

307662

P-28.006

U.S. Patent
Application No 124,362

29 DIC. 1954



29 DIC. 1954

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar

PATENTE DE INTRODUCCION

en

E S P A Ñ A

por DIEZ años

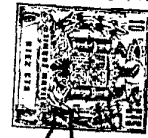
a nombre de UNIMED, INC., entidad norteamericana, establecida en Morristown, Nueva Jersey, Estados Unidos de América, por:

"MEJORAS INTRODUCIDAS EN LA PREPARACION DE COMPOSICIONES PARA COMBATIR EL DOLOR DE CABEZA VASCULAR"

Esta invención se refiere a composiciones útiles para combatir el dolor de cabeza vascular y para el tratamiento del mismo. De manera más particular ésta invención se refiere a composiciones en donde el ingrediente activo es una de las beta-(2- o 4- pridilalquil)-aminas o una sal ácida de adición de las mismas, como

5 por ejemplo un clorhidrato o yodhidrato.

Es sabido que el dolor de cabeza vascular es uno de los dolores de cabeza más frecuentes entre las



poblaciones civilizadas. Por lo común el dolor de cabeza vascular toma la forma de un ataque de migraña. En su primera fase el ataque se manifiesta como un aura, mareos e irritabilidad mental general e inquietud física.

5 En la segunda etapa el dolor de cabeza se presenta alternativamente como perturbaciones serias de origen central que producen náuseas, vómitos, desarreglos gastrointestinales, y desequilibrio vasomotor caracterizados por sudores, rubor (que se alterna con palidez),

10 palpitaciones, debilidad y malestar general. Estos síntomas son del mismo carácter que las perturbaciones que acompaña al mareo por el movimiento (en el mar), y se dice que son causados por la fatiga de las paredes de los vasos que causa una dilatación anormal de los vasos cerebrales. Particularmente, durante esta etapa es cuando

15 los medicamentos pueden dar gran alivio de acuerdo con sus características farmacodinámicas particulares. La dilatación y la contracción anormal de los músculos de la pared de los vasos con frecuencia causa que se originen puntos de dolor y estos puntos de dolor al esparcirse causan el tipo de dolor ruborizante que es característicamente debilitante en la migraña. Puede ocurrir ocasionalmente el edema de la pared del vaso después de una serie de ataques de migraña. Es de hacerse notar también

20 que la nerviosidad de uno de los síntomas asociados extremos que es necesario controlar y que es el resultado del dolor y la tensión de los ataques de migraña.

25

Se han usado los salicilatos, particularmente la aspirina, para combatir el dolor de cabeza vascular.

30 Estos analgésicos alivian en general el dolor elevando el

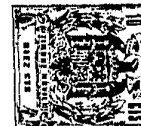
307862



umbral de dolor del cuerpo. Actúan, para aliviar ese dolor, reduciendo en general la posibilidad de sentir el dolor. Tienen cierto número más de desventajas. Los salicilatos, particularmente en la forma de aspirina, no siempre son tolerados. Cabe la posibilidad de que el salicilato envenene a individuos particularmente sensibles. Los individuos que sufren el dolor de cabeza vascular desarrollan muy comúnmente tolerancia a la aspirina. Por lo tanto, se hacen necesarias dosis cada vez mayores para obtener un efecto cada vez menor. Por lo tanto, a pesar de lo útiles que puedan ser los agentes analgésicos simples, como los salicilatos, su utilidad se ve limitada por esos factores, sin considerar el hecho que el alivio no se consigue contraatacando los cambios fisiológicos caracterizados de esta discrasia llamada dolor de cabeza vascular o migraña.

Entre los objetos de la presente invención se encuentra la producción de composiciones para combatir no solo el dolor de cabeza vascular, sino también cierto número de condiciones relacionadas que ocasionan grandes sufrimientos a los seres humanos, condiciones que en general son aquellas que requieren un estimulante de la circulación (pero no un vaso dilatador), como por ejemplo dolores de cabezas vasculares, angina, síndrome de Meniere, y otras condiciones que requieren una circulación retinal aumentada.

Con los anteriores objetos en mente, la presente invención provee una beta-(2- o 4-piridilalquil) amino, de preferencia en la forma de beta(2-piridil)-etilmetilamina o beta(2-piridil)-etilamina para combatir los dolo-



307662

res de cabeza vasculares en seres humanos. De acuerdo con esta invención, la beta-(2- o 4-piridilalquil)-amina se puede asociar con un portador que puede ser o un material sólido o un líquido parenteral estéril.

5 Las composiciones pueden tener la forma de tabletas, polvos, cápsulas, u otras formas de dosificación que son particularmente útiles para ingestión oral. Se utilizan diluyentes líquidos en condición estéril para uso parenteral, es decir, para inyectarse. Ese medio
10 puede ser una solución estéril que consista en gran parte de agua como disolvente.

Las composiciones pueden tener la forma de un material activo, a saber, la beta(2- o 4-piridilalquil)-amina, mezclado con un diluyente sólido o un adyuvante para hacer tabletas, como por ejemplo, almidón
15 de maiz, lactosa, talco, ácido estéarico, estearato de magnesio, gomas, o similares. Se pueden emplear cualquiera de los materiales usados en la manufactura farmacéutica en tanto que no sea incompatible con la beta-
20 (2- o 4-piridilalquil)-amina empleada. El material particular usado se puede hacer tabletas sin usar adyuvantes, si se desea.

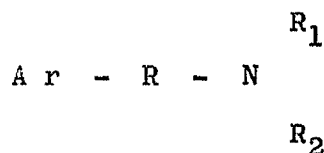
Como alternativa, la beta-(2- o 4-piridilalquil)-amina, con o sin adyuvantes, se puede colocar en las
25 cápsulas o materiales resortivos usuales, como por ejemplo, una cápsula de gelatina, y usarse de esa manera. En otra forma de la presente invención la composición de beta-(2- o 4-piridilalquil)-amina se puede colocar en paquetes para polvo y usarse de esa manera o puede prepararse la composición en la forma de una suspensión en
30

3 0 7 6 6 2



una substancia en donde la beta-(2- o 4-piridilalquil)-amina no sea soluble.

La presente invención comprende el uso de beta-(2- o 4-piridilalquil)-aminas en varias formas, por ejemplo, en su forma original, o en la forma de sales ácidas de adición de las cuales se cita como ilustración del clorhidrato. Se ha encontrado que todas las beta-(2- o 4-piridilalquil)-aminas conocidas son adecuadas para los fines de la presente invención. Se destacan de preferencia los compuestos que tienen la fórmula siguiente:



en donde Ar es el grupo piridilo ligado al radical R por sus dos o cuatro átomos de carbono; en donde R es un grupo etilo, propilo o butilo; en donde R_1 y R_2 son hidrógeno, o radicales metilo, etilo o propilo. R_1 y R_2 , pueden ser iguales o diferentes. Los compuestos más apropiados de acuerdo con la presente invención son beta-(2-piridil)-etilmetilamina y beta-(2-piridil)-etilamina- usados en esa forma o como su sal de adición de clorhidrato. Por supuestos se puede usar la sal de adición de otros ácidos.

Se ha encontrado que las beta-(2 o 4-piridilalquil)-aminas y, más preferiblemente, el clorhidrato de beta-(2-piridil)-etilmetilamina y beta-(2-piridil)-etilamina, tienen ventajas particularmente convenientes para combatir los dolores de cabeza vasculares. Estas beta-



(2- o 4-piridilalquil)-aminas y las sales ácidas de adición de las mismas son compuestos conocidos, que se pueden preparar por métodos conocidos (Walter, Hunt y Fosbinder, Jour. Amer. Che. Soc., Vol. 63, pag. 2771, de octubre de 1941). Hasta donde se sabe, no se ha investigado su propiedad fisiológica para combatir el dolor de cabeza vascular; ni se ha aplicado este compuesto para fines terapéuticos.

Las beta-(2- o 4-piridil)-aminas y las sales ácidas de adición de las mismas se ha encontrado que son particularmente eficientes cuando se les usa para sus dos o cuatro átomos de carbono; en donde R es un grupo etilo, propilo o butilo; en donde R_1 y R_2 son hidrógeno, o radicales metilo, etilo o propilo. R_1 y R_2 , pueden ser iguales o diferentes. Los compuestos más apropiados de acuerdo con la presente invención son beta-(2-piridil)-etilmetilamina y beta-(2-piridil)-etilamina, usados en esa forma o como su sal de adición de clorhidrato. Por supuesto se puede usar la sal de adición de otros ácidos.

Se ha encontrado que las beta-(2- o 4-piridilalquil),aminas y, más preferiblemente, el clorhidrato de beta-(2-piridil)-etilmetilamina y beta-(2-piridil)-etilamina, tienen ventajas particularmente convenientes para combatir los dolores de cabeza vasculares. Estas beta-(2- o 4-piridilalquil)-aminas y las sales ácidas de adición de las mismas son compuestos conocidos, que se pueden preparar por métodos conocidos (Walter, Hunt y Fosbinder, Jour. Amer. Cham. Soc., Vol. 63, pag. 2771, de octubre de 1941). Hasta donde se sabe, no se ha in-

307862



vestigado su propiedad fisiológica para combatir el dolor de cabeza vascular; ni se ha aplicado este compuesto para fines terapéuticos.

Las beta-(2- o 4-piridil)-aminas y las sales
5 ácidas de adición de las mismas se ha encontrado que
son particularmente eficientes cuando se les usa para
combatir dolores de cabeza vasculares. En casos de mi-
graña las beta-(2- o 4-piridil)alquil(-aminas y las sa-
les ácidas de adición de las mismas se ha encontrado
10 que combaten los síntomas de la migraña y el síndrome
de la migraña interinamente con gran éxito. Por ejemplo,
el clorhidrato de beta-(2-piridil)-etilmetilamina se ha
usado en dosis de 2 a 4 miligramos en el hombre para
combatir con éxito ataques de migraña y se le ha usado
15 en dosis menores para aumentar con éxito el intervalo
entre ataques de migraña, cuando se le usa en tratamiento
interin. Pueden usarse cantidades tan pequeñas como
de 0.5-miligramos al día en el tratamiento interin para
dolores de cabeza vasculares, con el fin de evitar la
20 recurrencia de los ataques. Los compuestos no solamente
son útiles por administración oral, sino se pueden tam-
bién usar con buenos efectos parenteralmente, ya sea
por la vía subcutánea, intramuscular o intravenosa. No
solamente se toleran bien esas dosis sino se han dado
25 dosis mucho mayores en relación de peso por peso a cone-
jos, conejillos de indias, y ratas, que establecen un
amplio margen de seguridad entre la dosis tóxica y la do-
sis terapéuticamente efectiva.

Es importante advertir que los compuestos de
30 la presente invención no actúan simplemente como vasodila-



tadores, y, de hecho, no son satisfactoriamente efectivos los vasodilatadores simples como la histamina, contra los dolores de cabeza vasculares.

5 Los siguientes ejemplos se dan para ilustrar adicionalmente la presente invención. La amplitud de la invención, sin embargo, no debe considerarse limitada por los ejemplos específicos.

EJEMPLO 1

10

Clorhidrato de beta-(2-piridil)-etilmetilamina ... 1 gramo
Lactosa300 gramos

15 La mezcla anterior se desmenuza en una licuadora y se utiliza para hacer mil cápsulas del No. 2, empa-
pacadas, de tal manera que contengan cada una 300 miligramos de la mezcla, con un miligramo cada una del ingrediente activo.

EJEMPLO 2

20

Clorhidrato de beta-(2-piridil)-etilmetilamina1 gramo
Lactosa 300 gramos
Goma arábica 10 "
Talco 50 "
25 Polvo de ácido esteárico 50 "

La fórmula anterior se utiliza después de mezclarla con alcohol suficiente para hacer un granulado para manufacturar tabletas, que contienen, cada tableta 1.0 miligramos de ingrediente activo.

30

3 0 7 6 6 2



EJEMPLO 3

Clorhidrato de beta-(2-piridil)-etilmetilamina ... 1 gramo
Solución de sal fisiológica 1000 cc.

5 Se hacen empolletas estériles que contienen
cada una 1.1. cc. de la solución anterior para permitir
la extracción de 1 cc., que contiene, cada centímetro
cúbico, 1 miligramo.

EJEMPLO 4

10

Clorhidrato de beta-(2-piridil)-etilmetilamina1 gramo
Solución de sal fisiológica 1000 cc.

15 Se colocan 10.5 cc. de lo anterior en ampolle-
tas para dosis múltiples, que contienen por cada cen-
tímetro cúbico 1 miligramo de ingrediente activo.

EJEMPLO 5

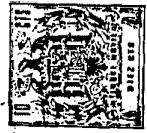
20 Clorhidrato de beta-(2-piridil)-etilmetilamina ... 0.5 gramos
Solución de sal fisiológica 1000 cc.

25 Se hacen ampolletas múltiples de acuerdo con
las instrucciones anteriores, cada ampolleta de 20 cd.,
que contiene cada centímetro cúbico 0.5 miligramos de
ingrediente activo.

EJEMPLO 6

30 Clorhidrato de beta-(2-piridil)-etilmetilamina ...2 gramos
Mantequilla de cacao 1000 "

307E62



Se utiliza la mezcla anterior, previamente desmenuzada para hacer supositorios, que pesan cada uno 1 gramo, que contienen 2 miligramos cada uno de ingrediente activo.

5 Como se ha señalado en lo anterior, las composiciones para combatir el dolor de cabeza vascular se puede tomar en una variedad de formas. Se pueden emplear varios diluyentes. El porcentaje de ingrediente activo de la composición se puede varias. Es necesario que el
10 ingrediente activo constituya una proporción tal que se puede obtener una dosis adecuada. Es obvio que se pueden emplear muchas formas de dosificación. Si bien se ha encontrado que es efectiva una dosis de menos de 1 miligramo diario para un hombre de 70 kilos de peso, es preferible usar el producto de la invención en dosis de unidades de un miligramo. Se ha encontrado que son particularmente útiles tabletas que contengan de 1 a 2 miligramos de ingrediente activo.

Una forma preferente de solución parenteral se
20 manufactura de la manera siguiente:

EJEMPLO 7

Se vierten 8 litros de agua destilada para inyecciones, U.S.P., en una botella de vidrio pyrex de 20
25 litros. Se añade a lo anterior 10 gramos de clorhidrato de beta-(2-piridil)-etilmetilamina con agitación hasta que se efectúa la disolución. Se ajusta el pH con suficiente HCl de grano reactivo 10 normal, al cual se añade 0.03 gramos por cada 1000 de fosfato monosódico, para
30

307662



5 alcanzar un pH de aproximadamente 6,0. Se añade suficiente agua para inyecciones para llevar el volumen a 10 litros. Se llenan con la solución ampollitas limpias, secas, estériles, de vidrio "flint", que contienen cada una 2.2 centímetros cúbicos de fluido. Las ampollitas se sellan y se esterilizan durante 30 minutos a 115°C.

EJEMPLO 8

10 Beta-(2-piridil)-etilmetilamina 1 gramo
Beta-lactosa 300 gramos

Para hacer 1000 cápsulas (del No. 2) que contienen 1 miligramo de ingrediente activo cada una, con peso total de cada cápsula de 300 miligramos.

15

EJEMPLO 9

Clorhidrato de 1-(2-piridil)-2-metilamino propano.. 1 gramo
Beta-lactosa 300 gramos

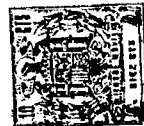
20 Para hacer cápsula del No. 2, que pesan 300 miligramos cada una y contienen 1 miligramo de ingrediente activo cada una.

EJEMPLO 10

25

Clorhidrato de beta-(2-piridil)-etilamina 1 gramo
Beta-lactosa 300 gramos

30 Para hacer cápsulas del No. 2, que pesen 300 miligramos cada una y contiene 1 miligramo de ingrediente activo cada una.



Una sal particularmente ventajosa de la presente invención es el fumarato. Los fumaratos de las beta- (2- o 4-piridil alcoholo) -aminas son particularmente adecuados para los fines de la invención. El ejemplo siguiente describe la producción del fumarato de beta-(2-piridil)-etil metil amina:

EJEMPLO 11

10 5,0 g. (0,041 mol) de beta- (2-piridil) etil metil amina fueron disueltos en 20 g. de alcohol isopropílico. A la solución se añadieron 2,37 g. (0,0204 mol) de ácido fumárico. La mezcla fué calentada hasta obtener una solución homogénea. Al enfriar se separó un aceite.

15 Realizando el mismo procedimiento indicado arriba, pero utilizando 4,75 g. (0,041 mol) de ácido fumárico fueron obtenidos al enfriar cristales blandos que fueron separados por filtración, lavados con alcohol isopropílico y secados. El punto de fusión fué de 110-
20 112°C, corregido.

 Realizando el mismo procedimiento, pero utilizando 7,50 g. (0,082 mol) de ácido fumático fueron separados cristales blancos que fueron retirados por filtración, lavados con alcohol isopropílico y secados. El
25 punto de fusión fué de 113-114°C, corregido.

 Sin más análisis, lo anterior revela de manera completa la forma de desarrollar esta invención de tal manera que otras personas que tengan conocimientos de la especialidad puedan adaptarla para variar aplicaciones
30 sin omitir particularidades que, desde el punto de vista

307662



de lo conocido anteriormente, constituyen las características esenciales de los aspectos genéricos o específicos de esta invención, y, por lo tanto, debe comprenderse que esas adaptaciones se encuentran comprendidas dentro del significado y la amplitud de equivalencia de las siguientes reivindicaciones.

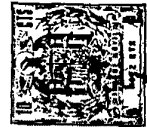
- N O T A -

10

Los puntos de invención propia, no nueva, pero no establecida practicada ni divulgada en España que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Introducción, por DIEZ años, son los siguientes:

1. - Mejoras introducidas en la preparación de composiciones para combatir el dolor de cabeza vascular, caracterizadas porque las mismas consisten, esencialmente en cuando menos una substancia elegida del grupo que consiste en las beta- (2-piridil-alquilo inferior) aminas, beta-(4-piridil-alquilo inferior)-aminas y las sales no tóxicas de adición de las mismas, y un portador farmacéutico.

2. - Mejoras introducidas en la preparación de composiciones para combatir el dolor de cabeza vascular, caracterizadas porque las mismas consisten esencialmente, en forma de unidad de dosificación, en aproximadamente 0.25 mg. a 4.0 mg. de cuando menos una substancia elegida del grupo que consiste de las beta-(piridilalquilo inferior)-aminas, beta-(4-piridil-alquilo inferior)-aminas las



sales no tóxicas de adición de las mismas y un portador farmacéutico.

5 3.- Mejoras introducidas en la preparación de composiciones para combatir el dolor de cabeza vascular, caracterizadas porque las mismas consisten, esencialmente en beta-(2-piridil)-etilmetilamina y un portador farmacéutico.

10 4.- Mejoras introducidas en la preparación de composiciones para combatir el dolor de cabeza vascular, caracterizadas porque las mismas consisten esencialmente en beta-(2-piridil)-etilamina y un portador farmacéutico.

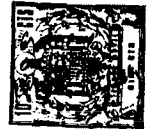
15 5.- Mejoras introducidas en la preparación de composiciones de forma de unidad de dosificación para combatir el dolor de cabeza vascular, caracterizadas porque las mismas consisten esencialmente en entre 0.25 y 4.0 miligramos de beta-(2-piridil)etilamina y una portador farmacéutico.

20 6.- Mejoras introducidas en la preparación de composiciones en forma de unidad de dosificación para combatir el dolor de cabeza vascular, caracterizadas porque las mismas consisten esencialmente en entre 0.25 y 4.0 miligramos de beta-(2-piridil)-etilmetilamina, y un portador farmacéutico.

25 X 7.- Un método para tratar el sufrimiento ocasionado por dolores de cabeza vasculares, angina, síndrome de Meniere y la enfermedad de Raynaud que comprende administrar a un paciente que sufre por cuando menos una de estas condiciones cuando menos una substancia
30 elegida del grupo que consiste de beta-(2-piridil)alquilo

307862

21



inferior)-aminas, beta-(4-piridil-alquilo inferior)-aminas y las sales no tóxicas de adición de las mismas.

6 X 8.- Un método para tratar los sufrimientos ocasionados por dolores de cabeza vasculares, angina, el síndrome de Meniere y la enfermedad de Raynaud, que comprende administrar a un paciente que sufre por cuando menos una de esas condiciones beta-(2-piridil)-etilmetilamina.

10 X 9.- Un método para tratar los sufrimientos ocasionados por dolores de cabeza vasculares, angina, en síndrome de Meniere y la enfermedad de Raynaud, que comprende administrar al paciente que sufre por cuando menos una de esas condiciones beta-(2-piridil)-etilamina.

15 X 10.- Un método para tratar los sufrimientos ocasionados por dolores de cabeza vasculares, angina, el síndrome de Meniere y la enfermedad de Raynaud, que comprende administrar al paciente que sufre por cuando menos una de esas condiciones clorhidrato beta-(2-piridil)-etilmetilamina.

20

X 11.- Un método para tratar los sufrimientos ocasionados por dolores de cabeza vasculares angina, el síndrome de Meniere y la enfermedad de Raynaud, que comprende administrar al paciente que sufre por cuando menos una de esas condiciones clorhidrato de beta-(2-piridil) etilamina.

25

12.- Mejoras introducidas en la preparación de composiciones para combatir el dolor de cabeza vascular.

30

307662



29 DIC. 1964

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

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

Madrid,

P. A.

29 DIC. 1964

[Handwritten signature]

CP.

[Handwritten initials]