

AÑO

Expediente núm.



243124

# RÉGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN.

## MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una PATENTE DE INVENCIÓN por 20 años, en España

a favor de

SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES, entidad, de nacionalidad norteamericana domiciliado en 1530 Spring Garden Street, ciudad Filadelfia, Estado de Pensilvania, EE.UU. representante de A.

por:

Procedimiento de estabilización de compuestos fenotiacínicos.

Nº 8979

Agente Sr. Gómez-Acebo y Modet.

243124

PATENTE DE INVENCION

SC.1654 - NEUROLEPTIQUES - STABILISATION  
PAR LA SACCHARINE - Brevet S.K.F.



*Memoria Descriptiva* **243 124**

*sobre:*

"Procedimiento de estabilización de compuestos  
fenotiacínicos".

*Solicitante:* SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES, entidad norteamericana,  
domiciliada en 1530 Spring Garden Street, Filadelfia,  
Estado de Pensilvania, Estados Unidos de America.

La presente invención se relaciona con un  
procedimiento que permite hacer los compuestos feno-  
tiacínicos estables a la luz.

- La luz, por ejemplo la luz solar, provoca
5. de modo sensible la descomposición del núcleo  
fenotiacínico y un cambio de coloración de los  
productos que encierra este núcleo. Resulta de ello  
que el título y la coloración de las composiciones a  
base de compuestos fenotiacínicos pueden alterarse.
  10. Este es un inconveniente para las aplicaciones en



medicina humana y veterinaria, en las que estos compuestos se utilizan por sus propiedades antieméticas, tranquilizadoras, sedantes, antihistamínicas, antiespasmódicas y antihelmínticas para el ganado o antiparasitarias para la volatería. La alteración de los compuestos fenotiacínicos es un problema de gran preocupación, particularmente en las preparaciones de soluciones acuosas y en todas aquellas en que interviene el agua, como por ejemplo, en la granulación húmeda.

5.

10.

Este problema se ha resuelto por el procedimiento objeto de la presente invención, que consiste en añadir sacarina o una sal soluble de sacarina a los compuestos fenotiacínicos. Las sales solubles de sacarina utilizables según la presente invención son muy especialmente las sales de amonio, de magnesio, de calcio, o las sales alcalinas.

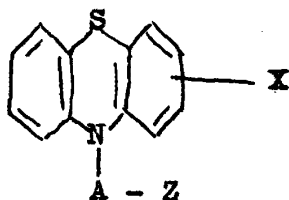
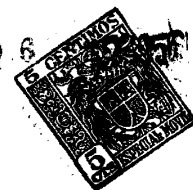
15.

20.

La proporción de sacarina con relación al derivado fenotiacínico, puede variar de 1/1 a 1/1000, de preferencia de 1/5 a 1/500. Es suficiente una cantidad muy reducida de compuesto sacarínico para estabilizar de modo apreciable los compuestos fenotiacínicos.

25.

El compuesto fenotiacínico puede ser la fenotiacina o una fenotiacina sustituida tal como las aminoalcohol-10 fenotiacinas cuyos núcleos bencénicos pueden eventualmente llevar a su vez sustituyentes. Estas fenotiacinas sustituidas pueden estar representadas por la fórmula general:



5.

en la que X indica un sustituyente tomado del grupo constituido por hidrógeno, halógeno, alcohol inferior, alcoxi inferior, carbaloxi, dialcohol (inferior) sulfamilo, alcoholitio (inferior) trifluorometil o acilo (inferior)tal como acetilo.

10.

A indica un radical hidrocarbonado alifático saturado divalente en cadena recta o ramificada, separando dos átomos de carbono, por lo menos, el átomo de nitrógeno del núcleo fenotiacínico del átomo de nitrógeno de la cadena aminoalcoholo.

15.

Z representa un grupo amino, por ejemplo dialcohol (inferior) amino, como dimetilamino, dietilamino o dibutilamino, o un grupo heterocíclico nitrogenado compuesto de 5 a 7 átomos nucleares, tal como N alcohol (inferior) piperacínilo como N. metilpiperacínilo o N. propilpiperacínilo, nortropínilo, piperidínilo, N-alcohol (inferior) piperidínilo como N-metilpiperidínilo o N-propil-piperidínilo, N-hidroxi alcohol (inferior) piperacínilo como N-hidroxi propil piperacínilo y N-hidroxi etilpiperacínilo, N hidroxi alcoholoxi (inferior) alcohol (inferior) piperacínilo como N-hidroxi propoxi propilpiperacínilo o N-hidroxi etoxi etilpiperacínilo, N aciloxi alcohol (inferior) piperacínilo como N acetoxi butilpiperacínilo o N acetoxi-

30.



etilpiperacinilo.

Por sustituyente inferior se quiere dar a entender en cuanto precede grupos que no tienen más de 6 átomos de carbono.

5. El compuesto fenotiacínico puede ser, o la base libre o una sal derivada de un ácido no tóxico tal como ácido tártrico, ácido maleico, ácido etano-disulfónico, ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico.

10. El procedimiento se aplica a los derivados fenotiacínicos anteriormente descritos, solos o mezclados con diluyentes diversos sólidos o líquidos como los que se utilizan en las preparaciones farmacéuticas o veterinarias. Tales diluyentes son, por ejemplo el almidón, el talco, la lactosa, el ácido estearico, la gelatina, el agua, el aceite de cacahuet, el aceite de oliva. Las preparaciones a base de compuestos fenotiacínicos pueden contener además, agentes de conservación como el alcohol bencílico o el p.hidroxi-benzoato de metilo, agentes tampones de pH y estabilizantes como el ácido ascórbico o el bisulfito de sodio.

20. Los ejemplos siguientes demuestran el modo en que la invención puede ejecutarse en la práctica.

25.

EJEMPLO 1.

	- Diclorhidrato de trifluorometil-3 -(metil-4" piperacinil)-3'propil-10 fenotiacina	0,59	(x)	gramo
	- Sacarinato de sodio	0,13		gramo
30.	- Fosfato monosódico	0,87		gramo
	- Tartrato de sodio	1,30		gramo



243 124

- Agua para inyección q.s para 100 cm<sup>3</sup>

(x) cantidad equivalente a 5 mg. de base por cm<sup>3</sup> de solución.

5. Se disuelve el fosfato monosódico y el tartrato de sodio en 50% de la cantidad de agua, se añade y se disuelve el derivado fenotiacínico, se disuelve el sacarinato de sodio en 30% de la cantidad de agua y se añade a la solución tamponada, se ajusta el volumen final, se filtra a través de un filtro bacteriológico, se pone en ampollas de/cm<sup>3</sup> que se cierran y se esterilizan en autoclave.

EJEMPLO 2 -

- Etenodisulfonato de cloro-3  
 $\frac{\text{-(metil-4" piperacilil-3' propil)}}{\text{-10 fenotiacina}}$  (x) 0,75 gramo
- 15. - Sacarinato de sodio 0,09 gramo
- Fosfato monosódico 0,50 gramo
- Tartrato de sodio 1,20 gramo
- alcohol bencílico 0,75 cm<sup>3</sup>
- Agua para inyección q.s para 100 cm<sup>3</sup>
- 20. (x) cantidad equivalente a 5 mg. de base por cm<sup>3</sup> de solución.

25. Se disuelve el alcohol bencílico en 30% de la cantidad de agua, se añade y se disuelve el fosfato monosódico, el derivado fenotiacínico y el tartrato de sodio, se disuelve el sacarinato de sodio en 30% de la cantidad de agua y se añade a la solución precedente, después se completa a 100 cm<sup>3</sup>, se filtra, se pone en frascos ambarinos de 13 cm<sup>3</sup>, se tapa con tapones de caucho negro, se cierra y se pone en autoclave.



EJEMPLO 3 -

- Clorhidrato de cloro-3  
(dimetilamino-3'propil)-10  
fenotiacina 2,50 gramos
- Sacarinato de sodio 0,200 gramo
- 5. - Sulfito de sodio 0,100 gramo
- Bisulfito de sodio 0,100 gramo
- Cloruro de sodio 0,675 gramo
- Acido ascórbico 0,200 gramo
- Agua para inyección q.s para 100 cm3

10. EJEMPLO 4 -

- Tartrato de (dimetilamino-3'  
metil-2'propil)-10 fenotiacina 3,125 g.
- Sacarinato de sodio 0,250 g.
- Sulfito de sodio 0,250 g.
- Acido tártrico 0,250 g.
- 15. - Agua para inyección q.s. para 100 cm3

EJEMPLO 5 -

- Clorhidrato de (dimetilamino-3'  
propil)-10 fenotiacina 4,50 g.
- Sacarinato de sodio 1,00 g.
- Sulfito de sodio 0,100 g.
- 20. - Bisulfito de sodio 0,100 g.
- Cloruro de sodio 0,675 g.
- Acido ascórbico 0,200 g.
- Agua para inyección q.s para 100 cm3

EJEMPLO 6 -

- 25. - Diclorhidrato de cloro-3'  
[ $\beta$ hidroxietil-3" piperacilil-1")-3'  
propil]-10 fenotiacina 0,65 g.
- Fosfato monosódico 0,50 g.

243 124

16



- Tartrato de sodio 1,20 g.
- Sacarinato de sodio 0,09 g.
- Alcohol bencílico 0,75 g.
- Agua para inyección q.s. por 100 cm3

5. EJEMPLO 7 -

- Diclorhidrato de Cloro-3  
[ (β acetoxietil-3" piperacinil-1")-1'  
propil ]-10 fenotiacina 0,17 g.
- Fosfato monosódico 0,87 g.
- Tartrato de sodio 1,30 g.

- 10. - Sacarinato de sodio 0,13 g.
- Agua para inyección q.s. por 100 cm3

EJEMPLO 8 -

- Tartrato de trifluorometil-3  
(dimetilamino-3' metil-2'  
propil)-10 fenotiacina 1,79 g.
- 15. - ácido tártrico 0,250 g.
- Sacarinato de potasio 0,300 g.
- Sulfito de sodio 0,250 g.
- Agua para inyección q.s. para 100 cm3

EJEMPLO 9 -

- Diclorhidrato de trifluorometil-3  
[ (metil-4" piperacinil-1")-3'  
metil-2' propil ]-10 fenotiacina 0,61 g.
- 20. - Sacarinato de sodio 0,13 g.
- Tartrato de sodio 0,87 g.
- Acido ascórbico 1,30 g.
- Agua para inyección q.s. para 100 cm3

25. EJEMPLO 10 -

- Clorhidrato de cloro-3  
(dimetilamino-3' propil)-10  
fenotiacina 2,50 g.
- Sacarina 0,05 g.



- Sulfito de sodio 0,100 g.
- Bisulfito de sodio 0,100 g.
- Cloruro de sodio 0.675 g.
- Acido ascórbico 0.200 g.
- 5. - Agua para inyección q.s. por 100 cm3

EJEMPLO 11 -

- Clorhidrato de cloro-3 (dimetilamino-3'propil)-10 fenotiacina 0,20 g.
- Sacarina soluble 0,10 g.
- 10. - Benzoato de sodio 0,05 g.
- Acido cítrico 0,02 g.
- Acido ascórbico 0,10 g.
- Esencia de naranja 0,01 cm3
- Aceite esencial alimenticio 0,050 cm3
- 15. - Jarabe de azúcar 93,75 cm3
- Agua destilada q.s. para 100 cm3

EJEMPLO 12 -

- Dimaleato de cloro-3 (metil-4" piperacil)-3'propil-10 fenotiacina 16,21 mg/comprimido
- 20. - Terra Alba 219
- Azucar 50
- Sacarinato de sodio 3,09

Los productos que quedan indicados se mezclan intimamente y se granulan después con una solución

- 25. de gelatina a 15%.
- almidón 17
- talco 5
- ácido esteárico 2

Despues de añadir estos tres productos la mezcla se pone en comprimidos.

EJEMPLO 13 -

Preparación para uso en veterinaria.

- |    |                    |         |
|----|--------------------|---------|
| 5. | - Fenotiacina      | 1 g.    |
|    | - Harina de huesos | 1 g.    |
|    | - Cloruro de sodio | 1 g.    |
|    | - Sacarina         | 0,20 g. |

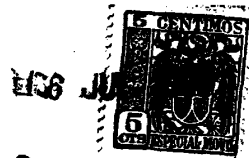
10. Se mezcla íntimamente y se distribuye la mezcla en cápsulas de gelatina dura.

N O T A

15. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a una solicitud de patente presentada en Norteamérica con fecha 17 de julio de 1957
20. nº 672.341, acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor y siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento de estabilización de compuestos fenotiacínicos"; caracterizándose por lo siguiente:
- 25.

30. 1º.- Procedimiento de estabilización de compuestos fenotiacínicos, a los efectos de la luz, caracterizándose porque estos compuestos o composiciones que encierran estos compuestos, se mezclan con un

243 124



compuesto sacarínico, tal como la sacarina o una sal soluble de sacarina para lo cual se añaden estos en proporción de entre 1/1 á 1/1000, obteniéndose compuestos óptimos cuando las proporciones están comprendidas entre 1/5 á 1/500.

5.

2<sup>a</sup>.- Procedimiento de estabilización de compuestos fenotiacínicos; tal y como queda substancialmente descrito en la presente memoria, que consta de diez hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

16 JUL. 1958

SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES.

J. GOMEZ ABEBO I MODET