

335172



335172

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

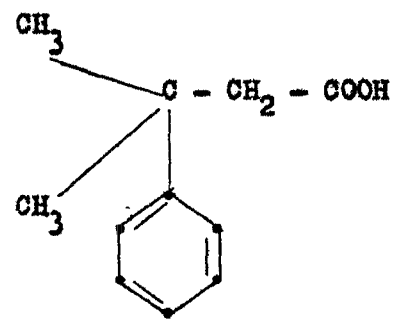
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN MEDICAMENTO DE ACCION COLERETICA", a favor de la firma italiana INSTITUTO BIOCHIMICO ITALIANO, S a s, residente en MILAN (Italia) via Brembo 65.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la preparaci3n de un nuevo medicamento dotado de elevada actividad coler3tica, cuyo principio activo est3 constituido por el 3cido beta-fenilisovaleri3nico, de la f3rmula (I)

5.

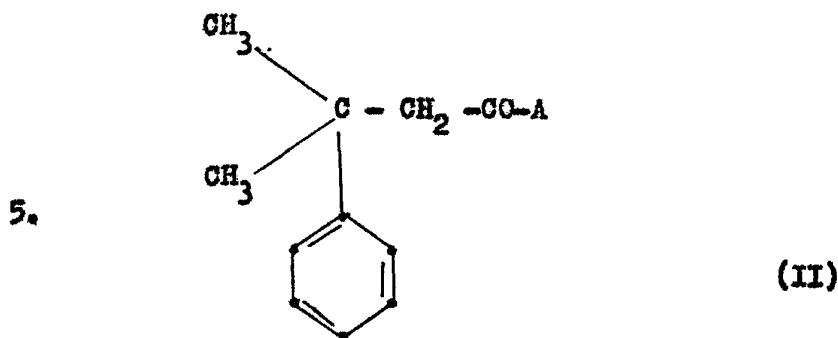


(I)

10.



o por un derivado de éste de fórmula (II)



10. donde A representa



$-\text{OMe}$, donde Me es un metal alcalino o el equivalente de un metal alcalinotérreo, y

15.

$-\text{OR}$, donde R es un radical alquílico inferior.

El ácido beta-fenilisovaleriánico puede prepararse según uno de los métodos conocidos en la literatura, por ejemplo:

20.

F.C. Whitmore y colaboradores, J. Am. Chem. Soc. 65, 1469 (1943)

M.A. Sabour J. Chem. Soc. 1945, 922

J. Colonge y colaboradores, Bull. Soc. Chem. France 1949, 177

T. Kariyon y colaboradores, J. Pharm. Soc. Japan 73, 925 (1953)

25.

J.F.J. Dippy y colaboradores, J. Chem. Soc. 1955, 3919

A.D. Petrov y colaboradores, Zhur. Obshchei Khim. 28, 2315 (1958)

H. Pines y colaboradores, J. Am. Chem. Soc. 80, 4369 (1958).

335172



A partir del ácido beta-fenilisovaleriánico así obtenido se preparan las sales de metales alcalinos o alcalinotérreos, por simple salificación con los hidratos, los óxidos o los carbonatos de tales metales.

5. Las amidas y los ésteres del ácido beta-fenilisovaleriánico se obtienen mediante condensación entre el cloruro del ácido beta-fenilisovaleriánico (preparado por reacción entre dicho ácido y un agente clorante como el cloruro de tionilo o el oxiclорuro de fósforo) y amoníaco o un alcohol.
10. En investigaciones anteriores, el ácido beta-fenilisovaleriánico había demostrado, en las pruebas efectuadas en los animales, moderada actividad hipocolesterolémica (véase V. Scarselli y A. Fossati. Istituto Biochimico Italiano, Farmaco ed. sc. 16, 23, 1961; L. Canonica y colaboradores, Drugs and affecting lipid metab. Prpc. Symposium Milan 1960: 328, 1961), pero nunca se había indagado su actividad colerética potencial (véase, por ejemplo, las numerosas reseñas referentes a los productos coleréticos:
15. G. Bizard y J. Vanlerenberghe, J. Physiologie 48, 207 (1956)
J. Redel y colaboradores, Bull. Soc. Chim. Biol. 37, 1189 (1955)
20. F. Dallacker y colaboradores, Arzn. Forsch. 1962, 652
O. Cerri y G. Valcurone, Boll. Chim. Farm. 101, 871 (1962).
25. La actividad colerética del ácido beta-fenilisovaleriánico se ha determinado cuantitativamente con la técnica de la fistola biliar temporal y ligadura del piloro en la rata anestesiada con etil-uretano (1 g/kg en solución al 10%, suministrado por vía endoperitoneal).



Se han usado (en grupos de 4-5 sujetos) ratas albinas machos, de la raza Wistar y del peso corporal 250 a 300 g, mantenidas en ambiente acondicionado a la temperatura de 22-23°C por todo el período de experimentación y en ayuno desde 14 horas, con acceso libre al agua,

5.

Después de incamular el coledoco e insertar una sonda endoduodenal a través de una brecha gástrica, se efectuó un vaciado en blanco de la bilis por 30 minutos, para normalizar la efluencia, y luego se determinó en cada animal la coléresis de base por la duración de 60 minutos.

10.

Después de suministrar por vía endoduodenal la sustancia en examen, se midieron las cantidades horarias de bilis emitida, hasta la quinta hora después del tratamiento. A base de las medias de los volúmenes emitidos se calcularon las variaciones porcentuales del flujo biliar después del tratamiento respecto a la coléresis de base, equiparada a 100. De tal modo se determinó la actividad colerética del ácido beta-fenilisovalerianico en comparación con algunos de los productos conocidos y dotados de intensa actividad colerética, como el ácido dehidrocólico y la dietilamida del ácido 3-cloropiridacin-6-mercaptoacético, parangonando en cada caso las dosis de 50 y 100 mg/kg.

15.

20.

Como resulta de la tabla 1ª y de la gráfica (1) correspondiente en la que significan:

335172



GRAFICA 1*

5.	o—o	100 mg/kg de Acido beta-fenilisovaleriánico
	▲—▲	100 " de Acido dehidrocólico
	x—x	100 " de Dietilamida de ácido 3-cloro-piridacin-6-mercaptoacético
	o—o	50 " de Acido beta-fenilisovaleriánico
	▲—▲	50 " de Acido dehidrocólico
10.	x—x	50 " de Dietilamida de ácido 3-cloro-piridacin-6-mercaptoacético
	- - - -	10 cc/kg de Aqua Fontis de control
	————	10 cc/kg de Goma arábica al 10% de control

15.

20. el ácido beta-fenilisovaleriánico está dotado de intensidad de acción igual o mayor respecto a las mismas dosis de los productos usados como comparación; además, el ácido beta-fenilisovaleriánico, como se desprende de la Tabla 2* y de la gráfica (2) correspondiente en la que significan:

335172



GRAFICA 2º

—————	100	mg/kg
▲————▲	50	"
o————o	25	"
x————x	12,5	"
- - - - -	10	cc/kg de control

mantiene buena actividad colerética hasta la dosis de 12,5 mg/kg.

335 172



1957

T A B L A 1*

SUMINISTRACION POR VIA ENDODUODENAL

	Dosis en mg/kg como acido	Solución %	Variaciones porcentuales respecto a los valores de base, hechos iguales a 100, al cabo de las siguientes horas después del tratamien- to.					
			1h	2h	3h	4h	5h	
Acido beta-fenilisovaleriánico	100	1	222	175	56	9	-11) A
Acido dehidrocólico	100	1	140	47	9	9	0	
Dietilamida del ácido- -3-cloro-piridacin-6- -mercaptoacético	100	1	210	150	80	20	-10	
Acido beta-fenilisovaleriánico	50	0,5	148	29	0	-6	-2) B
Acido dehidrocólico	50	0,5	112	25	12	0	0	
Dietilamida del ácido 3-cloro-piridacin-6- -mercaptoacético	50	0,5	150	60	30	0	0	
Control: Aqua Fontis		10 cc/Kg	5	5	-6	-4	-10) AB
Control: Goma arábica al 10%		10 cc/Kg	2	10	2	7	5	



T A B L A 2*

ACIDO BETA-FENILISOVALERIANICO

5.	Dosis en mg/kg, como ácido	Solución %	Variaciones porcentuales respecto a los valores de base hechos iguales a 100, al cabo de las siguientes horas después del tratamiento				
			1h	2h	3h	4h	5h
10.	00	1	222	175	56	9	-11
	50	0,5	148	29	0	-6	-2
	25	0,25	83	13	-2	-4	-12
15.	12,5	0,125	54	-2	-13	-13	-14
	Controles: Aqua Fontis 10 cc/kg		5	5	-6	-4	-10
20.							



El ácido beta-fenilisovaleriánico está demás dotado de escasa toxicidad por vía oral; su D.L. 50 en el ratón albino Swiss macho, de 18 a 22 g de peso y mantenido en ayuno por 16 horas, ha resultado de 1250 mg/kg.

5. Los compuestos objeto de esta invención, a tenor de los datos farmacológicos que se han comprobado, deben clasificarse entre las sustancias de acción colerética, como han demostrado las pruebas farmacológicas. En este aspecto se manifiestan superiores a la mayor parte de las sustancias coleréticas naturales y sintéticas empleadas corrientemente para estimular la coléresis.
10. Según el invento, el nuevo medicamento de actividad colerética se prepara asociado uno de los principios activos de fórmula I o II con sustancias apropiadas, como excipientes sólidos, líquidos estériles para uso parenteral o jarabes. En particular, para la administración oral, el procedimiento del invento se caracteriza por mezclarse el principio activo con un excipiente como la lactosa, el talco, el almidón de grano, el ácido esteárico, el estearato de magnesio u otro excipiente análogo aceptable en el aspecto fisiológico. La cantidad de las sustancias de fórmula general I o II que se ha de emplear según el invento, es del orden de 50 a 250 mg por dosis unitaria, y de preferencia de 100 mg. Conforme al invento, dicha cantidad se mezcla con una cantidad de excipiente igual a un 150-200% en peso respecto al componente activo, y la mezcla así obtenida se elabora en forma de comprimidos.
- 15.
- 20.
- 25.

335172



La preparación del medicamento según el invento para administrarlo por vía parenteral se efectúa disolviendo la sustancia en cuestión en un disolvente apropiado, de preferencia agua bidestilada estéril. Para la dosificación unitaria vale lo que se ha dicho antes.

5.

Para los fines de administración en forma de jarabe, por último, el procedimiento según el invento prevé la disolución de la sustancia activa en jarabe simple, en concentración calculada de modo que se suministre la dosis apropiada, con adición o sin ella de agentes dispersantes o aromatizantes o bien con otras sustancias terapéuticas.

10.

Los ejemplos que siguen ilustran el procedimiento de este invento, pero no implican limitación de éste.

EJEMPLO 1

15.

Se introducen 10 g de ácido beta-fenilisovaleriánico, sal sódica, en cien cápsulas rígidas de gelatina. Estas cápsulas, dosificadas a 100 mg de materia activa, son idóneas para uso clínico.

20.

EJEMPLO 2

Se mezclan los ingredientes siguientes:

25.

ácido beta-fenilisovaleriánico, sal sódica	10 g
almidón de arroz	15 g
talco	2,5 g
estearato de magnesio	0,5 g

335172



La mezcla, homogeneizada, se subdivide en 100 comprimidos listos para uso terapéutico.

EJEMPLO 3

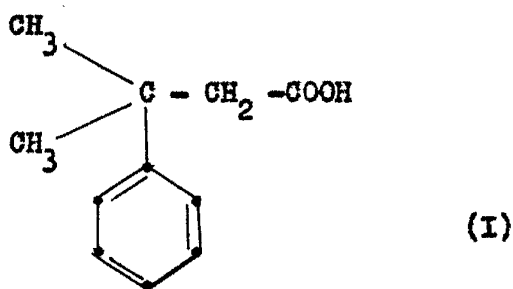
Se prepara un jarabe con los ingredientes siguientes:
20 g de ácido beta-fenilisovaleriánico, sal sódica,
jarabe de azúcar y aromatizantes en cantidad suficiente
hasta 100 g.



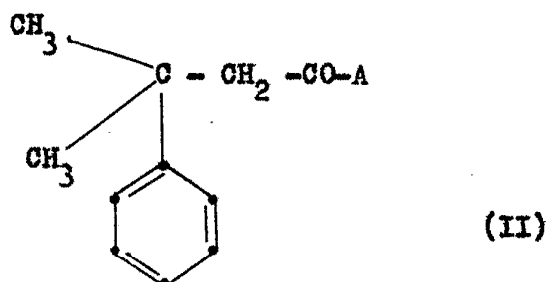
N O T A

Hecha la descripción del presente invento, lo que se declara como nuevo y de propia invención comprende las siguientes reivindicaciones con prioridad italiana nº pror. 13215 del 8 de Enero de 1966.

1.- Procedimiento para la preparación de un medicamento de acción colerética, que contiene como principio activo el ácido beta-fenilisovaleriánico de la fórmula I



o un derivado de éste de fórmula (II)



335172



donde A representa

- NH₂

- OMe, donde Me es un metal alcalino o el equivalente de un metal alcalotérreo,

y

5. - OR, donde R es un radical alquílico inferior,

caracterizado por mezclarse dicho principio activo con excipientes apropiados, fisiológicamente compatibles, y elaborarse en comprimidos para administrar por vía oral, o bien disolvente en disolventes oportunos, estériles, para fines de administración parenteral, o en jarabes, con fines de administración oral.

10. 2.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por emplearse el principio activo de fórmula I o II en tales cantidades que la dosis unitaria de él ascienda a 50-250 mg.

15. 3.- Procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado en que la dosis unitaria es de 100 mg.

20. 4.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado en que, como excipiente para comprimidos, se emplea lactosa, talco, almidón de grano, ácido esteárico o estearato de magnesio.

25. 5.- Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado en que, como disolvente para la administración parenteral, se emplea agua estéril bidestilada.

= 14 =

335172



6.- Procedimiento para la preparación de un medicamento de acción colerética.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 14 páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

5.

Madrid. 2 ENE. 1967

P. A.

JAIMÉ ISERN

P. A.

Firmado en LUGO del PAB. IIIA

335172

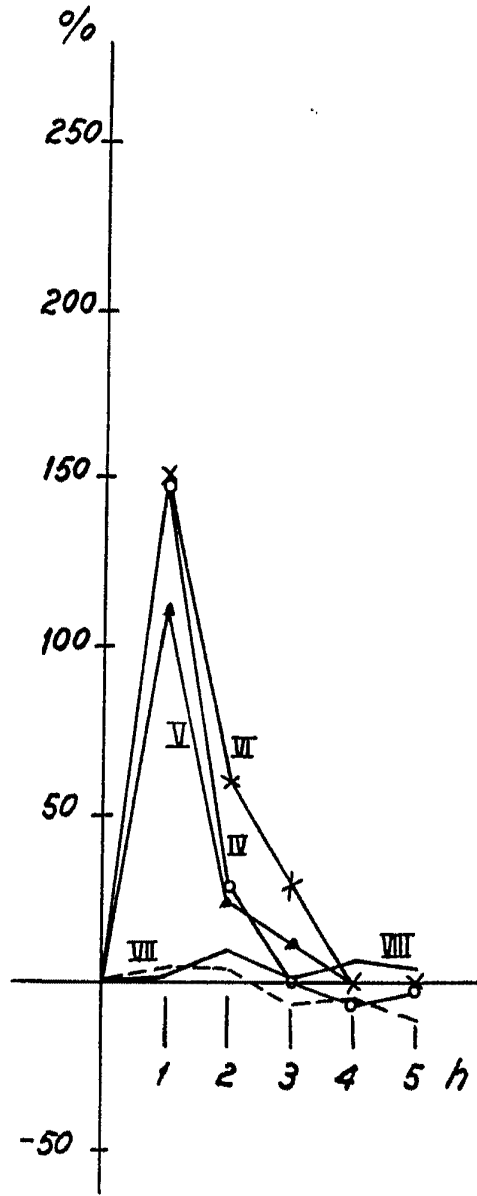
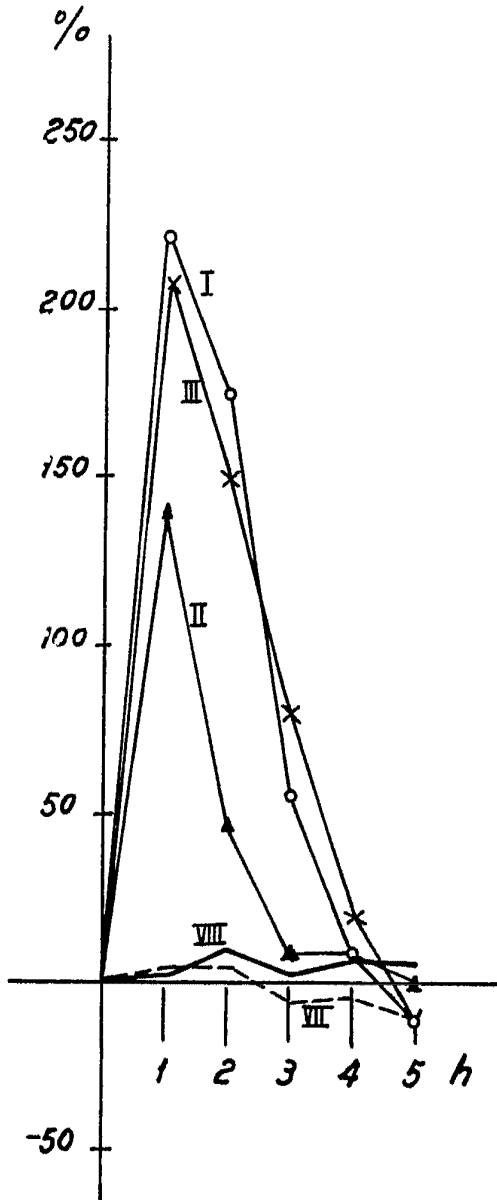


Gráfico 1º

Madrid, 2 ENE. 1967
p.p. Jaime Isern
[Signature]

Firmado: JOSE RODRIGUEZ

335172

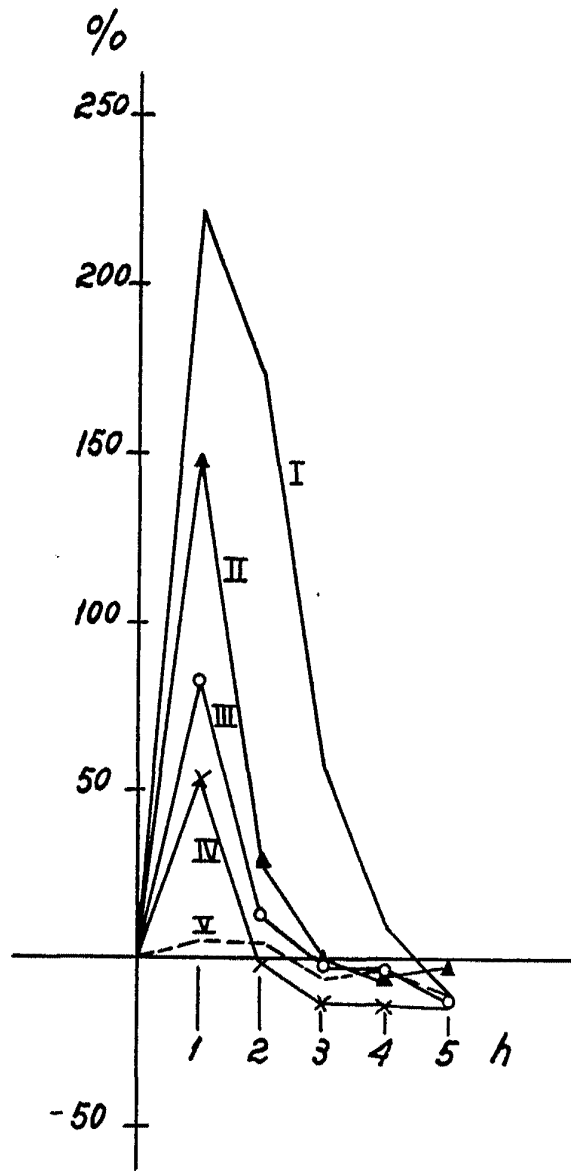


Gráfico 2º

Madrid, 2 ENE. 1967
p.p. Jaime Isern
[Signature]

Firmado: JOSÉ RODRIGUEZ