

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

Concedido el Registro de acuerdo
con los datos que figuran en la pre-
sente descripción y según el con-
tenido de la Memoria adjunta.

(10) ES (11) (21) (22)

NUMERO	472892
FECHA DE PRESENTACION	31-7-78

(10) A 1



ESPAÑA

(Case AHP-7001)

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO	(32) FECHA	(33) PAIS
821.051	1 Agosto 1.977	U.S.A.

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL	(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D; A61K	

(54) TITULO DE LA INVENCION

"PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE COMPOSICIONES DERIVADAS DE ACIDO
1,3-DIOXO-1H-BENZ/d,e/ ISOQUINOLIN-2(3H)-ACETICO"

(71) SOLICITANTE (S)

AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

685 Third Avenue, New York, New York 10017 U.S.A.

(72) INVENTOR (ES)

SONG-LING LIN , MATURU KRISHNA PRAMODA

(73) TITULAR (ES)

AMERICAN HOME PRODUCTS CORPORATION

(74) REPRESENTANTE

D. JAIME ISERN CUYAS, Abogado-Agente Oficial de la Propiedad Industrial

POOR
QUALITY

MEMORIA DESCRIPTIVA

En la patente estadounidense nº 3.821.383, que se cita aquí como referencia, se describe el empleo del ácido 1,3-dioxo-1H-benz[d,e]isoquinolin-2(3H)-acético, en lo sucesivo denominado en ciertas ocasiones como "alrestatin", y sus sales, para prevenir o aliviar complicaciones diabéticas. Sin embargo, las formulaciones tópicas aquí descritas, ilustran la preparación de composiciones líquidas que contienen hasta 20 mg/cc o hasta 2,0% en peso por volumen del ingrediente activo y un pH de 7,2-7,6.

La hidroxietil-celulosa se ha utilizado en soluciones de humectación de lentes de contacto y en soluciones de lavado de los ojos, tal como se describe, por ejemplo, en las patentes británicas 1.340.516 y 1.337.105. La hidroxietil-celulosa se ha incorporado también en soluciones de la dexametasona corticosteroide administradas tópicamente, para favorecer su absorción ocular, Arch Ophthal, 77:234 (1967). Se ha utilizado también para potenciar la respuesta pupilar de la pilocarpina y fenilepinfrina tal como se describe en la patente británica nº 1.340.518. Sin embargo, estas últimas formulaciones contienen también otros formadores de viscosidad y un agente tensoactivo, al igual que la solución de dexametasona antes descrita.

El Alrestatin se ha utilizado también en una composición con metilcelulosa para el tratamiento tópico de cataratas por galactosa tal como describe Varma y Col en Documenta Ophthal., Proceedings Series, 8, 305-309 (1976). Los autores exponen en la página 308 que no se obtiene ventaja utilizando la composición líquida o en unguento conteniendo ambas metil-celulosa, dependiendo los resultados solo de Alrestatin. Además, se ha descubierto que la composición de

Alrestatin/metilcelulosa no puede pro prepararse con los métodos descritos por Varma y col. Así pues, se observó un denso precipitado blanco y en un segundo caso se observaron dos fases, una con un precipitado.

5 De conformidad con el presente invento se incorpora la hidroxietil-celulosa en composiciones acuosas de ácido 1,3-dioxo-1H-benz[d,e]isoquinolin-2(3H)-acético o una sal respectiva aceptable en farmacia, presentando dichas composiciones un pH de alrededor de 6.

10 Las composiciones de este invento comprenderían una solución acuosa, a un pH de alrededor de 6, de aproximadamente el 0,5% a aproximadamente el 1,5% de hidroxietil-celulosa y alrededor de 2,0% a alrededor de 12,5% de ácido 1,3-dioxo-1H-benz[d,e]-isoquinolin-2(3H)-acético o una sal respectiva aceptable en farmacia. La sal preferida en las composiciones de este invento es la sal potásica. Las composiciones de este invento proporcionan penetración ocular mejorada del inhibidor de aldosa-reductasa, alrestatin, sobre aquellas formulaciones que no contienen la hidroxietil-celulosa. Se ha apreciado también que la inclusión de un tensoactivo, tal como polisorbato 80, en las composiciones de alrestatin-hidroxietil-celulosa de este invento no proporciona un efecto beneficioso sorprendente sobre la penetración ocular de alrestatin.

25 La efectividad de las composiciones de este invento en proporcionar penetración ocular mejorada de alrestatin se demostró en el experimento siguiente:

30 Se prepararon las composiciones siguientes conteniendo alrestatin, el ácido 1,3-dioxo-1H-benz[d,e]isoquinolin-2(3H)-acético inhibidor enzimático en forma de su sal potásica.

	A	B
Acido de Alrestatin	12,00 g	12,00 g
Hidroxietil-celulosa	-	1,50 g
Hidroxido potásico	3,25 g	3,25 g
Cloruro de benzalkonio al 17%	0,06 cc	0,06 cc
5 Acido EDTA	0,10 g	0,10 g
KOH o HCl Cantidad suficiente hasta	pH 6	pH 6
Agua destilada cant. suf. hasta	100 cc	100 cc

10 Las formulaciones anteriores se prepararon adicionando pellas de hidróxido potásico, ácido EDTA y alrestatin a 90 cc de agua destilada con agitación hasta la completa disolución. Luego se adicionó a la solución cloruro de benzalkonio, se ajustó el pH a 6, y se adicio-

15 nó agua destilada hasta completar el volumen. Se filtró la solución y se adicionó hidroxietil-celulosa y se agitó bajo elevada cizalladura. Luego se filtraron las soluciones respectivas A y B y se sometieron a autocla-

ve.

20 Estas formulaciones se instilaron en los ojos de conejos sin anestesia y se midió la concentración de alrestatin en el humor acuoso, en el cristalino y en la córnea. La solución de prueba se aplicó a ambos ojos en la proporción de 1 gota/hora durante un periodo de 6

25 horas y se sacrificaron los animales 1 hora después de la última aplicación. Se extrajo el líquido de humor acuoso mediante una jeringa y se disectó el cristalino y la córnea.

30 La media de los resultados obtenidos en 12 conejos fue como sigue:

Conc. de Alrestatin		A	B
Humor acuoso	mcg/cc	8,5	17,5
Córnea	mcg/g	78,0	158,0
Cristalino	mcg/g	0,5	0,8

5.

NOTA

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones.

10.

1.- Procedimiento para la preparación de composiciones derivadas de ácido 1,3-dioxo-1H-benz[d,e]isoquinolin-2(3H)-acético y sus sales farmacéuticamente aceptables, aptas mediante aplicación tópica para prevenir o aliviar complicaciones asociadas con diabetes mellitus consti-

15.

tuidas por cataratas y retinopatías, caracterizado porque comprende una primera etapa en la que el ácido 1,3-dioxo-1H-benz[d,e]isoquinolin-2(3H)-acético se trata en fase acuosa con un alcalí hasta completar su disolución, se ajusta a continuación el pH a un valor alrededor de 6, se lleva la masa

20.

hasta una concentración entre 2,0 y 12,5% del citado ácido de partida y, el producto así obtenido y filtrado se trata, en una segunda etapa, con una proporción comprendida entre el 0,5 y el 1,5% de hidroxietilcelulosa, manteniendo la masa bajo elevada agitación hasta lograr la total estabiliza-

25.

ción de la composición, que finalmente se clasifica por filtración.

2.- Procedimiento para la preparación de derivados de ácido 1,3-dioxo-1H-benz[d,e]isoquinolin-2(3H)-acético.

30.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 6 páginas foliadas y

escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 31 de Julio de 1978

P.a.

JAI ME IBERN

P. D.



Firmado: JESUS PICAZO