



P - 31.579

PHN 848

324708

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 26 de Marzo de 1.966, con el número 324.708

en

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de N.V. PHILIPS'GLOEILAMPENFABRIEKEN, entidad holandesa, establecida en Emmasingel, 29, Eindhoven, Holanda, por: "MÉTODO DE PREPARACION DE COMPOSICIONES FARMACEUTICAS Y VETERINARIAS".

=====

La invención se refiere a nuevas composiciones farmacéuticas y veterinarias, a un método para la preparación de las mismas, a un método de tratamiento de pacientes con dichas composiciones y a la preparación de los compuestos activos.

5

A pesar de que en las últimas décadas se han puesto a nuestro alcance un gran número de drogas, el daño causado por enfermedades infecciosas es aún considerable. Por ejemplo la Organización Mundial para la Salud, considera la influenza como una de las enfermedades infecciosas más serias, que debe ser co, batida debido a su alta morbilidad y la mortalidad resul-

10

324708

18



5 tante; el exceso de mortalidad en los Estados Unidos debido a la influenza A en la epidemia de 1962-1963 se estima en 57.000 muertos, el de la influenza B en 1962 en 37.000 muertos. Por exceso de mortalidad debe entenderse en la presente el número de muertos que se produce por encima de la mortalidad normal que es la mortalidad que debe esperarse en base a la mortalidad en los años precedentes.

10 Las serias consecuencias de la influenza pueden ser prevenidas en un grado elevado por medio de vacunas. Infortunadamente, no todos pueden ser tratados con vacunas debido a que algunas personas son hipersensibles a las proteínas, por ejemplo a las proteínas de gallina, que están presentes en las vacunas como resultado de su preparación.

15 Una dificultad en la preparación de vacunas es que la influenza es producida por un gran número de cepas que difieren más o menos serológicamente, y que no puede decirse con certeza de antemano qué cepa aparecerá. Por lo tanto las vacunas deben contener todas aquellas cepas de virus con las que es posible la infección. Además, las distintas cepas deben estar presentes en la vacuna en cantidad suficientemente grande, puesto que de otro modo la protección obtenida después de la inyección es demasiado pequeña. El número de virus por dosis, sin embargo, no puede ser demasiado grande ya que así aumenta el número y la seriedad de las reacciones locales en el punto de inyección.

20

25

30 Otra posibilidad de combatir infecciones por virus, por ejemplo la influenza, es la administración regular de profilácticos químicos. La invención, en esta rama, desea siempre encontrar sustancias activas contra un gran número de cepas que difieren serológica y virológicamente. Esto es conveniente, debido a que como ya se ha dicho, no puede prede-



cirse con certeza qué infección por virus ocurrirá y por lo tanto se desea un agente protector contra todas las infecciones por virus que puedan posiblemente ocurrir.

5 Las cepas que aparecen más frecuentemente son aquellas del tipo A y el tipo B.

La morbilidad producida entre 1943 y 1953 por dichos virus puede ilustrarse con la tabla siguiente, en que se muestra el porcentaje de pacientes en las fuerzas militares americanas junto con la cepa que produjo la enfermedad

Año	Virus Tipo A % de pacientes	Virus Tipo B % de pacientes
1943	7,1	-
1945	-	11,3
1947	8,1	-
1950	3,7	-
1951	2,0	-
1952	-	19,3
1953	4,2	-
1955	-	3,5
1957	9,1	-
1958	-	2,5

10

Una indicación de las pérdidas económicas sufridas por enfermedad como resultado de la infección por las varias cepas de influenza, se da en el gráfico facilitado por el

324708

18 MAY



5 Instituto Nacional de Ciencias Médica Preventiva, de Leyden, Holanda. En este gráfico se especifica el porcentaje promedio de ausentismo en periodos de cuatro semanas (1) y las frecuencias promedio de ausentismo en periodos de cuatro semanas por cada 100 trabajadores (2) para hombres (a) y mujeres (b).

10 De la tabla y el gráfico se deduce que los resultados de las infecciones por influenza tipo A son del mismo orden de magnitud que los de las infecciones tipo B.

15 Por una publicación en Fed. Proc. 23 (2) Pt. 1, 387, Marzo/Abril (1964) es sabido que el l-aminoadamantano tiene propiedades antivirósicas. Se describe que la sustancia puede ser usada para combatir virus de influenza del tipo A pero que las cepas B de influenza son insensibles a la sustancia.

20 De manera bastante inesperada se ha encontrado ahora que el 2-aminoadamantano así como sus sales tienen actividad antivirósica. Además se ha encontrado inesperadamente que el 2-aminoadamantano y sus sales son activos no solamente contra las cepas A de influenza como el l-aminoadamantano, sino que además tienen esa actividad intensa contra las cepas B. Además las sustancias tienen la propiedad - lo que es particularmente importante para uso profiláctico - de ejercer también su actividad después de administración oral, como se ha demostrado en experimentos con ratones.

25 Los compuestos son activos, entre otros, contra el A-2 japon, A-2 Inglaterra, A-de cerdo, B-Johanesburg, D-Taiwan y B-Lee.

30 Además de una intensa actividad contra las cepas A y B de influenza, en experimentos de cultivo en tejidos

324708



Los compuestos demostraron también tener una interesante actividad contra la influenza WSN, sarampión y viruelas de ratones.

5 De acuerdo con esto, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas y veterinarias, caracterizada porque además de uno o más excipientes sólidos o líquidos, tienen un contenido de 2-aminoadamantano o una sal del mismo.

Las sales de 2-aminoadamantano son compuestos nuevos, con la excepción de la sal del ácido clorhídrico.

10 La preparación de esta última sal y la de 2-aminoadamantano mismo, ha sido descrita en J. Org. Chem. 256 2207 (1961) y en Ann. 653 151 (1962).

15 Como sales deben considerarse aquellas formadas con ácidos farmacológicamente aceptables por ejemplo ácido clorhídrico, ácido maleico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido fumárico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido oxtrico, ácido láctico, ácido ciclohexilsulfónico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido glucónico, ácido tánico y ácido gálico. La sal del ácido sulfúrico es,
20 sin embargo, preferida, por varias razones. A diferencia de la sal del ácido clorhídrico que es muy amarga, la sal de ácido sulfúrico casi no es amarga. También, en contraste con la sal de ácido clorhídrico, la sal de ácido sulfúrico no produce corrosión de la máquina tableteadora. Además, la sal de áci
25 do sulfúrico es poco soluble en agua, lo que es una propiedad muy importante en la preparación de tabletas.

Después de ser llevado a una forma de administración adecuada, el 2-aminoadamantano y sus sales pueden ser usados para controlar infecciones por virus y especialmente
30 para prevenir infecciones por virus.

324708



De acuerdo con esto la invención se refiere a un método de control de infecciones por virus, caracterizado porque es administrada una composición con su contenido de 2-aminoadamantano o una sal del mismo.

5 La administración de composiciones de acuerdo con la invención a personas o animales puede ser iniciada tan pronto como se ha manifestado una infección por virus. Se obtienen buenos resultados particularmente cuando la administración de la composición se comienza en cuanto existe amenaza de infección o tan pronto como las condiciones climáticas hacen probable que se produzca pronto una infección. Por lo tanto es recomendable administrar una dosis diaria durante los meses de invierno como protector contra la influenza. El 2-aminoadamantano y sus sales pueden ser inyectadas o ser administrados oral o rectalmente pero debe preferirse la administración oral. El tratamiento es de 50 a 500 mgr diarios para adultos, preferiblemente de 200 mgr diarios en una dosis. Los niños pueden ser tratados con media dosis. Los animales pueden ser tratados, por ejemplo, con una dosis de 10 a 100 mg/Kg diarios, preferentemente 40 mgr/kg diarios.

20 El 2-aminoadamantano y sus sales pueden ser procesados de las maneras corrientes para obtener composiciones farmacéuticas y veterinarias, tales como tabletas, tabletas recubiertas, píldoras, supositorios, líquidos inyectables y cápsulas; y si fuera necesario con la adición de otras drogas y/o vitaminas y/o sustancias aromatizantes y/o agentes colorantes.

De acuerdo con esto la invención se refiere también a un método de preparación de composición farmacéuticas y veterinarias, caracterizado porque el 2-aminoadamantano o una

324708



sal del mismo es disuelta o mezclada con los excipientes líquidos o sólidos comunmente usados, si fuera necesario junto con otras drogas y/o vitaminas y/o sustancias saborizadoras y/o agentes colorantes.

5 Como excipientes pueden usarse, por ejemplo, agua, glicerina, tiza, fosfato de calcio, lactosa y azúcar en polvo (sacarosa) o mezclas de estas sustancias. El uso de azúcares como excipientes tiene la ventaja de que dichas sustancias tienen un sabor agradable.

10 Las tabletas y tabletas recubiertas pueden contener además agentes dilatadores que hacen que la preparación se desintegre fácilmente en agua. Como tales pueden usarse, por ejemplo, almidón de papa, almidón de maíz, arrurruz, (*amylum marantae*), carboxi metil celulosa. Además pueden usarse lubricantes tales como talco, estearato de magnesio y estearato de calcio.

20 Como conservadores pueden agregarse compuestos tales como p-hidroxibenzoato de metilo, p-hidroxibenzoato de propilo y alcohol bencílico. Como sustancias activadoras de superficie pueden usarse, por ejemplo, mono-di- o tri-ésteres de, por ejemplo, ácido láurico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido ricinoleico, ácido oleico con un polialcohol tal como sorbitano, manitano, manita y glicerol y además derivados de polioxietileno de, entre otros, dichos ésteres.

25 Las nuevas sales del 2-aminoadamantano pueden ser preparadas por métodos ya conocidos para la preparación de tales sales de adición de ácido a partir de las bases aminadas.

Así, las sales del 2-aminoadamantano pueden ser preparadas haciendo reaccionar 2-aminoadamantano con un ácido.

30 La reacción puede realizarse agregando el ácido en



324708

cuestión a una solución de la base libre o agregando la base libre a una solución del ácido. Sin embargo, estos métodos no son los preferidos porque puede ocurrir la inclusión del ácido o de la base libre respectivamente en la sal.

5 En el caso en que deba prepararse la sal de un ácido sólido, la reacción se realiza de preferencia de manera que se mezclan una solución de la base y una solución de un ácido. En el caso en que los dos solventes no sean miscibles la reacción se realiza cuando la mezcla se agita.

10 La reacción puede realizarse a temperatura ambiente pero también a temperaturas más altas o más bajas.

Como solventes adecuados pueden mencionarse éteres tales como éter etílico, alcoholes tales como alcohol étílico, hidrocarburos tales como benceno y éter de petróleo.

15 A fin de que la invención pueda ser fácilmente llevada a la práctica, la misma será descrita a continuación más detalladamente, con referencia a los ejemplos específicos siguientes.

Suspensión inyectable

- 20 100 gr. de 2-aminoadamantano
- 1,80 gr de metil-p-hidroxibenzoato
- 0,20 gr de propil-p-hidroxibenzoato
- 9,0 gr de cloruro de sodio
- 4,0 gr. de polisorbato 80 U.S.P.
- 25 agua hasta 1000 ml

T A B L E T A:

- 200 mg de Clorhidrato de 2-aminoadamantano
- 335 mg de lactosa
- 60 mg de almidón de papa
- 30 25 mg de talco

324708



5 mg de estearato de magnesio

5 mg de gelatina

SUPOSITORIO:

200 mg de sal del ácido oxálico de 2-aminoadamantano

5 1500 mg de masa de supositorios.

PREPARACION DE LIQUIDOS INYECTABLES:

1,80 gr de metil-p-hidroxibenzoato, 0,20 gr de propil-p-hi
droxi benzoato y 9,0 gr de cloruro de sodio fueron disuel-
tos en 500 ml de agua hirviendo para inyección. Otros 300
10 ml de agua para inyección fueron agregados a la solución
después de lo cual se la enfrió a 30°C. Se agregó a la so-
lución resultante una solución de 4,9 gr de polisorbato
80 U.S.P. en agua para inyección a 40°C. La mezcla fué agi-
tada hasta que se obtuvo un líquido homogéneo y luego enfria
15 da a 20°C. el pH fué ajustado a 6,9-7,1 con ácido clorhídri-
co 0,1 N p.a. después de lo cual se completó la mezcla hasta
1000 ml con agua para inyección. La solución fué filtrada a
través de un filtro de vidrio Jena G3, esterilizada en un
autoclave (30 minutos a 110°C) y enfriada a temperatura am-
20 biente con agitación y bajo condiciones asépticas.

100 gr de 2-amino-adamantano con un tamaño de par-
tículas de 1 a 10 milimicrones fueron esterilizados calentán-
do en seco a 1500°C durante 1 hora. Después de enfriar la
sustancia fué suspendida en 800 ml del líquido preparado de
25 acuerdo con la prescripción precedente. La suspensión fué
completada hasta 1000 ml con el mismo líquido, agitada hasta
que se obtuvo una solución homogénea y distribuida en ampo-
llas de 2 ml.

PREPARACION DE TABLETAS

30 200 gr de clorhidrato de 2-aminoadamantano, 335 gr

324708

184



de lactosa y 30 gr de almidón de papas fueron mezclados hasta obtener una mezcla homogénea. La mezcla fué humedecida con una solución al 10 % de gelatina en agua. La masa húmeda fué granulada y secada a 45°C después de lo cual la masa fué granulada nuevamente. Los gránulos fueron mezclados luego con 25 gr de talco, 5 gr de estearato y 30 gr de almidón de papas. La mezcla resultante fué comprimida para formar tabletas de 650 mg.

PREPARACION DE TABLETA RECUBIERTA:

La preparación de tabletas recubiertas se realizó de la misma manera que la de las tabletas con la diferencia que no se hicieron tabletas planas sino biconvexas, que fueron provistas con una capa de azúcar y una capa glaseada.

PREPARACION DE SUPOSITARIOS:

200 mg de 2-aminoadamantano sal del ácido oxálico de 2-aminoadamantano tamizados a través de un tamiz de 100 mallas fueron agregados, con agitación, a 1500 gr de masa de supositorio calentada a 37°C. Después que se obtuvo una pasta homogénea, la mezcla fué distribuida en moldes de supositorios de 1,5 ml.

ACETATO DE 2-AMINOADAMANTANO:

A una solución de 1,6 gr de 2-aminoadamantano en 10 ml de éter etílico se agregó por gotas ácido acético glacial con agitación. El acetato precipitó inmediatamente y fué luego filtrado por aspiración. La sal fué secada al aire. Punto de fusión 155°C, en vacío 151, 5-152°C.

FUMARATO DE DI(2-AMINOADAMANTANO)

Una solución saturada de 280 mg de ácido fumárico en 2 ml de etanol fué agregada a una solución de 0,8 gr de 2-aminoadamantano en 10 ml de éter etílico con agitación. El



fumarato precipitó y fué filtrado y secado al aire. Punto de fusión 236°C (descomposición).

FOSFATO DE TRI(2-AMINOADAMANTANO):

5 Una solución de 30 gr de 2-aminoadamantano en 250 ml de éter dietílico fué agitada con 2,7 ml de una solución acuosa al 85 % de ácido fosfórico. El fosfato precipitó y luego fué filtrado y secado al vacío. Punto de fusión superior a 400°C.

NITRATO DE 2-AMINOADAMANTANO

10 Una solución de 30 gr de 2-aminoadamantano en 250 ml de éter etílico fué agitada con 200 ml de solución acuosa de ácido nítrico 1N. El nitrato comenzó a precipiar. La solución fué concentrada en vacío, y el precipitado fué filtrado y luego secado al aire. Punto de fusión 266-268°C (descomposición).

15

CITRATO DE TRI(2-aminoadamantano)

A una solución de 30 mg de 2-aminoadamantano en 2 ml de éter etílico se agregó una solución de 12 mg de ácido cítrico en 2 ml de etanol y éter etílico 1:1. El citrato precipitó y fué filtrado. La sal fué secada al aire. Punto de fusión 205-207°C.

20

BENZOATO DE 2-AMINOADAMANTANO

25 A 2 ml de éter etílico que contenían 30 mg de 2-aminoadamantano, se agregaron 25 mg de ácido benzoico disueltos en 2 ml de éter etílico. La sal precipitada fué filtrada y secada al aire. Consistía en agujas finas que se convertían en varilla al calentarlas a 180°C. Las varillas fundían a 201-202°C.

30

TARTRATO DE DI(2-AMINOADAMANTANO)

30 mg de 2-aminoadamantano disueltos en 2 ml de

324708

18



una mezcla que consistía de partes iguales de éter etílico y etanol.

La sal precipitada fué luego filtrada y secada al aire. Punto de fusión 232-233°C.

5 SULFATO DE DI-(")-AMINOADAMANTANO

Una solución de 0,8 gr. de 2-amino-adamantano en 6 ml de éter etílico fué agitada con 10 ml de una solución acuosa que contenía 2,6 mmol de ácido sulfúrico. El sulfato precipitado fué filtrado después que el solvente había sido parcialmente eliminado al vacío. El compuesto fué secado al aire, (Punto de fusión 331-335°C (descomposición)).

10 SALATO DE 2-AMINOADAMANTANO

37 mg de ácido gálico disueltos en 2 ml de éter etílico fueron agregados a 30 mg de 2-aminoadamantano en 2 ml de éter etílico. La sal que precipitó fué filtrada y secada al aire. Punto de fusión 201-202°C (descomposición).

Esta solicitud que corresponde a la presentada en Holanda, el 28 de Abril de 1965, con el nº 65-05.398, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Método de preparación de composiciones farmacéu-
q25 ticas y veterinarias, caracterizado porque 2-aminoadamantano



o una sal del mismo es disuelto en, o mezclado con, uno o más excipientes líquidos o sólidos, si fuera requerido junto con otras drogas y/o vitaminas y/o sustancias aromatizantes y/o agentes colorantes.

5

2.- Método de preparación de composiciones farmacéuticas y veterinarias que tienen, además de uno o más excipientes sólidos o líquidos, un contenido de 2-aminoadamantano o una sal del mismo, conteniendo sulfato de di(2-aminoadamantano) como sustancia activa, método caracterizado porque se prepara una tableta.

10

3.- Método de preparación de composiciones farmacéuticas y veterinarias que tienen, además de uno o más excipientes sólidos o líquidos, un contenido de 2-aminoadamantano o una sal del mismo, conteniendo sulfato de di-(2-aminoadamantano) como sustancia activa, método caracterizado porque se prepara una tableta recubierta.

15

4.- Método para combatir infecciones por virus, caracterizado porque se administra una preparación que tiene, además de uno o más excipientes sólidos o líquidos, un contenido de 2-aminoadamantano o una sal del mismo.

20

5.- Método de acuerdo con la reivindicación 3, caracterizado porque es oralmente administrada una composición con un contenido de 2-aminoadamantano o una sal del mismo.

25

6.- Método para controlar infecciones por virus en las personas, caracterizado porque se administra 2-aminoadamantano o una sal del mismo procesado en una composición farmacéutica en una dosis diaria de 50 a 500 mg.

30

7.- Método para controlar la influenza de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizado porque es administrado 2-aminoadamantano o una sal del mismo procesado en una compo-

324708

18



sición farmacéutica en una dosis diaria de 200 mg.

8.- Método para controlar infecciones por virus en animales caracterizado porque es administrado 2-aminoada mantano o una sal del mismo procesado en una composición veterinaria en una dosis diaria de 10 a 100 mg por kg.

5

9.- Método de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizado porque es administrado 2-aminoadamantano o una sal del mismo procesado en una composición veterinaria en una dosis diaria de 40 mg por kg.

10

10.- Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado porque se usa como substancia activa sulfato de di(2-aminoadamantano).

15

11.- Método para la preparación de sales de adición de ácido de 2-aminoadamantano con excepción de la sal de ácido clorhídrico, caracterizado porque 2-aminoadamantano se hace reaccionar con un ácido con excepción de ácido clorhídrico.

12.- Método de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizado porque la reacción se realiza en un solvente.

20

13.- Método de acuerdo con las reivindicaciones 11 ó 12, caracterizado porque 2-aminoadamantano es hecho reaccionar con ácido sulfúrico.

14.- Método de preparación de composiciones farmacéuticas y veterinarias.

25

Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede



324708

18

de, representado en el dibujo que se acompaña y con los fines que se han especificado.

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

Madrid, 18 MAY. 1966

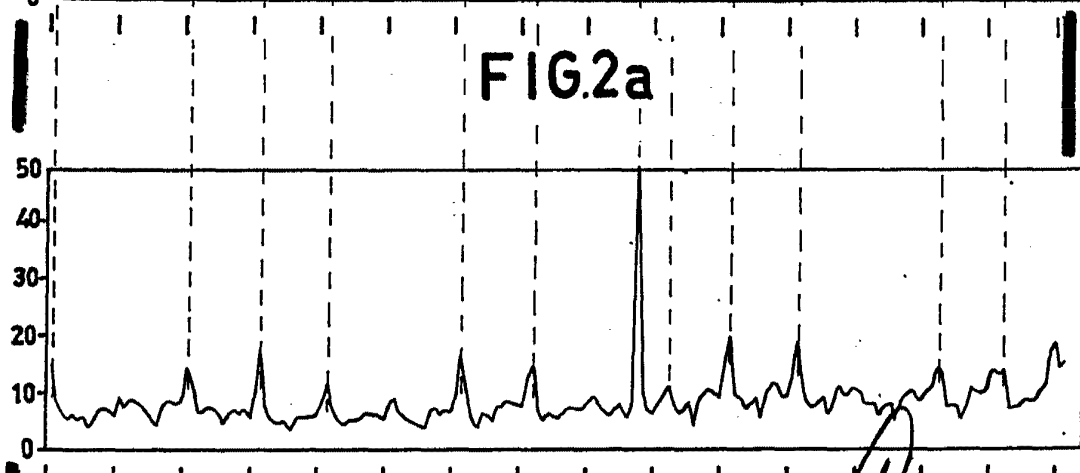
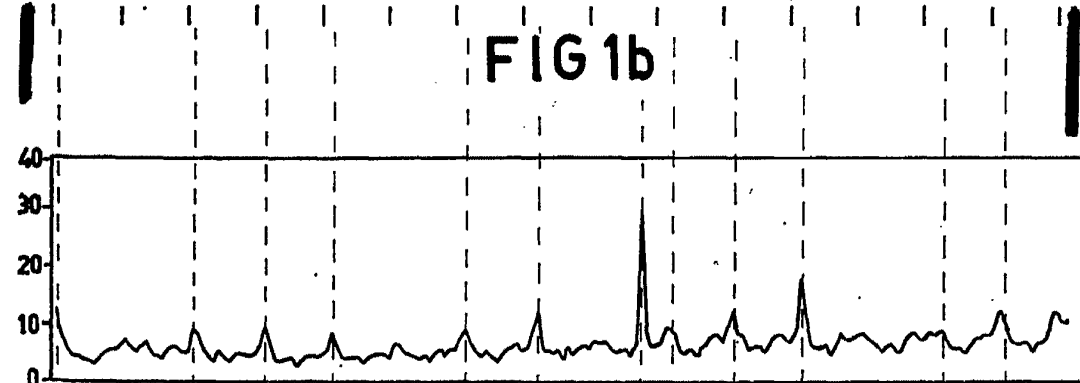
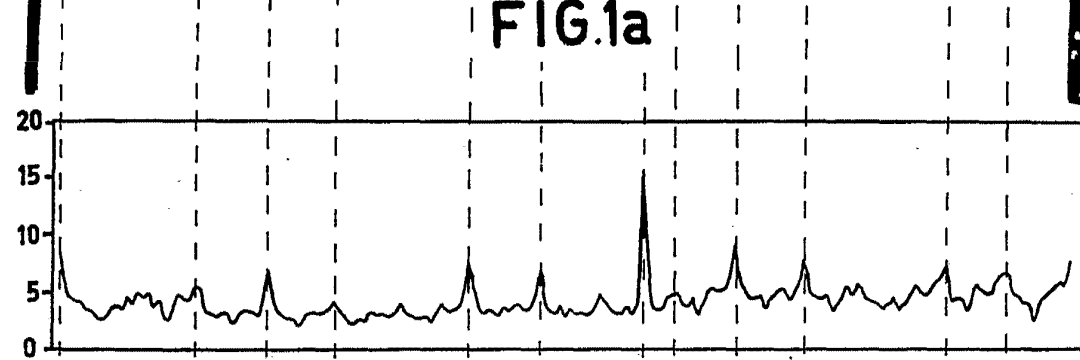
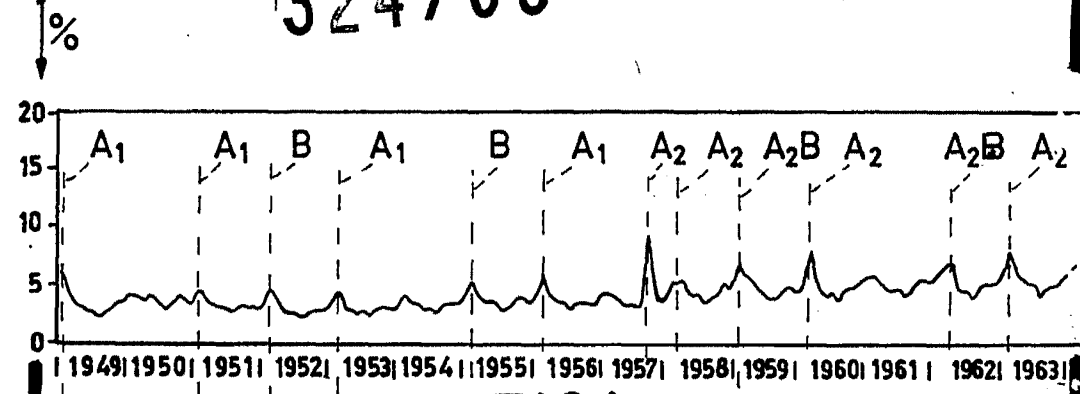
P. A.

Alberto de Elzaburu
For Poder.

P.c. M. G.



324708 324708



Alberto de Elizabeth
Por Poder