



145

230912

230912

MEMORIA DESCRIPTIVA
 de una PATENTE DE INVENCION a nombre de:
 SCHERING A.G., de nacionalidad alemana,
 domiciliada en BERLIN (WEST) N 65, Mül-
 lerstrasse 170-172 (Alemania); por: "PRO-
 CEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PREPARA-
 DOS INSIPIDOS DE ANTIHISTAMINICOS BASICOS"
 = = = = =

Casi todos los antihistamínicos tienen la propiedad de
 producir un sabor repugnantemente áspero. Además cuando los pre-
 parados antihistamínicos líquidos se propinan por vía oral se
 observa después una acción anestésica local en el cuello, que
 5 dificulta muchísimo o hace completamente imposible la toma de
 estos preparados, particularmente en los niños. Probablemente
 por este motivo los jugos o bebidas antihistamínicos no se en-
 cuentran en el comercio, sino es en rarísimas excepciones. Y en
 estas pocas excepciones no se han suprimido las propiedades
 10 desagradables antes indicadas.

Después de no haber podido lograr ningún resultado satis-
 factorio con los correctores ordinarios del sabor, se ha inten-
 tado producir sales casi insolubles de los antihistamínicos con



230912

15 objeto de reducir de este modo la percepción del sabor. Se han comprobado como casi insolubles las sales de los ácidos grasos medios y más elevados (particularmente los palmitatos y estearatos) y también los salicilatos. Pero todas estas combinaciones no han cambiado su sabor desagradable.

20 De aquí que sea sorprendente el que los tanatos también casi insolubles, de los antihistamínicos no posean las desagradables propiedades descritas de las otras combinaciones solubles o insolubles. Estos tanatos se preparan preferentemente haciendo reaccionar las porciones estequiométricas de la base antihistamínica y del ácido tánico, determinadas mediante
25 titulación de equivalencia. Al concentrar por evaporación la disolución alcohólica al vacío se solidifica el tanato formado en una espuma a modo de cristal, que permite molerse fácilmente en un polvo insípido casi blanco. Por este método se obtienen por ejemplo tanatos insípidos de los siguientes antihistamínicos:
30

1-p-clorobenzil-2-pirrolidilmetilbenzimidazol (Allercur)
1-fenil-1-piridil-(2')-3-dimetilaminopropano (Avil)
pirrolidil-etil-fenil-benzilamina (Luvistin)
N-dimetilaminoetil-N-p-clorobenzil-aminopiridina (Synpen)
35 éter dimetilaminoetilbenzihidrilico (Dabylen, Benadryl)
p-bromobenzil-piridil-dimetilaminoetilamina (Hibernon)
2-fenilbenzilaminoetil-imidazolina (Antistin)
N-(2'-dimetilemino-2'-metil)-etilfenotiazina (Atosil)
N-pirrodil-N-p-metoxibenzil-N' , N'-dimetiletilenodiamina
40 (Neoantergan, Neobridal)
4-fenilbenzil-amino-N-metil-piperidina (Soventol).



14

230912

La preparación de los tanatos en preparados para el comercio y propinación por vía oral, en tabletas, píldoras, grageas etc. se realiza por los métodos ordinarios. Una forma preferida de los medicamentos es la de zumos, bebidas o jarabes que se obtienen por suspensión de los tanatos finísimamente molidos en medio acuoso, dado el caso agregando sustancias tampón del pH y auxiliares de la suspensión, por los métodos conocidos.

50 Ejemplo 1

Se disuelven en caliente en 200 ml de alcohol 22,0 g de 1-p-clorobenzil-2-pirrolidilmetilbenzimidazol y 23,3 g de ácido tánico. La disolución se concentra al vacío por evaporación y el residuo se convierte en una espuma quebradiza y de modo adecuado se trabaja en un polvo microcristalino. De esta sustancia se obtiene una suspensión estable que ya no adolece de los defectos al principio señalados.

Ejemplo 2

Se pueden también hacer reaccionar en disolución acuosa las cantidades equimoleculares de los tanatos de antihistamina con una disolución neutralizada de ácido tánico. Sin embargo el producto obtenido no se presta tan bien para la ulterior elaboración pues generalmente se presenta en consistencia glutinosa.



14 SEP. 5

230912

65

Ejemplo 3

70

75

28,4 g de N-(2'-dimetilamino-2'-metil)-etilfenotiazina (que se vende en el Comercio con la marca "Atosil") se disuelven en 100 ml de metanol y se hacen reaccionar con una disolución caliente de unos 50° de 30 g de ácido tánico en 100 ml de metanol. Después de evaporar el disolvente al vacío se obtiene el complejo del ácido tánico prácticamente insoluble en agua, el cual, en contraposición a la base y a sus sales más o menos solubles, es insípido y no es irritante. En el jugo estomacal artificial se disuelve fácilmente el complejo del ácido tánico con las propiedades de los diversos componentes.

Ejemplo 4

80

25,4 g de éter dimetilaminoetilbenhidrico (conocido en el comercio con la marca "Benadryl" y Dabylen") se hacen reaccionar con 27 g de ácido tánico, como en el ejemplo 3. Se obtiene también un complejo del ácido tánico con las ventajosas propiedades arriba indicadas.

- . - . N O T A . - . -

Se reivindica como nuevo y de propia invención:

85

1.- Procedimiento para la obtención de preparados insípidos de antihistamínicos básicos, caracterizado porque estos últimos se convierten del modo conocido primeramente en tanatos y solamente después en los preparados ordinarios terapéuticos.

2.- Procedimiento según lo reivindicado en el punto 1, caracterizado porque los tanatos se elaboran del modo conocido



14 SEP

- 5 -

230912

90 como suspensiones en zumos o bebidas.

3.- Procedimiento según lo reivindicado en los puntos 1 y 2, caracterizado porque la reacción de las bases libres antihistamínicas con el ácido tánico se realiza en disolución alcohólica y en proporción cuantitativa estequiométrica.

95 4.- PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE PREPARADOS INSIPIDOS DE ANTIHISTAMINICOS BASICOS.

Tal como se describe y reivindica en la presente Memoria Descriptiva que consta de cinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 de Septiembre de 1.956.

ANTONIO FERNANDEZ PASCUAL
P.F.