



RAN 4001/64 k

283986

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UNA SAL DE ADICION DE ACIDO DEL DEXTROMETORFANO", a favor de la firma suiza F. HOFMANN-LA ROCHE & CO. A.G., de Basilea (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

5. Este invento se refiere a una nueva sal de adición de ácido del dextrometorfano, a saber el salicilato de dextrometorfano, y a un método para su preparación. El invento atañe también a las preparaciones tópicas antitusivas que contienen dicho salicilato de dextrometorfano como ingrediente antitusivo activo.



283986

Según el procedimiento establecido por este invento, el salicilato de dextrometorfano se prepara haciendo reaccionar dextrometorfano con ácido salicílico.

Más específicamente, el salicilato de dextrometorfano

- 5. de este invento puede prepararse así: se suspende primeramente dextrometorfano en acetona. La cantidad de acetona que se emplee no es particularmente decisiva. Sin embargo, se prefiere usar de unas 1,5 a unas 3,0 partes en peso de acetona por cada parte en peso de dextrometorfano.
- 10. El ácido salicílico se añade a esta suspensión y se agita con ella, de preferencia a temperatura ambiente, hasta obtener una solución límpida. Aunque debe usarse por lo menos alrededor de 1,0 mol de ácido salicílico por cada mol de dextrometorfano presente en el sistema, de preferencia se emplea una cantidad en exceso de ácido salicílico.
- 15.

El orden en que se incorporan el dextrometorfano y el ácido salicílico al sistema de la reacción carece de toda influencia sobre la operabilidad del

- 20. invento. Si se desea, puede mezclarse primeramente el ácido salicílico con la acetona y luego incorporarse a esta mezcla el dextrometorfano. Como alternativa, los reactivos pueden añadirse a la acetona y mezclarse con ella simultáneamente.

- 25. Como se ha indicado antes, el dextrometorfano y el ácido salicílico se agitan, de preferencia a temperatura ambiente, en acetona hasta obtener una solución



283986

- límpida. La formación de la solución límpida es indicio de que se ha constituido salicilato de dextrometorfano soluble en acetona. Esta solución límpida puede filtrarse, si se desea, para eliminar todos los residuos insolubles que contenga. Luego se separa de la solución el salicilato de dextrometorfano. Esto puede realizarse de la manera siguiente: se agita la solución acetónica a temperatura ambiente, o a temperatura ligeramente superior o inferior a la ambiente, y se le añade agua.
5. La cantidad de agua que se use en este estadio del proceso es crítica. Se ha comprobado que la proporción entre agua y acetona en el sistema determina si la sal salicilato se obtendrá o nó en la forma deseada de cristales gruesos, fáciles de filtrar. Para obtener el producto en la forma de esos cristales, hay que incorporar a la solución acetónica la máxima de cantidad de agua que se le pueda añadir sin ser causa de que se separe la sal salicilato, espontánea y permanentemente, de la solución. La separación de la sal en este estadio del proceso es indeseable, porque el producto, al ser filtrado, forma una masa dura, como torta. Una ventaja manifiesta del procedimiento que aquí se expone reside, sin embargo, en el hecho de que cabe observar visualmente si se ha introducido en el sistema una cantidad de agua demasiado grande. Si se ha añadido demasiada cantidad de agua, la solución acetónica límpida se vuelve perma-
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.



283986

- nentemente turbia, como resultado de separarse de ella el salicilato de dextrometorfano. Si esto ocurre, debe añadirse una cantidad de acetona que sea justo lo suficiente para volver a disolver la sal, y por lo tanto, eliminar la turbiedad.
5. Cuando se ha obtenido la deseada solución límpida de acetona acuosa, puede procederse a cristalizar de ella el salicilato de dextrometorfano por cualquier medio adecuado. En uno de estos métodos, la cristalización de la sal puede inducirse cebando la solución con cristales de salicilato de dextrometorfano. En otro método, la cristalización de la deseada sal salicilato puede inducirse rascando el costado del recipiente que contiene la sal en solución. En circunstancias normales, el salicilato de dextrometorfano cristaliza de la solución con extremada lentitud. La cristalización puede facilitarse, en cierto grado por lo menos, mediante la agitación continua de la solución. Cuando la cristalización está terminada en gran parte, puede introducirse despacio más agua en el sistema y agitarla en él, de preferencia a temperatura inferior a la ambiente, para inducir la separación, en forma de cristales, de todo el salicilato de dextrometorfano que quede en la solución. No es necesario retirar la partida primitiva de cristales antes de introducir la mencionada cantidad adicional de agua en el sistema. Sin embargo, estos cristales pueden eliminarse antes, si se desea. La cantidad de agua añadida en este estadio del proceso no
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

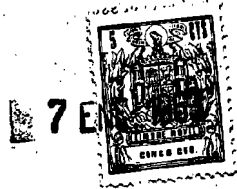


283986

es crítica. Sin embargo, la cantidad de agua añadida en general es del orden de un 50% a un 75% del volumen de agua utilizado al principio para preparar la solución límpida de acetona acuosa. Terminada la cristalización, el salicilato de dextrometorfano puede separarse de la mezcla de acetona acuosa por cualquier método conveniente. De preferencia, la sal salicilato se obtiene por filtración o decantación y luego se seca al aire.

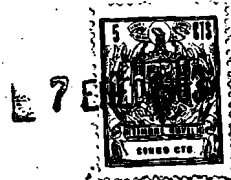
Se ha descubierto que cabe obtener salicilato de dextrometorfano cristalino con rendimientos relativamente elevados si se procede de la manera que aquí se describe. Esta sal posee propiedades antitusivas. Aunque su uso no se restringe a ello, las características de solubilidad del salicilato de dextrometorfano en ciertos vehículos orgánicos (por ejemplo, es miscible con muchas de las bases convencionales para untos tópicos) hacen apta esta sal para usar como ingrediente activo de las preparaciones antitusivas tópicas.

En la práctica de este invento, cabe usar cualquier vehículo, o combinación de vehículos, que se sepan útiles en la formulación de las preparaciones farmacéuticas tópicas. Según se emplea en esta memoria descriptiva y en las reivindicaciones, la expresión "vehículo" incluye los materiales, tanto de naturaleza lipófila como hidrófila, que son sólidos, semisólidos o de consistencia untuosa a las temperaturas de ambiente



283986

- normales, así como los que son líquidos. La expresión engloba también las emulsiones que incluyen el vehículo como substituyente. Los vehículos de propiedades lipófilas se emplean en la modalidad preferida de realización de
5. este invento. Estos vehículos se caracterizan por no ser miscibles con el agua y por no absorber agua. Así, por ejemplo, cabe usar una base para unguento lipófila, tal como el petrolato o el lardo, en la preparación de las nuevas preparaciones antitusivas. Pueden emplearse
 10. también los vehículos lipófilos de naturaleza líquida, tales como los aceites minerales, los aceites vegetales como por ejemplo el aceite de oliva y el aceite de coco, y los ésteres de ácidos grasos, como por ejemplo el miristato de isopropilo, el palmitato de isopropilo, etc.
 15. Las emulsiones de aceite-en-agua de estos vehículos lipófilos también se han mostrado adecuadas para el uso. Además, puede usarse en la práctica de este invento cualquier vehículo hidrófilo que se sepa es útil en la formulación de las preparaciones farmacéuticas tópicas. Los vehículos
 20. de esta índole se caracterizan por ser miscibles con el agua o dispersables en ella o por absorber agua. Estos vehículos pueden contener agua como fase interna o externa. Los vehículos de este tipo incluyen la lanolina, el petrolato hidrófilo, las bases de absorción de lanolina,
 25. los polietilenglicoles y las bases de acacia y tragacanto, así como las emulsiones que los contienen.



283986

Las preparaciones antitusivas tópicas de este invento se preparan simplemente añadiendo el agente antitusivo al vehículo y mezclándolo íntimamente con él. Las condiciones en que se mezclan los componentes del producto se determinan, en amplio grado, por las características físicas del vehículo en uso. Por ejemplo, cuando el

5. vehículo empleado tiene consistencia sólida, semisólida o untuosa a las temperaturas de ambiente ordinarias, la producción de nuestras nuevas preparaciones se facilita

10. licuando el vehículo, mediante calentamiento, antes de añadirle el agente antitusivo. En tal caso, el agente antitusivo se añade a la base licuefacta y se distribuye por toda ella, después de lo cual se deja enfriar la

15. mezcla hasta temperatura ambiente. A la temperatura ambiente, el producto se obtendrá en forma de una preparación tópica y la consistencia de este producto será comparable a la del vehículo usado. Sin embargo, cuando el vehículo en uso es un líquido que fluye más o

20. menos libremente a las temperaturas ambientales ordinarias, pueden obtenerse productos satisfactorios añadiendo el agente antitusivo al vehículo líquido, y mezclándolo con él, a temperatura ambiente. Si se desea, la distribución del agente antitusivo en el vehículo líquido puede facilitarse calentando el vehículo antes de añadirle

25. el agente antitusivo. Pero de ordinario no hay necesidad de calentar un vehículo que ya está líquido a temperatura ambiente. En todo caso, cuando se emplee calentamiento,



283986

debe tenerse cuidado de recurrir a temperaturas que se hallen por debajo de aquella a la que se descompone el agente antitusivo.

5. La proporción entre agente antitusivo y vehículo utilizada para producir las nuevas preparaciones tópicas de este invento puede variar dentro de límites bastante amplios. Pero por lo general, para formular nuestros productos se usan de unas 0,01 veces a unas 20,0 veces la unidad de dosificación oral normal del agente antitusivo de actividad oral por cada gramo de vehículo empleado.
10. Los productos preferidos del invento se preparan empleando de unas 0,2 veces a unas 10,0 veces la unidad de dosificación oral normal del agente antitusivo por cada gramo de vehículo empleado. La unidad normal de dosificación oral del dextrometorfano, en forma de sal bromhidrato,
15. es del orden de unos 10 mg a 20 mg.

- Debe entenderse plenamente que, aunque este invento incluye preparaciones tópicas constituidas por un solo agente antitusivo y un solo vehículo, no está necesariamente restringida a tales preparaciones. Si se desea,
20. cabe usar en la formulación de los productos una mezcla de agentes antitusivos con actividad oral y/o una combinación de materiales vehiculares. Además, pueden incorporarse al producto muchos de los ingredientes convencionales en las preparaciones tópicas, por ejemplo eucaliptol,
25. timol, mentol, etc.



- 9 -

283986

De ordinario, se aplican en capa delgada, al sujeto en tratamiento, de un 1,0 gramo a unos 5,0 gramos de nuestras nuevas preparaciones tópicas. Es evidente que el producto puede usarse en cantidad mayor o menor, si asi se desea.

5.

EJEMPLO 1.

24 g de dextrometorfano y 13 g de ácido salicílico se añadieron a 50 cc de acetona y se agitaron en ella, a temperatura ambiente, hasta obtener una solución límpida. Esta solución se filtró luego para eliminar todos los materiales insolubles que contenían. Se lavó el filtro con 25 cc de acetona y el filtrado así obtenido se combinó con el filtrado de la primera filtración. Se agitó la solución a temperatura ambiente y se le añadieron 180 cc de agua. Se obtuvo una solución límpida. En esta solución se sembraron cristales de salicilato de dextrometorfano y se agitó la solución a temperatura ambiente por un período de unas 6 horas. Durante este tiempo se formaron despacio cristales de salicilato de dextrometorfano. Al final del período de 6 horas, se añadieron lentamente y con agitación continua 100 cc más de agua. A continuación se agitó la mezcla durante un período adicional de dos horas, refrigerando por medio de un baño de agua helada.

10.

15.

20.

25.

Luego se filtró la mezcla. El producto cristalino así obtenido se lavó con 50 cc de agua enfriada por hielo. El producto se secó a continuación a temperatura



283986

ambiente en un desecador de vacío. Se obtuvieron 32 g (88,3% de la teoría) de salicilato de dextrometorfano, en forma de cristales puros, incoloros.

5. EJEMPLO 2.

Se calentaron moderadamente, hasta licuefacción, 70 partes en peso de petrolato y se añadieron y mezclaron 0,1547 partes en peso del salicilato de dextrometorfano del ejemplo 1. Cuando el salicilato de dextrometorfano se hubo distribuido por todo el petrolato licuefacto, se dejó enfriar la mezcla hasta temperatura ambiente, a temperatura ambiente, la preparación tópica así obtenida tiene forma de ungüento.

Se evaluó la actividad antitusiva de la preparación tópica obtenida tal como se ha descrito en el párrafo anterior, empleando para la evaluación un procedimiento titulado "Un método para la evaluación de los agentes antitusivos en el perro no anestesiado", que se describe en el Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, volumen 108, N° 2, 1953, páginas 217 a 223, inclusive. Este método de ensayo implica la inducción de una tos por estímulo eléctrico de la tráquea con electrodos de cobre implantados previamente en la submucosa traqueal. La actividad antitusiva del producto se evalúa, según este método, a base del porcentaje de inhibición de la tos inducida. Como sujetos de este ensayo se utilizaron perros cruzados sanos.



- 11 -

283986

Al pecho esquilado y rasurado de uno de cada dos perros se aplicó de manera uniforme una dosis de 20,0 gramos de la preparación tópica cuya formulación se ha descrito antes. Se comprobó que después de 30, 45, 5. 60 y 90 minutos de la aplicación, la inhibición media de la incidencia de la tos inducida era de 17%, 47%, 50% y 37%, respectivamente.

Estos resultados demuestran que el salicilato de dextrometorfano actúa eficazmente como agente antitusivo cuando se le emplea como ingrediente activo de una preparación tópica. 10.



283986

N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de las demandas de patentes estadounidenses N° 164.970 del 8 de enero de 1.962 y N° 171.826 del 8 de febrero de 1.962, existiendo en ambas unidad de invención.

5. 1. Procedimiento para la preparación de una sal de adición de ácido del dextrometorfano, caracterizado por hacer reaccionar dextrometorfano con ácido salicílico.
10. 2. Procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado por usarse acetona como disolvente.
15. 3. Procedimiento conforme a lo definido en cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado por el hecho de que el salicilato de dextrometorfano obtenido se separa de la solución acetónica añadiendo agua a esta.
20. 4. Procedimiento para la preparación de una sal de adición de ácido del dextrometorfano.

Según se describe y reivindica en la presente memoria que consta de doce páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 7 de enero de 1.963.

p. a.

JAIÑE ISEÑ NERALLE

R. P.