de nuevas composiciones farmacéuticas"; caracterizándose por lo siguiente:
- 1^a.- Procedimiento para la preparación de nuevas composiciones farmacéuticas, particularmente para el tratamiento de las afecciones de las mucosas del árbol respiratorio superior y de la conjuntiva del ojo, caracterizándose porque se dispersa la 2-(α -naftilamino)-oxazolina, o una de sus sales, en un excipiente para ponerla en contacto con las referidas mucosas, por ejemplo, formando una solución acuosa isotónica de una sal soluble en agua, particularmente de clorhidrato de 2-(α -naftilamino)oxazolina, o una dispersión de la base o de una de sus sales en un excipiente para unguento o pomada.

- 9 -

31



251200

2º.- Procedimiento para la preparación de nuevas composiciones farmacéuticas; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de nueve hojas, escritas a máquina por una sola cara.

5.

Madrid, 31 JUL 1959
LES LABORATOIRES DAUSSE.

J. GOMEZ ACEBO Y MODET
M. B.