

405567

-4



Int. Cl.²: AG1K

405567

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un...a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: BEECHAM GROUP LIMITED

RESIDENCIA: Beecham House, Great West Road, BRENT-
FORD, Middlesex, Inglaterra.

ENUNCIADO: UN METODO PARA LA OBTENCION DE UN PRE-
PARADO FARMACEUTICO ADECUADO PARA EL TRA-
TAMIENTO Y PROFILAXIS DE ESTADOS TALES
COMO ASMA EXTRINSECO O FIEBRE DEL HENO.

Prioridad: Patente Británica n.º 36976 del 6-8-71

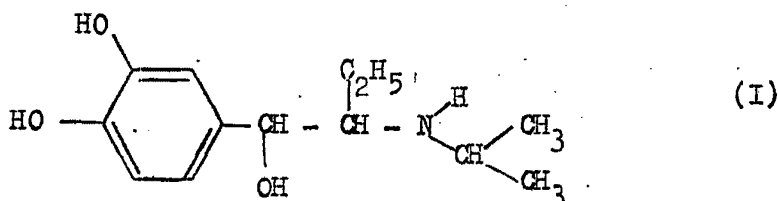
MP.

405567



1 Esta invención se refiere a una composición far-
macéutica, que se encuentra en forma de un polvo fino ade-
cuado para insuflación, que contiene como componente activo
5 1-(3,4-dihidroxifenil)-2-isopropilamino-1-butanol o una sal
de adición con ácido del mismo, no tóxica. Esta composición
es útil en la inhibición de los efectos de ciertos tipos de
reacciones antígeno-anticuerpo y, por lo tanto, en la pro-
filaxis y tratamiento de trastornos tales como asma extrín-
sico y fibre del heno.

10 El compuesto 1-(3,4-dihidroxifenil)-2-isopropil-
amino-1-butanol tiene la estructura (I):



y en adelante será denominado compuesto (I).

20 El compuesto (I) es un compuesto conocido que ha
sido utilizado en el pasado como broncodilatador en el tra-
tamiento de los ataques asmáticos. Se ha vendido en dos for-
mas, en forma de tableta para terapia oral y en forma de
suspensión en un envase presurizado que produce una pulve-
rización aerosol para la terapia por inhalación. Los com-
puestos de estructura similar a la del compuesto (I) ("las
25 fenilalcanclaminas") se conocen por inhibir la liberación
de las sustancias mediadoras, como histamina, que son res-
ponsables de la mediación de estados alérgicos y esta in-
vención se basa en el descubrimiento de que esta última pro-
piedad del compuesto (I) puede ser explotada en una nueva
30 composición farmacéutica.



405567

1 De acuerdo con esta invención, se proporciona una
composición farmacéutica que contiene el compuesto (I) o
una de sus sales de adición con ácido no tóxicas y por lo
menos un vehículo sólido farmacéuticamente aceptable, sus-
5 tancialmente no higroscópico, encontrándose dicha compo-
sición en forma de polvo fluido constituido por partículas,
todas ellas prácticamente de un diámetro inferior a 50 mi-
cras. Preferiblemente el tamaño de partícula es tal que por
lo menos el 90 % del número de las partículas tiene un diá-
10 metro inferior a 5 micras.

De acuerdo con una realización preferida de esta
invención, se proporciona una dosis unitaria farmacéutica
que comprende una cápsula hueca perforable que contiene
un polvo fluido constituido por partículas todas ellas prác-
15 ticamente con diámetros inferiores a 50 micras, cuyo polvo
contiene el compuesto (I) o una sal de adición con ácido
del mismo, no tóxica y por lo menos un vehículo sólido far-
macéuticamente aceptable, sustancialmente no higroscópico,
conteniendo dicha dosis unitaria de 0,1 a 1,5 mg de compues-
20 to (I) o, cuando se emplea una sal de adición con ácido del
compuesto, no tóxica, el equivalente a 0,1 a 1,5 mg de com-
puesto (I). Preferiblemente, la dosis unitaria está consti-
tuída por una cápsula de gelatina dura perforable que con-
tiene de 200 µg a 500 µg de compuesto (I) o, cuando se em-
25 plea una sal de adición con ácido, el equivalente a 200-
500 µg del compuesto (I). Una sal de adición con ácido ade-
cuada es el metanosulfonato y, en este caso, la dosis unita-
ria puede contener 350 µg de la sal.

Los vehículos sólidos adecuados sustancialmente
30 no higroscópicos son lactosa y manitol, siendo preferida la

405567



1 primera. Las composiciones de acuerdo con esta invención
pueden ser preparadas mezclando el componente activo con el
vehículo sólido y después micronizando la combinación hasta
que se obtienen partículas del tamaño correcto. Habitualmen-
5 te será preferible granular la mezcla de compuesto (I) y ve-
hículo antes de su micronización.

El polvo micronizado puede ser introducido después
en cápsulas para producir dosis unitarias que contienen la
cantidad deseada de ingrediente activo, adecuadas para uso
10 en dispositivos de insuflación como los descritos en la me-
moria de las patentes inglesas núms. 1.182.779 y 1.122.284.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención en
algunas de sus realizaciones específicas.

EJEMPLO 1

15 Se añaden 5 ml de alcohol isopropílico a 50 g de
monohidrato de lactosa en partes alícuotas de 1 ml. Después
de cada adición, el polvo se mezcla íntimamente para obte-
ner una buena distribución. Se disuelven 875 mg de metano-
sulfonato de isoetarina en 2 ml de agua y se añade gota a
20 gota a la lactosa con agitación constante. La vasija que
contiene la solución de isoetarina se mezcla con tres por-
ciones alícuotas de 1 ml de agua y las aguas de lavado se
agregan a la lactosa. Después de mezclar de nuevo para ob-
tener una buena distribución, la mezcla granulada se seca
25 en una estufa de aire caliente a 30°C durante 2 horas.

Los gránulos secos se pulverizan en un mortero y
el polvo se microniza después en un pulverizador microniza-
dor de chorro fluído con un tamaño de malla de 2" (5,08 cm)
y un caudal de aire de 20 pies³/minuto (0,54 m³/minuto).
30 Después se introducen partes alícuotas de 20,35 mg del pol-



405567 - 4

1 vo micronizado en cápsulas del nº 2.

La mayor parte de las partículas del polvo micronizado se encuentran dentro de un intervalo de tamaños de 5 a 20 μ , aunque se ha producido una granulación muy ligera, dando unos pocos gránulos de hasta 100 μ de diámetro. El contenido en humedad del polvo micronizado, determinado por el método de Karl-Fischer, es del 4,6% en peso/peso.

EJEMPLO 2

Se añaden poco a poco 20 g de manitol a 350 mg de metanosulfonato de isoetarina y se mezcla íntimamente. La mezcla se calienta en un calentador electrotérmico a una temperatura de 180°C y se continúa calentando a esta temperatura con agitación constante hasta que desaparecen todos los terrones. La masa fundida se retira después del calor y se deja solidificar. La masa sólida se desmenuza, se pulveriza en un mortero y se microniza como en el Ejemplo 1. Se introducen partes alícuotas de 20,35 mg del polvo micronizado en cápsulas del nº 2.

La mayor parte de las partículas de polvo micronizado se encuentran dentro de un intervalo de tamaños de 5 a 20 μ , aunque se ha producido una ligera granulación que da lugar a algunas partículas con un diámetro de hasta 100 μ . El contenido en humedad del polvo, medido por el método de Karl-Fischer, es de 0,39 % en peso/volumen.

EJEMPLO 3

Propiedades biológicas de la isoetarina

Ensayo de anafilaxis cutánea pasiva en ratas.

Las actividades de los compuestos fueron comparadas utilizando el ensayo de anafilaxis cutánea pasiva en ratas b,c. Por un método similar al utilizado por Mota^d, se cul-

405567



1 tiva en ratas un suero que contiene anticuerpo homocitotró-
pico termolábil.

5 Unas ratas macho de 250-300 g son inyectadas intra-
peritonealmente con 0,5 ml de vacuna B. pertussis (4 x
10¹⁰/ml) y subcutáneamente con 0,5 ml de una emulsión de
100 mg de ovoalbúmina en 2 ml de solución salina y 3 ml de
coadyuvante de Freund incompleto. Las ratas son sangradas
por punción cardíaca al decimoctavo día, se reúne la san-
gre de todas ellas, se separa y se mantiene el suero a
10 -20°C, descongelándolo solamente una vez antes de su uso.

15 En unos puntos separados de la superficie dorsal
afeitada de una rata de 250-350 g se inyectan por vía in-
tradérmica 0,1 ml de cada una de las 6 diluciones seriadas
al doble del suero en solución salina al 0,9 %. Setenta y
dos horas más tarde los animales son atacados por inyección
intravenosa de 0,3 ml de ovoalbúmina al 1 % mezclada con
0,1 ml de una solución al 5% de azul cielo de pontamina,
ambas en solución salina isotónica regulada con fosfato a
20 pH 7,2 (S.R.P.). Al cabo de 20 minutos se sacrifican las ra-
tas y se mide el diámetro de los cardenales azules en los
puntos de inyección del anticuerpo. La dilución inicial del
suero se ajusta de manera que no haya respuesta, después --
del ataque, en el punto de inyección de la dilución máxima
y una respuesta máxima a las dos o tres diluciones más ba-
25 jas. Típicamente, se utilizan seis diluciones seriadas al
doble de suero desde 1/4 a 1/128.

30 Se ha determinado la capacidad de los compuestos
para reducir el diámetro de los cardenales en los puntos --
de inyección de las diluciones de anticuerpo, que en todos
los controles dieron una respuesta inferior a la máxima. Se



405567

1 inyectaron 0,2 ml por cada 100 g de peso corporal de dilu-
 ciones adecuadas de la droga en S.R.P., por vía subcutánea
 en la región de la nuca, cada dilución en un grupo de 6 ani-
 males, inmediatamente antes del ataque intravenoso con albú-
 5 mina de huevo. Se inyectaron unos grupos de control de 6 ani-
 males con 0,2 ml por 100 g de peso corporal de S.R.P. antes
 del ataque. Las diluciones en S.R.P. de los materiales ex-
 perimentales se prepararon a partir de una solución de --
 1 mg/ml en S.R.P. conteniendo 0,5 mg/ml de metabisulfito --
 10 sódico.

 Los resultados obtenidos se encuentran en la Ta-
 bla I.

Referencias

- a. E. Fodor, V. Bruckner, J. Kiss y G. Ohegyi.
 15 J. Org. Chem. 14, 337 (1949).
- b. A. Ovary y O.G. Bier. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.
 81, 584 (1952).
- c. J. Goose y A.M. J.N. Blair. Immunology, 16, 749 (1969).
- d. I. Mota. Immunology, 7, 681 (1964).

20

25

30



405567

1

% de inhibición de A.C.P. = $100 (1 - a/b)$

5

a = La media de la suma de los diámetros de los cardenales producidos en el grupo experimental de animales en los puntos de inyección del anticuerpo cuando todos los animales del grupo de control dan una respuesta inferior a la máxima.

10

b = Media de la suma de los diámetros de los cardenales producidos en el grupo de control de animales en los puntos de inyección de anticuerpo cuando todos los animales del grupo dan una respuesta inferior a la máxima.

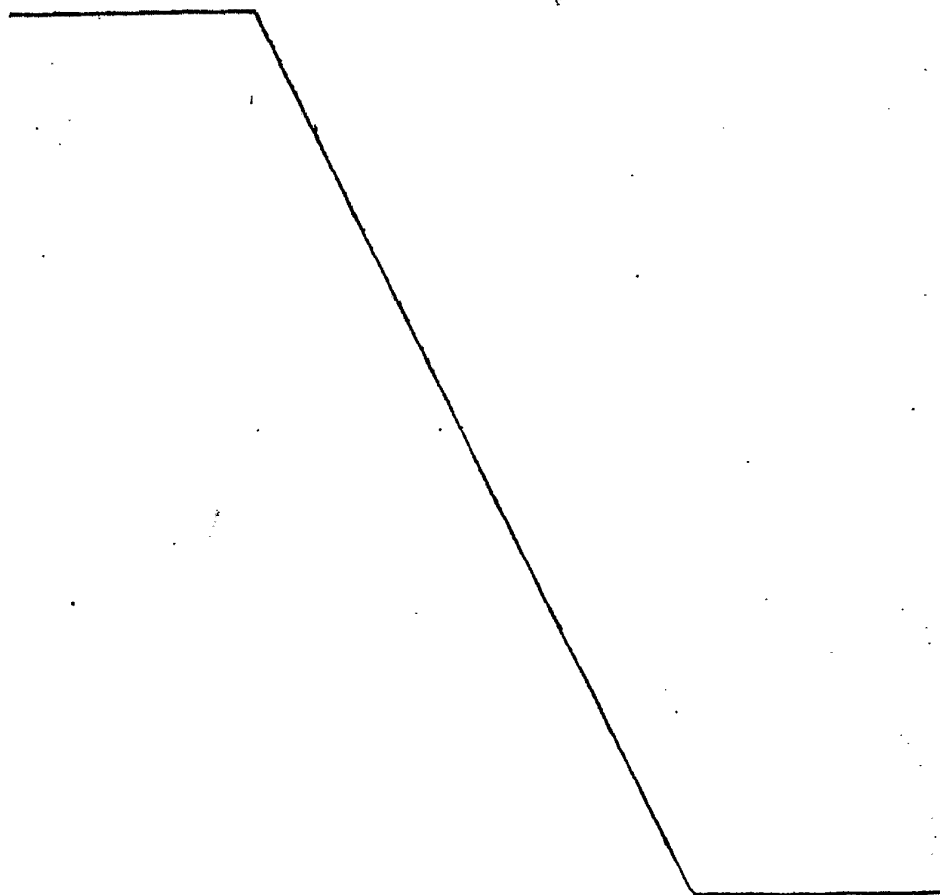
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes:

15

20

25

30





405567

1

REIVINDICACIONES

5

10

15

20

25

30

De

1. Un método para la obtención de un preparado farmacéutico adecuado para el tratamiento y profilaxis de estados tales como asma extrínseco o fiebre del heno, que consiste en mezclar 1-(3,4-dihidroxifenil)-2-isopropilamino-1-butanol, o una sal de adición con ácidos del mismo farmacéuticamente aceptable, con por lo menos un vehículo sólido no higroscópico y farmacéuticamente aceptable y micronizar la mezcla resultante para formar un polvo fluido constituido por partículas todas ellas sustancialmente con un diámetro inferior a 50 micras.

2. Un método según la Reivindicación 1, en el que la mezcla es micronizada para formar un polvo fluido constituido por partículas de las cuales por lo menos el 90 % en número tiene un diámetro inferior a 5 micras.

3. Un método según las Reivindicaciones 1 o 2, en el que la mezcla es granulada antes de la micronización.

4. Un método según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, en el que el polvo micronizado es introducido en cápsulas huecas perforables, de manera que cada cápsula contiene de 0,1 a 1,5 mg de 1-(3,4-dihidroxifenil)-2-isopropilamino-1-butanol o, cuando se emplea una sal de adición con ácido de dicho compuesto, el equivalente a 0,1-1,5 mg del compuesto.

5. Un método según la Reivindicación 4, en el que cada cápsula se llena con 200 a 500 µg de 1-(3,4-dihidroxifenil)-2-isopropilamino-1-butanol o, cuando se emplea una sal de adición con ácido de dicho compuesto, el equivalente de 200 a 500 µg de dicho compuesto.

6. Se reivindica por último, como objeto sobre el



405567

1 que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:
UN METODO PARA LA OBTENCION DE UN PREPARADO FARMACEUTICO
ADECUADO PARA EL TRATAMIENTO Y PROFILAXIS DE ESTADOS TALES
COMO ASMA EXTRINSECO O FIEBRE DEL HENO.

5 Todo conforme queda descrito y reivindicao en la
presente memoria descriptiva, que consta de once páginas me-
canografiadas .

Madrid, 4 de Agosto de 1.972

BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25

30

Pg