

318862



318862

MEMORIA DESCRIPTIVA

=====

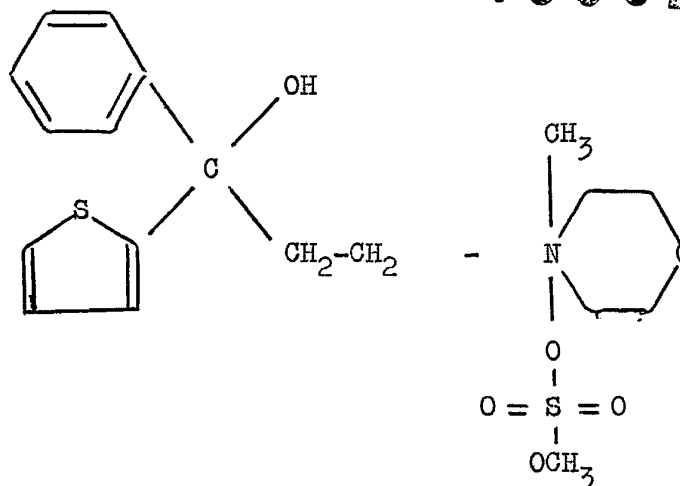
Correspondiente a la solicitud de registro de Patente de In vención que, por veinte años, se solicita para España y sus Colonias, a favor de la firma "LABORATOIRE D'ANALYSES ET DE RECHERCHES BIOLOGIQUES MAUVERNAY - CENTRE EUROPEEN DE RECHERCHES MAUVERNAY (C.E.R.M.)", de nacionalidad francesa, residente en Riom (Puy-de-Dôme) (Francia), con prioridad de la Patente francesa nº PV. 997.475, de fecha 4 de Diciembre de 1.964.

p o r

" PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO MEDICAMENTO ESPASMOLITICO "

=====

La presente Memoria se refiere, como indica su enunciado, a un procedimiento para la preparación de un nuevo medicamento espasmolítico, correspondiente al metosulfato de alfa-fenil-beta-tienil-morfolinoetil-carbinol o metosulfato de tienonio, cuya fórmula es:



10 Este nuevo medicamento, obtenido según el procedimiento que se cita, posee interesantes propiedades que lo emparentan con el yodometilato de alfa-fenil-beta-tienil-morfolinoetil-carbinol, pero con notables ventajas sobre dicho producto.

15 Así, la toxicidad y la acción vagolítica de los dos compuestos son comparables, pero el metosulfato según la invención posee, por el contrario, una excelente solubilidad en el agua que permite aplicaciones médicas mucho más amplias, incluso en casos en los que el yodometilato es de aplicación
20 limitada, si no contraindicada, por ejemplo en los casos de hipertiroidismo.

Para apreciar las propiedades de este compuesto, se ha seguido el procedimiento siguiente:

25 El compuesto, introducido por vía intravenosa a razón de 200 microgramos/Kg en el perro no narcotizado, inhibe enteramente el tono cardiomoderador y desenmascara la acción antagonista de la innervación ortosimpática. La frecuencia cardíaca se eleva así de 60 a 250 sístoles por minuto. Se hace progresivamente una corrección y la frecuencia cardíaca vuelve a su nivel inicial en un tiempo de un orden de 1 a 2
30 horas.

Este comportamiento es sensiblemente comparable con el -



que resulta de la administración, en las mismas condiciones,
del yodometilato de tiemonio, como resulta del gráfico adjun
35 to, en el cual la curva 1 ilustra las variaciones en función
del tiempo del número de sístoles por minuto, previa adminis
tración de 200 mg/Kg de yodometilato de tiemonio, y la curva
2 ilustra el fenómeno correspondiente con el metosulfato.

El metosulfato de tiemonio es empleado corrientemente en las
40 mismas indicaciones y en las mismas dósis que el yoduro de
tiemonio; por consiguiente, se puede considerar su presenta
ción en forma:

a) de ampollas inyectables i.v. o i.m. que contienen 2mg
o 5mg de metosulfato de tiemonio cada 2 ml de solución fisió
45 logica.

b) de comprimidos dosificados sobre 25 y 50 mg de meto--
sulfato de tiemonio asociado a los excipientes habituales:
almidón, talco, estearato de magnesia; comprimidos senci---
llos o comprimidos grageificados.

50 c) de supositorios dosificados sobre 20 o 50 mg de meto-
sulfato de tiemonio con glicéridos semisintéticos como exci
piente.

d) de jarabe dosificado sobre 0,150 g cada 100 g.

Las posologías pueden ser las siguientes:

55 1) ampollas inyectables: de 1 a 2 ampollas cada 24 horas.

2) comprimidos: de 2 a 4 comprimidos cada 24 horas.

3) supositorios: 1 supositorio por la mañana y por la no
che.

4) jarabe: de 1 a 4 cucharadas de café cada 24 horas.

60 El procedimiento para la obtención de dicho compuesto, -
en esencia, consiste en la reacción entre el alfa-fenil-be-
ta-tienil-morfolinoetil-carbinol con el sulfato de dimetilo
en un disolvente común como el etanol o la acetona, a tempe
ratura ambiente ó ligeramente superior, y en una posterior

318862

230



65 recristalización del producto.

A continuación, se hará una detallada descripción del procedimiento aludido, con referencia a un ejemplo de realización preferente, susceptible de todas aquellas variaciones de detalle que no supongan una alteración fundamental de las características esenciales del mismo.

70 Según el ejemplo citado, el procedimiento preconizado, está constituido por una serie de operaciones sucesivas, de las que la primera de ellas, es la adición de 69,5 g (0,55 moles) de sulfato de dimetilo a 147 g (0,485 moles) de alfa-fenil-beta-tienil-morfolinoetil-carbinol, disueltos en 400 cm³ de acetona seca, efectuando esta adición durante una continua agitación.

80 La temperatura de la mezcla de reacción, se eleva a 35 - 40^o C. y una vez que la reacción ha concluido, esta temperatura vuelve a descender, y transcurrido algún tiempo, la solución obtenida que es totalmente clara, se enturbia.

85 Levando el enfriamiento hasta 0^o C. se termina la recristalización del producto obtenido, el cual se recoge por filtración.

Efectuado a continuación un secado a 40^o C bajo vacío, se obtienen 196,7 g de producto, es decir, que se logra un rendimiento del 94,4 %.

90 Previa recristalización en etanol, a 95%, se obtiene un producto puro que se funde a temperaturas comprendidas entre los 135,5 y 137 ^oC, y más allá de esta temperatura, el producto se pone rojo y se descompone hacia los 150^o C.

95 La forma, materiales y dosificaciones, podrán ser variables y, en general, cuanto sea accesorio y secundario, siempre que no altere cambie ó modifique la esencialidad del procedimiento que se describe.

Los términos en que queda redactada esta Memoria, son ciertos



tos y fiel reflejo del objeto descrito, debiéndose tomar --
con carácter amplio y nunca en forma limitativa.

100 El peticionario se reserva el derecho de obtención de --
los Certificados de Adición complementarios por las mejoras
o perfeccionamientos que en lo sucesivo pudiera aconsejar -
la práctica.

N O T A

105 EN RESUMEN: La Patente de Invención que, por veinte años
se solicita para España y sus Colonias, con prioridad de la
Patente francesa n.º PV. 997.475, de fecha 4 de Diciembre de
1.964, ha de recaer sobre las siguientes reivindicaciones:

110 1a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO MEDI
CAMENTO ESPASMOLITICO", caracterizado por procederse a la -
reacción de alfa-fenil-beta-tienil-morfolinoetil-carbinol,
con sulfato de dimetilo, en solución con un disolvente ele-
gido entre el etanol y la acetona.

115 2a.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO MEDI
CAMENTO ESPASMOLITICO", según reivindicación primera, carac
terizado porque la reacción se efectúa a temperatura ambien
te ó ligeramente superior, y por un posterior descenso de -
temperatura se procede a la recristalización del producto,
obteniendo el metosulfato de alfa-fenil-beta-tienil-morfoli
120 noetil, carbinol, ó metosulfato de tiemonio, utilizable en
terapéutica asociado a los excipientes habituales para es--
tos fines.

125 3a.- Por último, se reivindica como objeto sobre el cual
ha de recaer la Patente de Invención que, por veinte años,
se solicita para España y sus Colonias,-----

p o r

" PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN NUEVO MEDICAMENTO
ESPASMOLITICO ".

Todo conforme queda expresado en la presente Memoria des

318862301



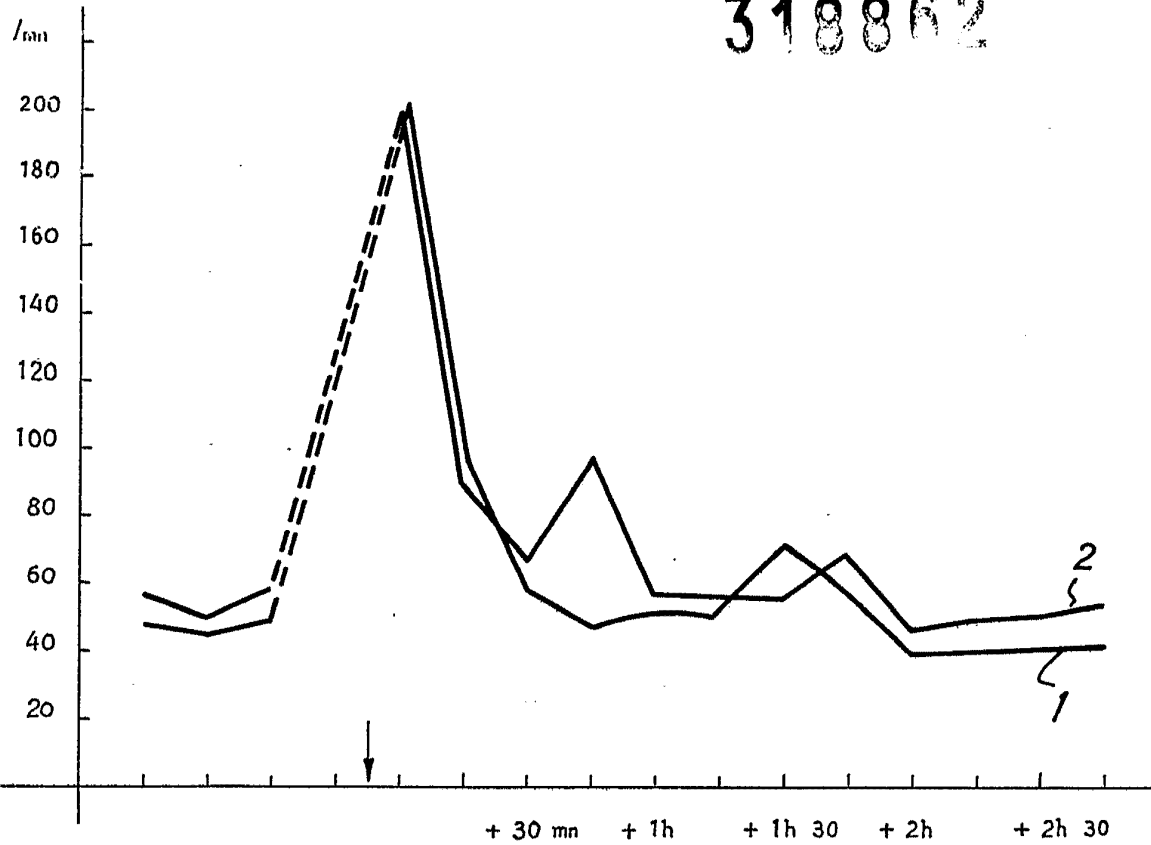
130 criptiva, que consta de seis hojas escritas a máquina por -
una sólo cara, y dibujos que se acompañan.

Madrid, a 23 de Octubre de 1965

P. A.
ANTONIO ARCHA
P. P.

Juan Archa

318862



ESCALA VARIABLE

Madrid, a 23 de Octubre de 1.965

P.A.,

Howe