



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 270 455**

51 Int. Cl.:
A61K 31/47 (2006.01)
A61P 11/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **97912381 .7**
86 Fecha de presentación : **19.11.1997**
87 Número de publicación de la solicitud: **0941083**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **15.09.1999**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que contienen 3-yodo-1,2-propanodiol y que presentan actividad mucolítica.**

30 Prioridad: **20.11.1996 US 754611**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.04.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.04.2007

73 Titular/es: **MedPointe Healthcare Inc.**
1345 Avenue of the Americas
New York, New York 10105, US

72 Inventor/es: **Sofia, Robert, Duane**

74 Agente: **Gil Vega, Víctor**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas que contienen 3-yodo-1,2-propanodiol y que presentan actividad mucolítica.

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen 3-yodo-1,2-propanodiol con actividad mucolítica y que pueden utilizarse en un método terapéutico para aumentar el flujo de salida de fluidos ligeros desde el tracto respiratorio y para licuar la mucosidad tenaz en el árbol bronquial, comprendiendo la administración vía oral de una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéutica efectiva de 3-yodo-1,2-propanodiol junto con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Más en particular, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas en las cuales el 3-yodo-1,2-propanodiol es el único agente mucolítico presente en una cantidad terapéuticamente activa.

Durante mucho tiempo ha existido la extensa creencia de que el yoduro era beneficioso para el tratamiento de condiciones respiratorias, aunque no se hayan desarrollado pruebas clínicas al nivel exigido por las autoridades gubernamentales para conseguir la aprobación con referencia a la utilización de yoduros en tal tratamiento.

Probablemente, el producto mucolítico de yoduro más ampliamente utilizado haya sido el glicerol yodado, tal como se describe en la Patente de Estados Unidos N° 2.872.378. La yodación del glicerol, según dicha patente, resulta en una mezcla isomérica de dímeros de glicerol yodados. Las estructuras precisas y la fórmula química que resulta de la yodación del glicerol no se han establecido por completo, sin embargo, en general es aceptado que se trata de una mezcla isomérica al 67-75% en 2-(1-yodoetil)-1,3-dioxolano-4-metanol ó de 2,3-(2-yodopropilidendioxi)propanol y al 25-33% en 2-(2-yodoetil)-1,3-dioxolano-4-metanol ó 2,3-(3-yodopropilidendioxi)propanol. Aunque, un equipo haya sugerido que los dos mayores componentes del glicerol yodado pueden ser 3-yodo-1,2-propanodiol y glicerol. Véase Cannon, J.M. Brown, R.D. Murrill, E.M. Jameson, C.W.: "Identification of Components in Iodinated Glycerol": *J. Pharm. Sci.* Enero 1989, 78(1), 48-51.

Hemos descubierto ahora que el yoduro orgánico 3-yodo-1,2-propanodiol como agente mucolítico único es aproximadamente 90 veces más eficaz que el glicerol yodado en aumentar la salida de fluidos ligeros desde el tracto respiratorio y en licuar la mucosidad tenaz en el árbol bronquial, tal como se determina en la secreción traqueal de rojo fenol en ratones machos. La secreción traqueal estimulada de rojo fenol es característica de esta actividad mucolítica.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica que tiene actividad mucolítica, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de 3-yodo-1,2-propanodiol como único agente mucolítico, en mezcla junto con uno o más vehículos y diluyentes farmacéuticamente aceptables.

El 3-yodo-1,2-propanodiol se prepara mediante reacción de 3-yodo-1,2-propanodiol con yoduro de sodio y recuperación del producto deseado de la forma que se expone en el ejemplo siguiente.

Normalmente, el proceso para preparar 3-cloro-1,2-propanodiol se lleva cabo en un disolvente seleccionado, por ejemplo, de entre metil etil cetona, diclorometano, 1,2-dicloroetano, triclorometano y mezclas de dos o más de estos disolventes. Las temperaturas a las cuales se realizan las distintas etapas se encuentran preferentemente en el rango de $\pm 5^{\circ}\text{C}$ la temperatura utilizada en los ejemplos.

A continuación se describe además la invención con referencia a los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

3-Yodo-1,2-propanodiol

En un matraz redondo de 3 bocas de fondo de 5 litros provisto de agitador, condensador y tubo de secado se colocan 300 g de 3-cloro-1,2-propanodiol, 900 g de yoduro de sodio anhidro y 2 litros de metil etil cetona. Se agita la mezcla con calor hasta reflujo durante 24 horas. El cloruro de sodio formado es entonces filtrado y el filtrado se lava con 2 x 250 ml de acetona. Se concentra entonces el filtrado a 50°C en un Rotovap a aproximadamente 500 ml o hasta que no haya más disolvente. El aceite y el sólido resultantes se disuelven en 1,5 litros de acetato de etilo y 100 ml de agua. Se separa la capa orgánica y se lava 3 veces con 100 ml de agua que contiene 10 g de tiosulfato por cada 100 ml de agua. Se concentra entonces la capa orgánica a 50°C en un Rotovap. Se añaden 15 g de Dowex 50H⁺ y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 48 horas. Se filtra la mezcla y se concentra a 50°C en un Rotovap utilizando tolueno para eliminar el agua. Se disuelve el aceite resultante en 250 ml de cloroformo a 50°C y se enfría durante toda la noche en un refrigerador con siembra. Se filtra el material y la torta se recupera y lava con 2 x 125 ml de cloroformo enfriado con hielo y 50 ml de tolueno y se seca al aire hasta un peso constante. El rendimiento es de 287,9.

El material es recrystalizado mediante la disolución de 1.250 ml de tolueno que contiene n-butanol al 2% a 90°C . Se añaden 25 g de carbón vegetal y se filtra el material a través de celita y se enjuaga con 150 ml de agua que contiene 10 g de tiosulfato por cada 100 ml.

Se coloca el material en un baño de hielo con buena agitación y se refrigera durante toda la noche. Se filtra el material y se lava la torta con 2 x 100 ml de agua y 3 x 150 ml de tolueno. El material se seca al aire hasta un peso constante, el rendimiento es de 236 g de 3-yodo-1,2-propanodiol en forma de polvo cristalino de color blanquecino con

ES 2 270 455 T3

una pureza del 99,5%, yodo orgánicamente enlazado no inferior al 62,5% peso/peso y no superior al 0,1% peso/peso de yodo libre.

El ejemplo siguiente demuestra el efecto del glicerol yodado y de 3-yodo-1,2-propanodiol sobre la secreción traqueal de rojo fenol en ratones machos.

Ejemplo 2

En esta investigación se utilizaron ratones macho adultos con un peso de 14-40 g. Los animales se aclimataron al ambiente del laboratorio durante un mínimo de cinco días antes de su empleo en los procedimientos experimentales. Se les proporcionó alojamiento en cuartos ambientalmente controlados en los cuales la temperatura, humedad y ventilación fueron reguladas según las necesidades de la especie. Los procedimientos de crianza y cuidados veterinarios se llevaron a cabo conforme a *Guide for Care and Use of Laboratory Animals* (NIH Publication N° 85-23).

La secreción traqueal en los ratones, expresada por la cantidad de colorante de rojo fenol secretado en el lumen de la tráquea, se midió de acuerdo con el método de Engler y Szelenyi. Los ratones machos se colocaron aleatoriamente en grupos de tratamiento apropiados. Cada día del experimento, de uno a cuatro ratones de un grupo recibieron vía oral un vehículo (agua destilada o un 1% de acacia, 0,1 ml/10 g de peso corporal) o un medicamento. Se ensayó cada medicamento a un mínimo de tres niveles de dosis distintos. Cada dosificación de medicamento fue sometida a prueba en al menos seis animales. Los medicamentos se administraron vía oral (0,1 ml/10 g de peso corporal) 30 minutos antes de la inyección intraperitoneal de rojo fenol (500 mg/kg: solución al 5% en solución salina fisiológica, 0,1 ml/10 g de peso corporal). Treinta minutos después de la inyección del rojo fenol, los animales fueron sacrificados exponiéndolos a CO₂. Se extirpó cuidadosamente la tráquea entera y se lavó en 1,0 ml de solución salina fisiológica durante un período de 30 minutos. Posteriormente se añadió 0,1 ml de NaOH 1M a los lavados traqueales para estabilizar el pH del fluido de lavado. La cantidad de rojo fenol fue medida fotométricamente a 546 nm en un espectrofotómetro Beckman Modelo 25.

La cantidad de rojo fenol secretado en el lumen traqueal, expresada en $\mu\text{g}/10$ g de peso corporal/hora, se determinó según la fórmula de Graziani y Cazzulani:

$$S = s \frac{V}{W} \times 10$$

donde:

S = rojo fenol secretado por cada 10 g de peso corporal y por hora ($\mu\text{g}/10$ g/hora)

s = intensidad de la emisión de rojo fenol contenido en 1,0 ml de lavado traqueal determinada a partir de la curva estándar de rojo fenol (0,5; 1,5 y 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$).

V = volumen del lavado traqueal (1,0 ml).

W = peso corporal de los ratones expresado en gramos.

Se expresaron los resultados como media de $\pm$ S.F.M. La significancia estadística se evaluó mediante el test-t de medias independientes, en el cual $P < 0,05$ se considera significativo en comparación con el control apropiado.

El incremento porcentual en la secreción traqueal de rojo fenol por cada dosis de un medicamento se determinó utilizando la fórmula siguiente:

$$\% \text{ Incremento} = \frac{T - C}{C} \times 100$$

T = secreción traqueal de rojo fenol ($\mu\text{g}/10\text{g}/\text{h}$) en ratones tratados cada día.

C = secreción traqueal de rojo fenol ($\mu\text{g}/10\text{g}/\text{h}$) en ratones no tratados cada día.

Se calculó la línea de ajuste óptimo a partir de la curva de respuesta a la dosis de cada medicamento y se determinó la ED₅₀ (mg/kg), es decir la dosis que estimula la secreción traqueal de rojo fenol un 50% por encima del nivel del control, y se calcularon también los límites de confianza al 95%.

El glicerol yodado, el 3-yodo-1,2-propanodiol, el yoduro de potasio, la N-acetilcisteína y el albuterol provocaron un incremento dosis-dependiente en la secreción traqueal de rojo fenol en los ratones (Tabla 1). Las ED₅₀s calculadas (mg/kg, p.o., 30 minutos) fueron las siguientes: glicerol yodado = 68,3; 3-yodo-1,2-propanodiol = 0,75; albuterol = 0,18; N-acetilcisteína = 61,8; y yoduro de potasio = -200. La bromhexina (3, 30 y 100 mg/kg, p.o., 30 minutos) ejerció un efecto no relacionado con la dosis de débil a moderado (ED₅₀ > 100 mg/kg) (Tabla 1).

ES 2 270 455 T3

Los datos obtenidos muestran que el glicerol yodado y el 3-yodo-1,2-propanodiol estimulan la secreción traqueal de rojo fenol, lo cual es característico de la actividad mucolítica. El 3-yodo-1,2-propanodiol es aproximadamente 90 veces más efectivo que el glicerol yodado en la estimulación de la secreción traqueal de rojo fenol en ratones.

El albuterol y el yoduro de potasio estimularon también la secreción traqueal de rojo fenol en los ratones con un ED50 oral de 0,18 y 200 mg/kg, respectivamente. Anteriormente se había informado otras ED50 oral de aproximadamente 4 y 4.000 mg/kg para el albuterol y el yoduro de potasio, respectivamente. La bromhexina produjo un incremento significativo en la secreción traqueal de rojo fenol solamente a 100 mg/kg, p.o., pero no a 3 ó 30 mg/kg. De forma similar, otros indicaron poca o ninguna actividad de la bromhexina en la broncosecreción a 40 mg/kg, p.o. en ratones. Se ha indicado que la administración subcutánea de bromhexina a 20-80 mg/kg 15 minutos antes de la inyección de rojo fenol provocaba un incremento dosis dependiente (del 10 al 42%) de la secreción traqueal en ratones.

Es sabido que los medicamentos expectorantes/mucolíticos desarrollan su actividad antitusiva aumentando la salida de fluidos desde el tracto respiratorio. Se ha descubierto que el 3-yodo-1,2-propanodiol y el glicerol yodado ejercen un efecto antitusivo contra respuestas tusivas inducidas por ácido cítrico (aerosol) en cobayas y después de la estimulación mecánica o eléctrica en gatos. La capacidad del 3-yodo-1,2-propanodiol y del glicerol yodado para aumentar las secreciones traqueales serosas también puede desempeñar un papel en dicha actividad antitusiva en cobayas y gatos.

Los resultados de la investigación anteriormente mencionada enunciados en la Tabla 1 demuestran claramente lo siguiente:

El 3-yodo-1,2-propanodiol y el glicerol yodado ejercieron una estimulación dosis dependiente de la secreción traqueobronquial de rojo fenol en ratones con un ED50 oral de 0,75 y 68,3 mg/kg, respectivamente. Los resultados demuestran su actividad mucolítica en este sistema de modelo animal; y

Los resultados obtenidos muestran que tanto el 3-yodo-1,2-propanodiol como el glicerol yodado son efectivos en la estimulación de la secreción traqueal de rojo fenol en ratones, sin embargo, el 3-yodo-1,2-propanodiol es aproximadamente 90 veces más efectivo que el glicerol yodado.

TABLA 1

Efecto de 3-yodo-1,2-propanodiol, Glicerol Yodado, Bromhexina, Albuterol, Yoduro de Potasio y N-acetilcisteína en la Secreción Traqueal de Rojo Fenol en Ratones

Medicamento	Dosis oral mg/kg	Secreción de rojo fenol (µg/10g/h)		% Cambio	ED50†
		Control	Tratado		
3-yodo-1,2-propanodiol	0,3		1,02±0,06* (10)	37,5±8,01	0,75 (0,11-5,2)
	1,0	0,74±0,08 (14)	1,16±0,13* (11)	56,55±17,83	
	10,0		1,32±0,16* (11)	77,36±21,67	
	30,0		1,56±0,23* (11)	110,45±31,5	
Glicerol yodado ¹	30,0	0,39±0,10 (11)	0,92±0,10 (11)	0,0±0,0	68,3 (57,9±80,8)
	50,0	0,99±0,10 (11)	1,17±0,06 (11)	19,8±6,1	
	75,0	0,64±0,04 (12)	1,00±0,10* (6)	61,4±14,9	
	100,0	0,99±0,10 (11)	2,71±0,41* (11)	172,4±41,6	
Yoduro de potasio	50,0	0,64±0,40 (12)	0,67±0,07 (11)	5,1±11,2	-200
	100,0	0,99±0,10 (11)	1,47±0,15* (11)	45,8±14,2	
	200,0	0,64±0,40 (12)	0,96±0,10* (11)	49,1±12,2	
Bromhexina	3,0	0,99±0,10 (11)	1,20±0,13 (11)	20,9±12,9	> 100
	30,0	0,71±0,08 (7)	0,67±0,10 (7)	0±0	

ES 2 270 455 T3

	100,0	0,64±0,04 (12)	0,90±0,10* (10)	40,6±17,0	
N-acetilcisteína	10,0	0,71±0,08 (7)	0,66±0,06 (8)	2,3±13,2	
	50,0	0,71±0,08 (7)	1,00±0,08* (7)	51,6±10,6	61,8
	200,0	0,74±0,08 (14)	1,30±0,12* (11)	75,7±1,5	(29,3-130,1)
Albuterol	0,1	0,71±0,08 (7)	0,85±0,08 (8)	20,5±10,6	
	0,3	0,71±0,08 (7)	1,30±0,16* (6)	78,4±22,9	0,18
	1,0	0,74±0,08 (14)	1,60±0,09* (11)	118,6±11,6	(0,33-0,27)

† Organidin® de Wallace Laboratories, Cranbury, New Jersey

Los valores son medias de ± SFM

* P<0,05 en comparación con los controles respectivos.

Los números entre paréntesis indican el número de observaciones.

† Dosis de un medicamento que estimula la secreción traqueal en un 50% por encima del control.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención se administran vía oral en mezcla junto con vehículos compatibles usuales, diluyentes, etc.

El ingrediente activo el 3-yodo-1,2-propanodiol puede formularse en pastillas de la manera usual junto con otros ingredientes tales como almidón de maíz, fosfato de calcio dibásico, Rojo FD&C No. 40, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, fosfato de calcio tribásico, etc., de acuerdo con la siguiente formulación:

celulosa microcristalina	mg	3,5
almidón	mg	1,0
fosfato de calcio tribásico	mg	12,0
3-yodo-1,2-propanodiol	mg	30,0
estearato de magnesio	mg	2,0
fosfato de calcio dibásico	mg	12,0
Rojo FD&C #40	mg	0,5

Una formulación de elixir que contiene:

3-yodo-1,2-propanodiol	mg	30
alcohol etílico,		21,75% en volumen

y glucosa, sacarina sódica, agua purificada, sabores naturales y artificiales para producir 60 mg de 3-yodo-1,2-propanodiol por cada 5 ml de elixir.

Se han dado ejemplos específicos que ilustran la puesta en práctica de la presente invención, sin embargo, la invención no se limita a los ejemplos específicos dados sino que solamente está limitada por el alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

5 1. Composición farmacéutica que posee actividad mucolítica **caracterizada** porque comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de 3-yodo-1,2-propanodiol como agente mucolítico único, en mezcla junta con uno o más vehículos y diluyentes farmacéuticamente aceptables.

2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque comprende una pastilla.

10 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, **caracterizada** porque comprende un elixir.

4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su utilización en un método terapéutico para aumentar la salida de fluidos ligeros desde el tracto respiratorio y para licuar la mucosidad tenaz en el árbol bronquial.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65