



382135

382135

CERTIFICADO
DE
ADICIÓN

SECCION TECNICA
CLASIFICACION
AGI
LABOR R

a favor de UNIMED, INC., entidad norteamericana, domicilia-
da en Morristown (New Jersey, E.U.A.), Route 202 South, por
"MEJORAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 331.392,
por "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE AGENTES PARA MEJO-
RAR LA MICROCIRCULACIÓN Y EL TRATAMIENTO DE LA SENLLIDAD".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

El término "Shock" tiene una gran amplitud y es utilizado, entre otros, para describir una brusca alteración física o mental, o un estado de profunda depresión mental y física, o bien un impacto desusadamente notable,

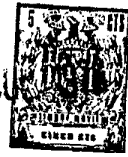
5. o una condición de fallo circulatorio periférico agudo, etc. Hay muchos tipos de shocks diferentes, incluidos los anafilácticos, cardiogénicos, de insulina, etc.

El tipo de shock a que se refiere esta invención es marcado generalmente por un fallo del sistema circula-

10. torio en su mantener una eficaz relación entre la acción

382135

#8



- cardiaca, volumen de sangre y tono vascular, e incluye una disminución del retorno venoso al corazón, que puede ser debida, no a una incapacidad del músculo cardiaco para bombear sangre, sino mas bien a causa de que los ventrículos no reciben sangre a bombear. Los tipos específicos de shocks que son marcados por estas condiciones son los hemorrágicos, de endotoximas, cardiogénicos, quirúrgicos y tóxicos. Por tanto, a fin de facilitar la descripción en la presente, el término "shock", tal como se utiliza en toda la descripción y reivindicaciones de este expediente, se referirá a aquellos shocks hemorrágicos, endotoxónicos, cardiogénicos, quirúrgicos o tóxicos que van marcados por un fallo del sistema circulatorio en su mantener una eficaz relación entre la acción cardiaca, el volumen de sangre y el tono vascular, y que incluyen una disminución del retroceso venoso hacia el corazón, debido posiblemente a una insuficiencia de volumen de sangre mas bien que a la incapacidad del músculo cardiaco para bombear dicha sangre.
- 5.
- 10.
- 15.

Esta definición se aplicará en toda la descripción y reivindicaciones presentes, a menos que se indique específicamente lo contrario.

20.

No hay ningún tratamiento individual para el shock definido en la presente; no obstante, el manejo general médico de este shock incluye varios intentos, algunos de los cuales son tomados individualmente y otros en combinación.

25.

La presente invención no ha sido prevista como un curalotodo para el shock, ni como el tratamiento idóneo

382135 F 8



para el shock en cualquier momento. La presente invención proporciona mas bien una adición a las armas del médico para el tratamiento del shock.

5. En términos generales, de acuerdo con la presente invención, al manifestarse los síntomas de shock tal como se ha definido anteriormente, el sujeto paciente del mismo, tanto si es animal como humano, recibe una cantidad eficaz para tratamiento de shock, de al menos un miembro elegido de entre el grupo consistente en beta-(2-piridil-alquilo inferior)-aminas, beta-(4-piridil-alquilo inferior)-aminas y sales de adición con ácidos, no tóxicas, de las mismas.

10. De acuerdo con ello es un objeto principal de la presente invención el proveer un método utilizable para el tratamiento del shock y de acuerdo con el cual, el sujeto que exhibe síntomas de shock y antes de que éste se vuelva irreversible, se le administra una beta-(2- o 4-piridil-alquilo inferior)-amina o una sal de adición con ácido de la misma.

15. Otro objeto de la presente invención es el proveer un método utilizable para el tratamiento del shock que puede ser utilizado solo o en combinación con otros métodos para este tratamiento, a fin de mejorar el estado del sujeto afectado de shock.

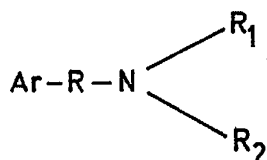
20. Otros objetos y ventajas de la presente invención resultarán evidentes de una lectura ulterior de la memoria y de las reivindicaciones relacionadas.

Las beta-(2- o 4-piridil-alquilo inferior)-ami-

382135



nas son de la siguiente fórmula general:



- donde Ar es el grupo piridilo unido al radical R por su átomo de carbono 2 o 4, R es un alquilo inferior de hasta 5 átomos de carbono, y R₁ y R₂ pueden ser hidrógeno o alquilo inferior. Los grupos alquilo más preferidos son el metilo, etilo y propilo. Entre los compuestos más preferidos se encuentran la beta-(2-piridil)-etil-metilamina, beta-(4-piridil)-etil-metilamina, 1-(2-piridil)-2-metilaminopropano, y similares. Las sales de adición con ácidos, no tóxicas, incluyen el clorhidrato, el tartrato, fumarato, gluconato, sulfato, etc.
- 5.
- 10.

- Las beta-(2- o 4-piridil-alquil)-aminas pueden ser administradas oral o parenteralmente en el tratamiento del shock. Aunque en ciertos casos se puede utilizar cantidades muy pequeñas de las mismas, es importante hacer notar que las grandes dosis de estas sustancias pueden ser toleradas bien por los animales y los humanos, pudiendo estas sustancias ser administradas en grandes cantidades durante el tratamiento de casos graves de shock. Se puede administrar pequeñas dosis continuamente, por ejemplo mediante infusión intravenosa, de forma que al cabo de cierto tiempo la dosificación total es relativamente alta, o también es posible administrar dosis masivas de una vez.
- 15.
- 20.



La cantidad eficaz administrada y la manera de llevar a cabo ésta, dependerán de cada caso particular.

- Así, las dosis unitarias pueden ser tan bajas como de hasta 4 - 8 mg tres veces al día o tan altas como de hasta 200 mg en una dosis unitaria administrada una o incluso tres o cuatro veces al día. Una indicación relativa a la cantidad de beta-(2- o 4-piridil-alquil)-aminas que puede ser administrada, es proporcionada en el ensayo que se describirá más adelante, en el cual se sometió perros a infusión intravenosa, a razón de 0,1 mg/kg/min durante un periodo de cuatro horas, lo que es equivalente a 24 mg por kilogramo de peso corporal. Tal como se ha indicado previamente, la administración, que es empezada al presentarse el comienzo de los síntomas de shock, y antes de que éste se vuelva irreversible, puede ser oral o por inyección. Generalmente, en casos de shock grave la administración es por inyección.
- 5.
- 10.
- 15.

- El tratamiento del shock de acuerdo con la presente invención, utilizando las beta-(2- o 4-piridil-alquil)-aminas, puede ser el tratamiento único, aunque es utilizado generalmente en combinación con otros tratamientos del shock, por ejemplo en adición a la adrenalina para tratar de vencer el shock hemorrágico. Otros tratamientos del shock que pueden ser utilizados en combinación (simultánea o sucesivamente al tratamiento de la presente invención) incluyen el uso de una sola inyección intravenosa masiva de esteroide, tal como ha sido propuesto por los doctores Lillehei y Dietzman de la Universidad de Minnesota. Otros
- 20.
- 25.

382135

- 8 -



- tratamientos incluyen el empleo de oxígeno, sangre, plasma o soluciones electrolito, el empleo de drogas tensoras tales como la norepinefrina, el uso del isoproterenol, la administración de antibióticos cuando se sospecha la presencia de septicemia, y tratamientos similares, todos los cuales son bien conocidos para la profesión médica.
- 5.

- Los ejemplos siguientes son facilitados para ilustrar ulteriormente la presente invención, aunque no se ha de entender que el alcance de ésta deba quedar limitado a los detalles específicos de dichos ejemplos.
- 10.

E J E M P L O 1.

- Este ejemplo describe una evaluación del uso del clorhidrato de beta-(2-piridil)-etil-metilamina (a continuación llamado "Clorhidrato de betahistina") en el tratamiento del shock endotoxínico.
- 15.

Se utiliza el siguiente procedimiento experimental:

- 1.- Se administra endotoxina E. coli (6 mg/kg) a doce perros sin anestesiar.
- 20.
- 2.- Se suministra a seis de los perros, por infusión intravenosa, clorhidrato de betahistina a razón de 0,1 mg/kg/min. Las infusiones empezaron dos horas después de la administración de la endotoxina y fueron continuadas por un periodo de cuatro horas.
- 25.
- 3.- Los otros seis animales sirven de control.
- Se mide en el tiempo la presión arterial y el ritmo cardiaco de todos los perros (controles y los tratados con el clorhidrato de betahistina). Una comparación



entre los grupos indica que el clorhidrato de betahistina evoca un ligero pero insignificante efecto hipotensor. No es apreciable ningún efecto sobre el ritmo cardiaco.

La tabla siguiente compara el efecto de la betahistina sobre la supervivencia después de la administración de la endotoxina, con el grupo de control.

EFFECTO DEL CLORHIDRATO DE BETAHISTINA EN LA SUPERVIVENCIA DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE ENDOTOXINA EN PERROS SIN ANESTESIAR.

<u>Grupo</u>	<u>Nº de perros</u>	<u>Nº de supervivientes *</u>	<u>Supervivencia, %</u>	<u>Tiempo de supervivencia en los que no viven, h.</u>	<u>Tiempo de supervivencia medio, \pm S.D., h.</u>
				3.3	
				3.4	
Control	6	1	17	4.1	3.9 \pm 1.5
				6.6	
				2.0	
<hr/>					
Clorhidrato de betahistina.	6	4	67	4.3	10.2 \pm 5.9
				16.0	

10. (*) Que han sobrevivido 48 horas o más.
- (a) Clorhidrato de betahistina por infusión intravenosa (0,1 mg/kg/min) de 120 a 360 minutos después de la administración de la endotoxina.
- (b) Endotoxina E. coli, 6 mg/kg, via intravenosa.

382135 - 8



- Una comparación entre los grupos muestra que tanto el tiempo de supervivencia (horas) como la proporción de supervivencia (porcentaje de supervivientes en el grupo) son esencialmente mayores en el grupo de perros tratados con el clorhidrato de betahistina.
- 5.

Se obtiene resultados substancialmente iguales substituyendo el clorhidrato de beta-(2-piridil)-etil-metilamina por clorhidrato de 1-(2-piridil)-2-etil-metilamina o clorhidrato de 1-(2-piridil)-2-metil-aminopropano.

10. El ensayo anterior constituye una norma para determinar la eficacia en relación con el tratamiento del shock de endotoxina.

E J E M P L O 2.

15. El clorhidrato de betahistina es evaluado en el tratamiento del shock hemorrágico de una manera similar a la evaluación descrita con respecto al shock endotoxínico. Una serie de perros son llevados al estado de shock hemorrágico desangrándolos. Tres horas después de la aparición del shock se empieza la transfusión de sangre en todos los
20. En un grupo de perros de control sólo se lleva a cabo transfusión de sangre. En el grupo de perros de tratamiento (el mismo número) la transfusión de sangre es acompañada de infusión intravenosa de solución fisiológica de clorhidrato de betahistina.

25. Una comparación entre los grupos muestra que tanto el tiempo de supervivencia (horas) y la proporción de supervivencia (porcentaje de supervivencia en el grupo) son sensiblemente mayores en el grupo de perros tratados con el



382135

clorhidrato de betahistina.

- . -

N O T A

Se reivindica como objeto del presente certificado de adición:

1. Mejoras en el objeto de la patente principal nº 331.392 por "Procedimiento para la obtención de agentes para mejorar la microcirculación y el tratamiento de la senilidad", especialmente para el tratamiento del shock, por la administración de dichos agentes después de la presentación de los síntomas y antes de que el shock se vuelva irreversible, caracterizadas esencialmente por el hecho de combinar un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad eficaz para el tratamiento del shock, de al menos un miembro elegido de entre el grupo consistente en beta-(2-piridil-alquilo inferior)-amina, beta-(4-piridil-alquilo inferior)-amina y sales de adición con ácidos, no tóxicas, de las mismas.
5. 10. 15. 20.

2. Mejoras en el objeto de la patente principal nº 331.392 por "Procedimiento para la obtención de agentes para mejorar la microcirculación y el tratamiento de la senilidad", según la reivindicación 1, caracterizadas esencialmente por el hecho de que el vehículo farmacéutico es un líquido adecuado para la inyección, de manera que la composición puede ser administrada por esta vía.



3. Mejoras en el objeto de la patente principal nº 331.392 por "Perfeccionamientos para la obtención de agentes para mejorar la microcirculación y el tratamiento de la senilidad", según la reivindicación 1, caracterizadas esencialmente por el hecho de aplicar la composición en el tratamiento del shock hemorrágico.

4. Mejoras en el objeto de la patente principal nº 331.392 por "Perfeccionamientos para la obtención de agentes para mejorar la microcirculación y el tratamiento de la senilidad", según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la composición es aplicada como medio de tratamiento en el shock endotoxínico.

5. Mejoras en el objeto de la patente principal nº 331.392 por "Perfeccionamientos para la obtención de agentes para mejorar la microcirculación y el tratamiento de la senilidad", según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la composición es formulada en forma de líquido para administración mediante infusión continua.

6. Mejoras en el objeto de la patente principal nº 331.392 por "Perfeccionamientos para la obtención de agentes para mejorar la microcirculación y el tratamiento de la senilidad", según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la composición es administrada en forma de infusión, conjuntamente con una transfusión de sangre, para el tratamiento del shock hemorrágico.

7. Mejoras en el objeto de la patente principal nº 331.392 por "Perfeccionamientos para la obtención de agentes para mejorar la microcirculación y el tratamiento



de la senilidad", según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el miembro elegido es la beta-(2-piridil)-etil-metilamina.

5. 8. Mejoras en el objeto de la patente principal nº 331.392 por "Perfeccionamientos para la obtención de agentes para mejorar la microcirculación y el tratamiento de la senilidad".

La presente memoria consta de once hojas foliadas escritas a máquina por una sola cara.

Barcelona, 8 de julio de 1970.

UNIMED, INC.

p.a.