



287253

287253

P A T E N T E  
D E  
I N T R O D U C C I O N

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPUESTO AMINICO", a favor de la firma estadounidense WALLACE & TIERNAN, INC, residente en 25 Main Street, BELLEVILLE, New Jersey (U.S.A.).

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a preparaciones farmacéuticas y a su empleo. Más particularmente, el invento se refiere a composiciones que comprenden productos resinosos de adsorción de compuestos amínicos farmacéuticos y al uso de estas preparaciones en el tratamiento de los pacientes.

5.



287253

- Hasta ahora, los compuestos amínicos farmacéuticos se han administrado por vía oral a los pacientes en forma de sus sales solubles en agua o fácilmente solubles en los jugos gástricos del estómago. Tales compuestos incluyen, por ejemplo, los sulfatos, los fosfatos y los tartratos de amina. Unicamente una pequeña proporción de estos compuestos solubles es utilizada con eficacia, pues la mayor parte de ellos se elimina del cuerpo en la orina. Además, para obtener el efecto deseado sin excesivas administraciones al paciente durante el día ( 3 ó 4 veces por día es lo máximo que cabe esperar que el paciente se tome con regularidad), la dosificación del compuestos soluble debe aumentarse por lo general hasta tal punto que se producen malos efectos iniciales.
- 5.
- 10.

- Un objeto de este invento es establecer un compuestos amínico farmacéuticos, resinoso e insoluble en agua, cuya dosis diaria sea la mitad o menos de la que se requiere con los compuestos amínicos solubles utilizados actualmente para obtener la misma acción beneficiosa de los compuestos amínicos solubles conocidos hoy día.
- 15.

- Otro objeto es establecer un compuesto amínico resinosos que no requiera más de dos dosis en 24 horas y que aún con intervalos de tiempo tan largos no ocasione los defectos perniciosos que se producen cuando se intenta disminuir los períodos de dosificación en tal medida con los compuestos amínicos farmacéuticos solubles conocidos actualmente.
- 20.
- 25.

Otro objeto es establecer un compuesto amínico



farmacéutico homogéneo que, sin necesidad de procedimientos de envoltura entérica complicados y caros, desprende su acción medicamentosa en cantidades pequeñas y uniformes y durante un período de tiempo prolongado, de modo que no se produzca

5. ningún impulso vivo de descarga perjudicial seguido por una rápida depresión, como en el caso de los compuestos solubles sin envoltura, y en grado considerable, también de los compuestos solubles especialmente envueltos, a pesar de los muchos intentos hechos para remediarlo. En cambio con el
10. producto de la peticionaria se obtiene un nivel de descarga uniforme del medicamento en escala efectivamente beneficiosa sin llegar a un nivel perjudicial.

15. Hemos descubierto que los objetos anteriores pueden alcanzarse con el uso de una resina cambiadora de cationes de ácido sulfónico que tiene absorbido (con enlace iónico) un catión de cualquiera de los compuestos amínicos farmacéuticos monoméricos, tal como un catión de una sal amínica de eficacia farmacéutica.

20. El descubrimiento del valor medicinal de los compuestos de adsorción de aminas de eficacia farmacéutica en resinas cambiadoras de cationes de ácido sulfónico constituye una base para una nueva industria farmacéutica.

25. Estos compuestos amínicos insolubles en agua, poliméricos o resinosos, pueden formarse con facilidad por reacción de una resina cambiadora de cationes de ácido sulfónico con una sal amínica, por ejemplo poniendo en contacto la resina cambiadora de cationes con un sulfato, un fosfato, un tartrato o una sal análoga de la amina.



20

287253

Se han descrito en la literatura y se han puesto en venta con diversos nombres comerciales muchos tipos de resinas cambiadoras de cationes capaces de reaccionar con los compuestos de tipo amínico. Las resinas cambiadoras

5. de cationes del tipo carbóxico son bien conocidas y reaccionan con las aminas para dar compuestos resinosos de adsorción insolubles en agua. Sin embargo, tales compuestos se hidrolizan demasiado rápidamente con los jugos gástricos del estómago y son pocos o nada mejores que la propia amina inadsorbida.
10. La eficacia farmacéutica de los compuestos de adsorción de aminas de eficacia farmacéutica en resinas cambiadoras de cationes de ácido sulfónico se cree que procede del hecho de que tales compuestos de adsorción no solo son insolubles en el agua y en los ácidos, sino que
15. se hidrolizan lentamente en contacto con los jugos gástricos del estómago y desprende así una amina farmacéutica soluble de modo lento y uniforme en un período de tiempo prolongado.

20. Todas las resinas sulfónicas cambiadoras de cationes son aptas para reaccionar con las sales amínicas para formar los compuestos de adsorción de eficacia farmacéutica. La expresión "resinas cambiadora de cationes de ácido sulfónico" se entiende que incluye las resinas cambiadoras de cationes de ácido fenolsulfónico y las resinas
25. cambiadoras de cationes de ácido carboxílico-sulfónico, así como las resinas ordinarias cambiadoras de cationes de ácido sulfónico. Sin embargo, se han obtenido resultados particularmente satisfactorios con las resinas cambiadoras de

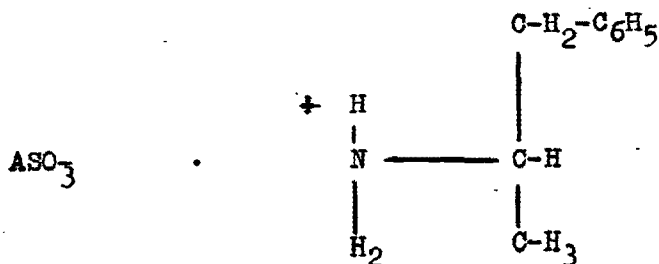


287253

5. cationes de ácido sulfónico expuestas en la patente norteamericana núm. 2.366.007, de D'Alelio, resinas que son polimerizados sulfonados de compuestos polivinil-arflicos. Otras resinas cambiadoras de cationes apropiadas figuran en las patentes norteamericanas núm. 2,204,539, núm. 2,338,159 y núm. 2.729.607.

10. El eslabonamiento transversal de las resinas de ácido sulfónico es conveniente que sea del 3% al 17%, y de preferencia del 5% al 10%, para obtener el coeficiente de difusión lenta más eficaz de los jugos estomacales e intestinales en la resina. El tamaño de las partículas de las resinas tiene menor importancia, pero se obtienen mejor efecto de retardación con un tamaño de partículas entre 20 y 80 mallas que con un tamaño de partículas más fino, como el de 200 mallas.

15. He aquí una fórmula ilustrada de un producto de adsorción apropiado de una amina en resina cambiadora de cationes, fórmula en la que A representa un núcleo de resina:





287253

5. Los compuestos de adsorción resinosos de este invento están de preferencia saturados prácticamente con la amina. La saturación importa por lo general de un 30% a un 50%, según la amina y el tiempo de contacto con la resina cambiadora de cationes de ácido sulfónico. Sin embargo, la resina na ha de estar forzosamente saturada, y puede emplearse tan poca amina de adsorción como el 10% y menos.

10. Los productos resinosos de adsorción pueden hacerse fácilmente agitando los ingredientes suspendidos en agua hasta que se termina la reacción.

15. En los ejemplos que siguen IR-120 se refiere a una resina cambiadora de cationes de ácido sulfónico, eslabonada transversalmente del 7% al 8%, con un tamaño de partículas tal que prácticamente todas las partículas pasan por un tamiz de 20 mallas y son retenidas en un tamiz de 50 mallas, y hecha de acuerdo con el Ejemplol de la patente norteamericana nº 2.366.007, salvo que se emplean 7,5 partes de divinilbenceno en lugar de las 10 partes. XB-69, se refiere a la misma resina que IR-120, con la salvedad de que prácticamente todas las partículas atraviesan un tamiz de 80 mallas y son retenidas en un tamiz de 100 mallas.

E J E M P L O 1.

25. A 370 gramos de resina Amberlite IR-120 húmeda (225 gramos de resina seca), suspendidos en agua destilada, se añadió una cantidad de anfetamina base suficiente para dar un producto que contubiera aproximadamente 40% de dl-anfetamina base. Se agitó la mezcla durante 2 horas y se la secó durante 15 horas a 60°C. Se comprobó que el complejo

20



resinosos dl contenia 41,0% de dl-anfetamina. El análisis de tamización fue fundamentalmente el mismo que el indicado para la resina sin combinar.

207253

T A B L A I

% Retenido.

	IR - 120	Complejo de anfetamina y resina
# 20	5.67	5.36
# 40	90.00	89.67
# 60	3.33	3.67

5. El complejo D-resinoso se hizo siguiendo el mismo procedimiento que se ha descrito para el complejo de dl-resinoso anterior. El contenido de dl-anfetamina fue del 44%, y el análisis de tamización resultó fundamentalmente el mismo que para el complejo dl y para la resina sin reaccionar.

10. Se mezclaron porciones iguales del complejo dl-resinoso y del complejo d-resinoso, para formar un producto con la proporción preferida 1:3::1:d anfetaminas.

25. Se sometió luego este producto a ensayos gástricos e intestinales. La tabla II da el resultado de la prueba gástrica empleando ácido clorhídrico 0,1-n (como medio gástrico artificial) a 37° C.

20 AB



287253

T A B L A   I I

% de anfetamina combinada desprendida en el volumen indicado.

<u>Tiempos de exposición</u>	<u>25 ml</u>	<u>50 ml</u>
1 hora	17.497	22.04
	17.505	19.07
2 horas	18.57	31.904
	22.91	28.497
4 horas	30.73	35.35
	32.29	33.96

5. La tabla que sigue de los resultados de las pruebas intestinales empleando hidróxido sódico 0,01-n amortiguador a pH 8. El jugo intestinal simulado se dejó gotear sobre el complejo anfetamínico del ritmo de 15 cc por hora. La tabla muestra el porcentaje de anfetamina combinada que se desprendió durante el intervalo de tiempo indicado.



T A B L A III

287253

% de anfetamina combinada recuperada del elemento.

Tiempos de ex-  
posición.

1 hora	20.89%
2 horas	12.74%
3 horas	10.06%
4 horas	9.18%

5. A base de los ensayos de laboratorio expuesto antes, se envasó el producto en cápsulas, incluyendo en cada una 20 mg de anfetamina (en forma de complejos 1:3::1:d anfetamina/resina). Se administró a los pacientes una dosis diaria de una sola cápsula. Los resultados dñicos muestran que las cápsulas resultaron eficaces para suprimir el apetito e inducir una mejora del humor en un período de 12 horas aproximadamente, y cuando el paciente las tomó por la mañana, no tuvo necesidad de otra medicación hasta la mañana siguiente. La dosis única de 20 mg administrada por la mañana demostró ser prácticamente superior a las

10.

20 ABR.



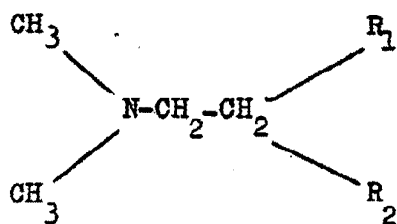
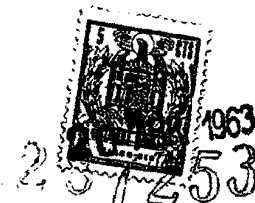
dosis de 10 mg cuatro veces diarias y ser menos propensa a reacciones adversas como el sobreestímulo fisiológico y el insomnio. El producto puede administrarse también en forma de pastillas.

5. Los complejos resinosos de este invento pueden usarse como tales o bien mezclarse con otros ingredientes o excipientes compatibles en el aspecto farmacéutico. Por ejemplo, puede ser deseable administrar el complejo en cápsulas, píldoras, pastillas o en forma de polvo, o incluso en jarabes, elixires o emulsiones. El complejo resinoso puede mezclarse con materiales aromatizantes y colorantes, arcilla, bentonita, antiácidos como el trisilicato magnésico hidratado, el subóxido de bismuto, los subcarbonatos de zirconio y el alginato sódico, emolientes como la metilcelulosa, la mucina gástrica, la carboxi-metil-celulosa, el gluten sulfatado y análogos, o con gomas y mucílagos que se presentan en forma natural, aminoácidos de gelatina y sus sales, peptonas, pépsidos o cualquier otro ingrediente que coopere con él y no sea incompatible con él.
- 10.
- 15.

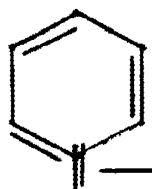
20. Los ejemplos anteriores ilustran el invento aplicado a los compuestos de adsorción de anfetamina, con inclusión de la metil-anfetamina y la fen-metrazina.

El ejemplo que sigue muestra la aplicación del invento al tratamiento de pacientes con agentes antihistamínicos.

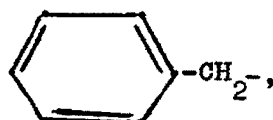
25. Se obtienen resultados particularmente satisfactorios con las sales de resinas cambiadoras de cationes de ácido sulfónico y bases antihistemínicas de la fórmula



donde  $R_1$  es el grupo  $\alpha$ -piridílico



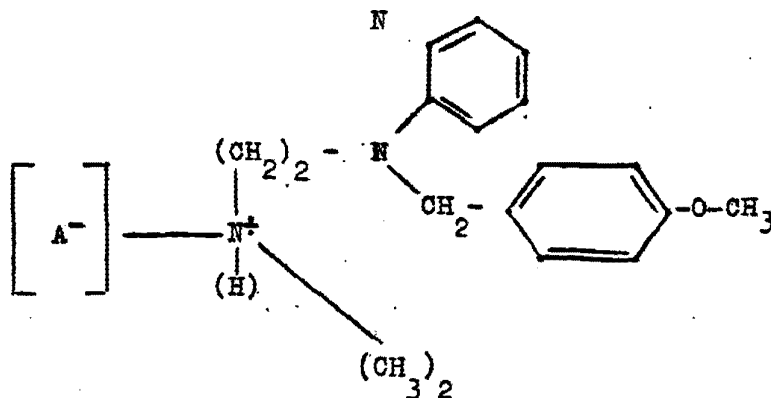
y  $R_2$  es el grupo bencílico



20  
287253

- un grupo bencílico substituido o uno de los isómeros del grupo bencílico,
- incluyendo estos compuestos la pirilamina (Neo-Antergan), el metapirileno (Histadyl), el cloroteno (Tagathen), la tenildiamina (Thenfadil), la tonzilamina (Neohetramine) y el metafurileno (Foralamin). Resinas cambiadoras de cationes particularmente satisfactorias son los polimerizados sulfonados, insolubles en agua, de los compuestos polivinil-  
arílicos, como los expuestos en la patente norteamericana  
Nº 2,366,007 de D'Alelio. Se han logrado resultados sumamente satisfactorios desde el punto de vista de la descarga sostenida haciendo reaccionar una base antihistamínica con un polimerizado sulfonado, insoluble en agua, de una mezcla que comprende divinilbenceno y estireno; el polimerizado se eslabona transversalmente hasta un 7 a 8% y la sal resinosa final tiene un tamaño de partículas de 10 a 80 mallas aproximadamente.

He aquí una fórmula ilustrada de una sal apropiada de resina cambiadora de cationes y una base antihistamínica, fórmula donde A representa un núcleo de resina:



(Complejo de resina y pirilamina).



287253

- Los ejemplos que siguen ilustran este invento, En ellos, XE-100 designa un cambiador de cationes de ácido sulfónico que tiene un núcleo de polivinilrestireno eslabonado transversalmente del 4 al 5%; IR-120 se usa para representar la resina cambiadora de cationes de ácido sulfúrico del
5. Ejemplo I de la patente norteamericana Nº 2,366,007; XE-69 es igual a IR-120, pero de 80 mallas; Dowex I6-50 es la resina cambiadora de cationes de ácido sulfónico designada como Dowex-50 en "Industrial Engineering Chemistry", vol. 40, páginas 1351-1355, y en la patente norteamericana Nº 2,366.007, y puede usarse en lugar de IR-120.
- 10.

#### EJEMPLO II.

##### Sal de resina y pirilamina.

- A 20 g de resina IT-120 seca, suspendidos en unos 600 cc de agua destilada, se añadió despacio y con agitación pirilamina base. La adición inicial de pirilamina causó producción de calor e hizo que las partículas de resina se aglomeraran formando una masa espesa, que volvió ineficaz la agitación. La ulterior adición de pirilamina no causó aumento de la aglomeración, aunque fue evidente la eliminación progresiva de la base de la suspensión, hasta la saturación, que se presentó más o menos a unos 15 cc. La adición duró unos 3 días, con agitación continua. El análisis demostró que el complejo contenía 47.9% de pirilamina base. Las propiedades de disociación figuran en el sumario 1.
- 15.
- 20.
- 25.



E J E M P L O III.

Sal de resina y pirilamina.

5. 20 gramos de XE-100 húmeda mezclados con agua y con 10 gramos de pirilamina, se mezclaron con solución acuosa al 5% de surfactante (polisorbato 80) hasta producirse una buena dispersión. Se añadió, agitando y despacio, la solución de pirilamina a la resina, se agitó durante 2 horas aproximadamente, se filtró, se lavó con agua y se secó en el horno. El análisis demostró que el complejo contenía 9,5% de pirilamina base. Las propiedades de disociación de este producto figuran en el sumario 2.
- 10.

E J E M P L O IV.

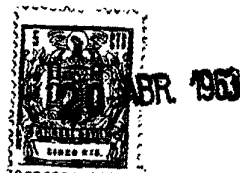
Pirilamina sobre XE-69.

15. A 20 gramos de XE-69 en la fase de hidrógeno, suspendidos en 100 cc de agua y 20 cc de alcohol metílico como disolvente, se añadieron 20 cc de pirilamina base. Se agitó la mezcla durante 2 horas, se la filtró, se lavó la materia sólida por suspensión en 200 cc de agua y se la filtró. Este lavado por suspensión se repitió tres veces.
20. El complejo resultante se secó en el horno a 58°C.

E J E M P L O V.

Piribenzamina sobre XE-69.

A 10 gramos de XE-69 en la fase de hidrógeno,



287253

5. suspendidos en 50 cc de agua, se añadió la base obtenida de 20 gramos de clorhidrato de piribenzamina. Se dejó reposar la mezcla durante el final de semana, se la filtró y se la lavó, volviendo a suspender el sólido en 200 cc de agua. Después de filtrar, se lavó la material sólida una vez más con acetona acuosa al 30%, se filtró y se secó durante la noche en el horno a 58°C.

10. En los sumarios que siguen, el eluyente usado es el mismo que se describe en la Farmacopea de los Estados Unidos, Vol. XI, páginas 1094-1095, salvo que se omiten las enzimas.

Sumario I (para el Ejemplo I).

Medicamento: Pirilamina

Agente Formador de complejo: IR-120

Resultados experimentales:

Tamaño de la muestra, 1,5 g. Equivalente a 718,9 mg de pirilamina.

Muestra No.	Eluyente usado	Volumen recogido	Tiempo	MG eluido	N <sub>2</sub> -grav	% eluido
1	Jugo gástrico artificial	50 cc.	60 min	125.0 mg	78.07mg	10.8%
2	Jugo gástrico artificial	50 cc.	60 min	39.0 mg	26.31mg	3.66%



3	Jugo gástrico artificial	50 cc.	60 min	23.5 mg	28.26 mg	3.93%
4	Jugo gástrico artificial	50 cc.	90 min	16.75 mg	11.03 mg	1.53%
5	Jugo gástrico artificial	50 cc.	60 min	21.0 mg	14.85 mg	2.06%
6	Jugo gástrico artificial	50 cc.	25 min	10.0 mg	6.79 mg	0.94%

Porcentaje eluido por ácido 18.45% en 3 horas  
Porcentaje eluido por base 4.53% en 2 horas, 55 minutos.  
Porcentaje total eluido 22.98% en 5 horas, 55 minutos.



Sumario 2 (para el Ejemplo II).

Medicamento: Pirilamina

Agente formador de complejo: XE-100

Resultados experimentales:

Tamaño de la muestra, 1,5 g- Equivalente a 142,5 mg de piril-  
amina

Muestra No.	Eluente usado	Volumen recogido	Tiempo	Kjeldahl N	% eluido
1	Jugo gástrico artificial	50 cc	60 min)		
2	Jugo gástrico artificial	50 cc	30 min)	7.6 mg	5.3%
3	Jugo gástrico artificial	50 cc	60 min)		
4	Jugo intestinal artificial	50 cc	70 min)		
5	Jugo intestinal artificial	50 cc	50 min)	7.2 mg	5.1%
6	Jugo intestinal artificial	50 cc	75 min)		

20



287253

Porcentaje eluido por ácido 5,3% en 2 horas, 30 minutos.  
Porcentaje eluido por base 5,1% en 3 horas, 14 minutos.  
Porcentaje total eluido 10,4% en 5 horas, 45 minutos.

5. En lugar de usar resinas cambiadoras de cationes en forma hidrogenada, como se ha expuesto en los ejemplos anteriores, cabe usar el procedimiento siguiente:

La resina cambiadora de cationes, en estado sódico, tal como se la recibe del fabricante, se suspende en agua y se ajusta a pH de 2 aproximadamente con un ácido fuerte.

10. Después de agitar durante unos 30 minutos, se añade la cantidad apropiada del antihistamínico de citrato o maleato de dihidrógeno, o presumiblemente el tartrato. A causa de la presencia del ácido débil en el sólido antihistamínico, la solución se amortigua automáticamente a pH de 6,5 aproximadamente y se forma el complejo de resina y antihistamínico.

15. Esta mezcla se agita luego durante unas horas y se deja reposar durante la noche. Se decanta de la materia sólida la fase acuosa y se lava por suspensión del sólido en agua destilada. El producto resultante tiene todas las propiedades descritas en nuestro procedimiento anterior de utilizar la resina cambiadora de iones en el ciclo hidrogenado y añadir la antihistamina como base libre.

20. El procedimiento expuesto antes para la prepara-



- ción de compuestos de adsorción en resina de pirilamina y piribenzamina es también aplicable a la preparación de compuestos de adsorción en resina de otros agentes antihistamínicos, incluidos los compuestos de adsorción en resina de feniltoloxamina, benadril y otros compuestos antihistamínicos etioxi de dialquilamina de la fórmula R-X-C-C-N, donde X es hidrógeno y R es un arilo o aralquilo. Otros agentes antihistamínicos que pueden hacerse reaccionar con resinas cambiadoras de iones y particularmente con resinas cambiadoras de cationes de ácido sulfónico son el fenergan y la cloroprofenpiridamina.
- 5.
- 10.

- Otros compuestos amínicos de eficacia terapéutica que pueden hacerse reaccionar con resinas cambiadoras de iones y particularmente con resinas cambiadoras de cationes, tales como la resina cambiadora de cationes de ácido sulfónico, incluyen la morfina y derivados morfínicos como la codeína, la dihidrocodeína y la dihidrocodeinona. Estos productos tienen efecto analgésico y/o antitusivo por un período de tiempo prolongado, sin efectos perniciosos.
- 15.

- El invento es aplicable a cualquier otro compuesto amínico de eficacia farmacéutica, como por ejemplo los barbituratos.
- 20.

- Uno de los aspectos más importante de este invento es una suspensión acuosa del compuestos de adsorción de amina en resina. Hasta aquí, los compuestos amínicos solubles se han administrado por vía oral en forma de cápsulas o pastillas. Los compuestos resinosos de este invento,
- 25.



en forma de polvo e insolubles en agua, son particularmente aptos para mezclarlos con jarabes, como por ejemplo los jarabes hechos de glucosa, sacarosa o glicerina, y por lo tanto pueden suministrarse al paciente en forma líquida.

5. Sigue un ejemplo de un jarabe apropiada de anfetamina y resina:

150 gramos del compuesto de adsorción de anfetamina en resina de ácido sulfónico expuesto en el Ejemplo I se desliaron por agitación en 500 cc de alcohol etílico acuoso al 35% que contenía 200 g de sacarosa y 10 g de carboximetilcelulosa. Después de homogeneizar, se diluyó con agua, hasta 1 litro, la suspensión resultante.

10.

Aunque hemos descrito ciertas modalidades preferidas de nuestro invento, caben muchas modificaciones de él sin salirse de su espíritu; y no deseamos limitarnos a los ejemplos detallados, fórmulas y proporciones de ingredientes que aquí se exponen, sino que deseamos reservarnos todos los cambios posibles dentro de los límites de las reivindicaciones anexas.

15.

287253



287253

N O T A

Descrito el invento, lo que se declara como no divulgado ni practicado en España, comprende las siguientes reivindicaciones:

5. 1. Procedimiento para la preparación de un compuesto amínico, con exclusión de los productos así obtenidos y su utilización en terapéutica o en medicina, caracterizado porque comprende la reacción de un compuesto amínico con una resina cambiadora de iones.
10. 2. Procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado porque dicha resina es una resina cambiadora de cationes.
15. 3. Procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado porque la resina empleada es una resina cambiadora de cationes sulfónica.
20. 4. Procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto amínico es una anfetamina.
25. 5. Procedimiento, conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado porque se emplea un compuesto de amina antihistamínico.

287253



287253

6. Procedimiento conforme a lo definido en la reivindicación 1, caracterizado porque el compuesto de amina es un compuesto de morfina.

5. 7. Procedimiento para la preparación de un compuesto amínico.

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

Madrid, a 20 de abril de 1963.

WALLACE & TIERNAN INC.

p. a.

JAIÑE ISEÑN MIRALLES

P.R.