

386308

29



SECCION TECNICA  
CLASIFICACION I. P. C.  
CLASE A61  
SUBCLASE K

P.- 46.441  
Case 1/355

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por 20 años

A nombre de C.H. BOEHRINGER SOHN

entidad alemana

con domicilio en Ingelheim/Rhein, República Federal  
Alemana

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE PRODUCTOS  
A BASE DE METOBROMURO DE N-ISOPROPIL-NORATROPINIO"

(Clase Internacional A61k, G07o)

27-3-73

386308



El invento concierne a un agente para el tratamiento de enfermedades obstructivas de las vías respiratorias, que contiene una sal cuaternaria de éster de ácido N-isopropil-N-metil-nortropin-trópico con un anión fisiológicamente compatible, eventualmente en combinación con un agente mucolítico y/o broncoespasmodítico.

En calidad de aniones fisiológicamente compatibles de las sales cuaternarias de ésteres de ácido N-isopropil-N-metil-nortropin-trópico pueden utilizarse por ejemplo los aniones del ácido bromhídrico, del ácido nítrico y del ácido metosulfónico.

La preparación de sales cuaternarias de ésteres de ácido N-isopropil-N-metil-nortropin-trópico es conocida por la patente española Nº 348.538. De modo sorprendente, estas sales poseen un excelente efecto en las enfermedades obstructivas de los pulmones. En comparación con la atropina, se necesita por inhalación sólo una cuarentaava parte de la cantidad de sustancia activa para lograr los mismos efectos. Además, la sustancia de acuerdo con el invento tiene la ventaja de que no se observa ninguna de las complicaciones o de los efectos secundarios que aparecen al utilizar atropina, todo ello como demostraremos luego.

Las sales cuaternarias de ésteres de ácido N-isopropil-N-metil-nortropin-trópico pueden ser combinadas con otros compuestos farmacéuticos, por ejemplo agentes broncoespasmodíticos y/o mucolíticos. Mucolíticos especialmente buenos se han conocido a partir de la química de la cisteína. Por ejemplo, se pueden utilizar N-acetil-L-(+)-cisteína y clorhidrato de ácido cisteín-N-acético.

386308

9 ENE 19



La administración del agente de acuerdo con el invento  
tiene lugar por inhalación, exclusivamente, a diferencia  
de las formas de administración que se citaron en dicha  
Patente española. La sustancia activa es disuelta en un  
5 líquido fisiológicamente inocuo, preferiblemente agua,  
y es nebulizada con ayuda de aparatos apropiados. En otra  
forma de realización, la sustancia activa, en caso nece-  
sario en presencia de un agente favorecedor de la disolu-  
ción o de un agente auxiliar de suspensión, es disuelta  
10 o suspendida en un gas propulsor fisiológicamente inocuo-  
licuado por compresión y/o por enfriamiento -. Con ayuda  
de un frasco de aerosoles usual, eventualmente con dispo-  
sitivo dosificador, se puede producir de modo cómodo un  
aerosol inhalable.

15 Los siguientes ejemplos explican el inven-  
to, pero sin limitar su extensión:

Ejemplo 1.

Aerosol dosificador:

20	Metobromuro de éster de ácido N-isopropil- nortropin-trópico	0,007 - 1,43 %
	Sustancia tensioactiva, por ejemplo trioleato de sorbitano	0,05 - 2%
	Monofluorotriclorometano	hasta 100%
	Difluorodichlorometano 40 : 60	
25	Dosificación individual por cada acciona miento	5 - 1000 $\gamma$

Ejemplo 2.

Combinación de aerosol dosificador con un agente broncoespas  
molítico

30	Metobromuro de éster de ácido N-isopropil- nortropin-trópico	0,00 - 1,43%
----	---	--------------

386308

9 ENE.



Bromhidrato de 1-(3,5-dioxifenil)-1-oxi-  
2-[1-(4-oxi-fenil)-iso-propil]aminoetano 0,0715 - 0,286%

Sustancia tensioactiva, por ejemplo trio-  
leato de sorbitano 0,05 - 2%

Monofluorotriclorometano:

5 Difluorodiclorometano 40:60 hasta 100%

Dosificación individual por cada accio-  
namiento 5 - 1000 $\mu$ g  
50 - 200 $\mu$ g

Ejemplo 3:

10 Combinación con cloruro de N-ciclohexil-N-metil-(2-amino-  
3,5-dibromobencil)-amonio

Metobromuro de éster de ácido N-isopropil-  
nortropin-trópico 0,007 - 1,0%

Solución de cloruro de N-ciclohexil-N-  
metil-(2-amino-3,5-dibromobencil)-amo-  
nio [2 mg/ml] hasta 100%

15 Ejemplo 4:

Combinación con agente mucolítico

Metobromuro de éster de ácido N-isopropil-  
nortropin-trópico 0,007 - 1,0 %

20 Solución de N-acetil-L-(+)-cisteína o  
de clorhidrato de ácido cisteín-N-  
acético [0,2 g/ml] hasta 100%

Ejemplo 5

Metobromuro de éster de ácido N-isopropil-  
nortropin-trópico 0,005 - 0,4%

Tampón de fosfato de pH 5 hasta 100%

25 Las soluciones de acuerdo con los ejemplos  
3 a 5 son nebulizadas en aparatos inhaladores usuales, pa-  
ra la administración.

30 La presente solicitud que corresponde a la  
presentada en la República Federal Alemana el 12 de Diciem-  
bre de 1.969, bajo el número P 19 62 496.5, se acoge a los

386308



beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre  
Propiedad Industrial.

5

- REIVINDICACIONES -

10

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 que se recogen en las reivindicaciones si-  
guientes:

15

1ª.- Un procedimiento para la preparación de  
productos a base de metobromuro de N-isopropil-noratro-  
pinio, caracterizado porque se disuelve de 0,001 a 3,0%,  
con preferencia de 0,005 a 1,5%, de sal cuaternaria de  
éster de ácido N-isopropil-N-metil-nortropin-trópico con  
un anión fisiológicamente compatible en un líquido fisi-  
ológicamente inocuo y, eventualmente, junto con un agente  
mucolítico y/o broncoespasmodítico y esta solución se di-  
suelve o suspende en un gas propulsor fisiológicamente

25

14-11-73

- 5 -

386308



inocuo licuado por compresión y/o enfriamiento.

5 2ª.- Un procedimiento según la reivindicación  
1ª, caracterizado porque la sustancia activa, sal cuater-  
naria de éster de ácido N-isopropil-N-metil-nortropin-  
-trópico, se dispersa en una fase gaseosa, con ayuda de  
aparatos apropiados, para obtener una nebulización o  
aerosol inhalables.

10 3ª.- Un procedimiento para la preparacion de  
productos a base de metobromuro de N-isopropil-noratro-  
pinio.

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

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

15

16 NOV. 1973

Madrid,

P.A.

Alfonso de Eizaburu  
Por Poderes.

20

14-11-73