

326448



326448

MEMORIA DESCRIPTIVA  
DE UNA PATENTE DE INVENCION, POR VEINTE AÑOS EN ESPAÑA,  
A FAVOR DE U C B (UNION CHIMIQUE-CHEMISCHE BEDRIJVEN),  
S.A. DE NACIONALIDAD BELGA, RESIDENTE EN SAINT-GILLES-  
LEZ-BRUXELLES, 4 CHAUSSEE DE CHARLEROI, BELGICA,

s o b r e

"PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UNA COMPOSICION TERAPEU-  
TICA DE ACCION MUCOLITICA".



La presente invención se refiere a compuestos terapéuticos de acción mucolítica así como a un procedimiento para prepararlos. Se refiere además a las composiciones terapéuticas de dichos compuestos así como a su procedimiento de

5.- preparación. La invención concierne igualmente un procedimiento de mucólisis en el que se utilizan dichos compuestos y dichas composiciones.

Según la presente invención, se ha descubierto que las sales de ácidos mercapto-alkane-sulfónicos constituyen unos

10.- agentes mucolíticos potentes que poseen una muy débil toxicidad. Por esta razón, estas sales pueden ser utilizadas para todas las aplicaciones en las cuales se desea fluidificar las mocosidades. Entre las numerosas aplicaciones, se menciona a título de ejemplo la mucólisis de las secreciones de las

15.- mucosas estomacales, intestinales, vaginales, etc. La liquefacción de las expectoraciones o mocos patológicos con vistas a su exámen bacteriológico, la solubilización de las mucosidades más diversas en el transcurso de la limpieza de instrumentos quirúrgicos, etc. Pero la aplicación para la que los com-

20.- puestos mucolíticos conformes a la invención convienen particularmente bien es el tratamiento de las afecciones de las vías respiratorias.

La acumulación del moco en las vías respiratorias complica singularmente el tratamiento de las múltiples afecciones

25.- del tracto respiratorio. La evacuación de dicho moco resulta muchas veces difícil y su presencia tiene por efecto el de disminuir fuertemente la acción de medicamentos tales como los vasoconstrictores, los broncodilatadores, los antihistamínicos, los antibióticos, los antibacterianos, los anestésicos,

30.- los sedantes, etc.

326448 - 3 -



No solamente la fluidificación de dicho moco mejora la actividad de los productos utilizados en los estados patológicos del tracto respiratorio, sino que al mismo tiempo alivia al paciente permitiéndole una expectoración facilitada.

- 5.- Este moco encierra cantidades importantes de mucoproteínas. Desde el punto de vista químico, estas sustancias contienen entre otras cosas unos enlaces disulfuro. Por otra parte, es bien sabido que la rotura de estos puentes disulfuro por medio de ciertos tioles para formar nuevos disulfuros de peso molecular más reducido, tiene por consecuencia el disminuir fuertemente la viscosidad del moco, lo cual facilita su evacuación.

- A este efecto, ya se ha propuesto utilizar unos agentes mucolíticos tales como el 2-mercaptoetanol, la 2-mercaptoetilamina, la cisteína, pudiendo estas sustancias ser substituidas sobre el azoe aminado, etc. Sin embargo el inconveniente de los mucolíticos conocidos hasta la fecha estriba en su inestabilidad química. En efecto, estas sustancias son muy sensibles a la oxidación; además, poseen un olor desagradable lo cual limita fuertemente su utilización médica.

- La solicitante ha descubierto presentemente que las sales minerales y orgánicas de ácidos mercaptoalkane-sulfónicas de fórmula general  $HS-X-SO_3H$  en la cual X representa un radical alqueno de cadena recta o ramificada que encierra de 2 a 6 átomos de carbono, poseen un poder mucolítico muy elevado son prácticamente inodoras, muy poco tóxicas y poseen una excelente estabilidad de almacenamiento.

- De hecho, los ácidos mercaptoalkane-sulfónicos son unas sustancias conocidas en sí, de las que algunas sales ya han sido propuestas para unas aplicaciones fuera del



ámbito médico, por ejemplo en el arte cosmético para obtener una ondulación permanente de los cabellos. Pero, por cuanto alcanza el conocimiento de la solicitante, la literatura no enseña que estas sustancias sean dotadas de propiedades

5.- mucolíticas.

Diversos modos de utilización de los compuestos de la invención son posibles. Así pues, se puede administrar sales de ácidos mercaptoalkane-sulfónicos y de bases minerales u orgánicas farmacéuticamente inactivas, eventualmente en mezcla con unos excipientes apropiados. Por ejemplo, se puede utilizar a este efecto 2-mercapto-etanesulfonato de sodio, de amonio, de 2-aminopirimidina, etc.

Pero un modo de puesta en práctica muy ventajoso es el que consiste en administrar los compuestos de la invención conjuntamente con unas sustancias farmacéuticamente activas, básicas o no.

Cuando dichas sustancias farmacéuticamente activas no son básicas, se las mezcla con las sales de la invención en las proporciones deseadas para asegurar simultáneamente una acción terapéutica y una acción mucolítica eficaces.

Cuando las sustancias farmacéuticamente activas son básicas, se puede con ellas neutralizar por completo o parcialmente los ácidos mercaptoalkane-sulfónicos. En el caso en que esta neutralización con las sustancias básicas farmacéuticamente activas sólo es parcial, se puede acabarla con la adición de bases minerales u orgánicas farmacéuticamente inactivas. Se puede así hacer variar a gusto la relación mucolítico-medicamento de modo que la sal así obtenida posea a la vez las propiedades mucolíticas y farmacéuticas deseadas. También es posible neutralizar completamente los

326448 - 5 -



ácidos mercaptoalkane-sulfónicos con una base farmacéutica-mente activa cuando las actividades respectivas del ácido y de la base lo permiten.

Sin embargo, si en la sal obtenida la actividad

- 5.- farmacéutica de la base resulta demasiado grande con respecto a la del ácido para una aplicación médica dada, puede añadirse a esta sal una cantidad apropiada de una sal de ácido mercaptoalkane-sulfónica y de una base farmacéuticamente inactiva y utilizar la mezcla así obtenida para la preparación
- 10.- de un medicamento.

- Una característica muy interesante de la invención es el hecho de que los ácidos mercaptoalkane-sulfónicos son capaces de formar con las bases minerales y orgánicas unas sales estables e inodoras que poseen unas constantes físicas
- 15.- muy determinadas, a saber, un punto de fusión. Entre éstas figuran no solamente unas bases farmacéuticas inactivas como la 2-aminopiridina, la 2-aminopirimidina, la guanidina, etc., sino también unas bases farmacéuticamente activas utilizadas como vasoconstrictores, broncodilatadores, anti-histámnicos,
- 20.- anti-bióticos, bactericidas, anestésicos, sedantes, etc. Las sales formadas a partir de las bases de esta última categoría y de ácidos mercaptoalkane-sulfónicos son unos compuestos nuevos que poseen a la vez las propiedades farmacológicas inherentes a la base orgánica y la actividad mucolítica aportada por el ácido mercaptoalkane-sulfónico. Así
- 25.- pues, el mono-2-mercaptoetano-sulfonato de 2-(p-aminobénceno sulfonamido)-tiazola posee sobre las bacterias Gram negativas y Gram positivas la misma actividad bacterioestática que el sulfatiazol.

- 30.- Asimismo, el mono-2-mercaptoetano-sulfonato de

326448

- 6 -



1-p-clorbenzhidril-4- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi- $\sqrt{2}$ -etil)-piperazina por una parte y la hidroxizina por otra parte, administrados en cantidades equimoleculares, neutralizan el mismo número de dosis tóxicas de histamina.

5.- El interés médico de tales compuestos es evidente puesto que permiten la administración exactamente dosificada de medicamentos cuya acción se refuerza por la presencia del ácido mercaptoalkane-sulfónico.

10.- A título de ejemplos de nuevas sales conformes a la invención se citarán las sustancias siguientes:

-mono-2-mercaptoetano-sulfonato de 2-aminopirimidina. Toxicidad de DL 50 (por vía intravenosa en las ratas) : 4 g/kg (a título de comparación, la DL 50 de la N-acetildisteína es de 2,6 g/kg);

15.- - bis-(2-mercaptoetano-sulfonato) de etileno diamina.

- 2-mercaptoetano-sulfonato de 1-fenil-2-(N-metilamino)-propanol.

- mono-2-mercaptoetano-sulfonato de p-aminobenzeno-sulfonamida.

20.- - mono-2-mercaptoetano-sulfonato de 1-p-clorbenzhidril-4- $\sqrt{2}$ -(2-hidroxi- $\sqrt{2}$ -etil)-piperazina.

-mono-2-mercaptoetano-sulfonato de 2-aminopiridina.

- 2-mercaptoetano-sulfonato de morfolina.

- mono-2-mercaptoetano-sulfonato de 2-(p-aminobenzeno-sulfonamido)-tiazol.

25.-

- 2-mercaptoetano-sulfonato de 2-(5, 6, 7, 8-tetrahidro-1-naftil-metil)-2-imidazolina.

- mono-2-mercaptoetano-sulfonato de 2,4-diamino-5-(p-metilbenzil)-pirimidina.

30.-

- mono-3-mercaptopropano-sulfonato de 2-aminopirimidina.

326448

- 7 -

16



- mono-2-mercaptopropano-sulfonato de guanidina.
- mono-2-mercaptopropano-sulfonato de 2-aminopirimidina.
- mono-3-mercapto-2-metil-propano-sulfonato de guanidina.
- bis-(2-mercaptoetano-sulfonato) de piperazina.
- 5.- - 2-mercaptoetano-sulfonato de codeína.
- 2-mercaptoetano-sulfonato de 4-fenil-tetrahidropirane-4-carboxilato de 1-metilo-3-morfolino-propila.
- mono-2-mercaptoetano-sulfonato de 1-fenil-4-(2,3-dihidroxi-propil)-piperazina.
- 10.- - 2-mercaptoetano-sulfonato de 1-fenil-ciclopentano-1-carboxilato de 2-(2-dietilaminoetoxi)-etilo.

- La preparación de los compuestos de la invención se efectúa de acuerdo con los métodos convencionales de preparación de sales, preferentemente en solución acuosa, o bien
- 15.- al hacer reaccionar un ácido mercaptoalkane-sulfónico con la base mineral u orgánica elegida, o bien haciendo reaccionar una sal alcalina o de amonio de un ácido mercaptoalkane-sulfónico con un halogenohidrato de la base orgánica apropiada, o bien todavía por doble descomposición de una sal de una
  - 20.- base débil de un mercaptoalkane-sulfónico con un halogenohidrato de la base mineral u orgánica elegida. Otros procedimientos conocidos pueden también ser utilizados.

- La purificación de las sales obtenidas se efectúa preferentemente por recristalización a partir de disolventes apropiados.
- 25.-

- La administración de los compuestos de acuerdo con la invención depende de la mucosidad que se trata de fluidificar. Así pues, cuando se destinan al tratamiento del aparato respiratorio, la administración por aerosol es uno de
- 30.- los modos preferidos y el más indicado en la mayoría de los



casos. Por esto es que los compuestos de la invención se presentan ventajosamente bajo la forma de soluciones acuosas para aerosol. La utilización bajo la forma de una suspensión micronizada en un agente de propulsión inerte (freón, por

5.- ejemplo) es posible igualmente.

La preparación de las soluciones acuosas para aerosol es notablemente sencilla puesto que basta con disolver en agua desgaseada unas cantidades muy determinadas de las sales de la invención y eventualmente otros productos farmacéuticos

10.- solubles en el agua. Pueden añadirse con ventaja unos agentes estabilizadores y "mojantes", farmacéuticamente aceptables.

En el caso en que varias de las sustancias farmacéuticamente activas no son básicas y en que no son solubles en el agua, pueden obtenerse muy fácilmente unas emulsiones estables

15.- recurriendo a los emulsificantes convencionales farmacéuticamente aceptables. También se puede proceder a una neutralización total de una solución acuosa de ácido mercaptoalkane-sulfónica con unas bases farmacéuticamente activas, o a una neutralización fraccionada con dichas bases, seguida de una

20.- neutralización completa con unas bases farmacéuticamente inactivas, minerales u orgánicas.

Las soluciones o emulsiones acuosas así obtenidas

son utilizadas preferentemente en un aerosol obrando bajo presión gaseosa; el gas propulsor así utilizado es preferen-

25.- temente inerte, por ejemplo el azoe. Durante el tratamiento, el aerosol liberado es absorbido por el paciente por vía nasal y se distribuye muy eficazmente a lo largo de la tráquea para alcanzar los lugares menos accesibles de los bronquios.

La administración de los compuestos o de las com-

30.- posiciones de acuerdo con la invención se efectúa pues prefe-

326448

- 9 -



rentemente por vía nasal o por inhalación bajo la forma de soluciones, suspensiones o de emulsiones acuosas pero pueden eventualmente administrarse también por vía bucal bajo la forma de jarabes, soluciones, gotas, cápsulas, comprimidos, 5.- píldoras, etc, o incluso por vía aprenteral o rectal bajo las formas farmacéuticas conocidas para este tipo de administración por ejemplo bajo la forma de soluciones, suspensiones, o de emulsiones acuosas u oleosas o de supositorios. Estas formas farmacéuticas se preparan según los métodos corrientemente utilizadas por los farmacéuticos. 10.-

La dosis administrada de los agentes mucolíticos de acuerdo con la invención varía ampliamente según el modo de administración. Como estos agentes son unas sustancias poco tóxicas, el límite superior de la dosificación depende más 15.- bien de la tolerancia de las mucosas que de la toxicidad.

Las experiencias clínicas han demostrado que el límite superior de la concentración de las soluciones o emulsiones es aproximadamente de un 30%, las soluciones o emulsiones a 20/25 % de agente mucolítico siendo bien toleradas por lo general. Así pues, en el caso en que el agente 20.- mucolítico se administra por aerosol, la cantidad de agente mucolítico puede alcanzar 1 g. por aplicación y esta aplicación puede ser repetida varias veces al día. Para las instilaciones nasales, la zona de concentración que mejor se tolera es de 2 a 5% de agente mucolítico para los adultos y de 1% 25.- aproximadamente para los niños.

Para determinar el poder mucolítico de los compuestos de acuerdo con la invención, se ha utilizado la técnica descrita por SHEFFNER, Annals of the New York Academy of 30.- Sciences (106, (1963), art 2. p.298). En este método se



determina por viscosimetría el grado de fluidificación de una solución de moco gástrico de cerdo a 2,5% después de 30 minutos de incubación a 37°C, en presencia del agente mucolítico experimentado (pH : 8).

- 5.- Los resultados se traducen por un "índice de fluidificación" que corresponde a la diferencia entre las viscosidades relativas al tiempo cero (V) y al tiempo de 30 minutos (VI), expresada en % de la viscosidad relativa inicial
- $$\frac{V-VI}{V} \times 100 = \% \text{ de fluidificación.}$$

- 10.- Se ha tomado como patrón la actividad mucolítica de la l.cisteína, a la que se atribuye el valor 100%, y se ha expresado la actividad mucolítica de los compuestos de la invención con respecto a la de la l.cisteína. Los resultados obtenidos se reproducen en la tabla que sigue a continuación:

15.-	<u>Mucolítico</u>	<u>Índice de fluidificación</u>	<u>Actividad en %</u>
	l. cisteína	22	100.
	mono-2-mercaptoetano-sulfonato de 2-amino-pirimidina	45-45,8	204-208
	mono-2-mercaptoetano-sulfonato de guanidina	44,5	202
20.-	mono-2-mercaptoetano-sulfonato de 2-aminopiridina	41	187
	2-mercaptoetano-sulfonato de sodio	44	200
	2-mercaptoetano-sulfonato de amonio	43	195

- Además, la actividad mucolítica de los productos de la invención ha sido estudiada basándose sobre el hecho de que se traduce por una rotura de los agregados moleculares insolubles en el agua en fragmentos moleculares solubles en el agua. La determinación del peso seco de la fracción hidrosoluble, después de centrifugación a alta velocidad, ha servido para la valoración de la actividad mucolítica sobre el
- 25.-
- 30.- moco brónquico humano.

326448

- 11 -



### Ensayos in vitro

5.- Aplicado a unos ensayos sobre expectoraciones brónquicas patológicas, este método ha permitido estudiar las características de la acción de las sales de los ácidos mercapto-alkane-sulfónicos de la invención, y de compararlos con las de otros a-gentes mucolíticos.

A título de ejemplos:

10.- El peso seco total de los constituyentes hidrosolubles de lg. de expección humana (bronquitis crónica) aumenta en 54% cuando el esputo es tratado con 1,64 mg de 2-mercaptoetano-sulfonato de sodio durante 30 minutos a 37°C. Un aumento del 68% se observó para un tratamiento con 3,28mg de la misma sal en unas condiciones idénticas. La misma muestra biológica tratada en unas condiciones idénticas por unas cantidades mo-  
15.- lares equivalentes de N-acetil-l-cisteína muestra unos crecimientos respectivos de la fracción hidrosoluble de 32 y de 42%.

### Ensayos clínicos

20.- Una actividad mucolítica neta se ha observado en los ensayos con aerosol bajo presión de 6 ml. de una solución de 10% de mono-2-mercaptoetano-sulfonato de 2-aminopirimidina.

A título de comparación, una solución salina de placebo se administró a los mismos pacientes en unas condiciones experimentales idénticas.

25.- A título de ejemplo, el cuadro más abajo da los resultados del tratamiento en tres de los pacientes que presentaban bronquitis crónica. Las cifras corresponden a unos porcentajes en peso de materias secas de la fracción hidrosoluble del moco con respecto al peso de materias secas de la totalidad de la expección. Una muestra de expección se  
30.-



recoge antes de la aplicación del aerosol sirviendo así de control (muestra 1).

La aplicación del aerosol tiene una duración aproximada de 30 minutos.

- 5.- Una segunda muestra se recoge durante el tratamiento, 15 minutos después de su principio (muestra 2). Una muestra (muestra 3) se recoge inmediatamente después de la cesación de la aplicación del aerosol, luego sucesivamente una hora y dos horas después (muestra 4 y 5). Para los ensayos se utiliza como agente mucolítico de acuerdo con la invención un aerosol de mono-2-mercaptoetano-sulfonato de aminopirimidina (aerosol A) y para la comparación un aerosol de placebo (aerosol B). El cuadro que sigue da cuenta de los resultados obtenidos:

15.-	<u>Muestra nº</u>	<u>Paciente 1.</u>	<u>Paciente 2.</u>	<u>Paciente 3</u>
Aerosol A	1	51,4	58,2	36,4
	2	80,7	67,6	-
	3	73,4	77,6	59,6
	4	69,3	81,4	75,3
	5	69,1	72,4	63,9
Aerosol B	1	57,2	46,3	44
	2	52,6	62,1	37
	3	53,5	36,3	-
	4	50,0	41,5	52,6
	5	51,8	45,5	49,7

20.-

El efecto benéfico de la mucólisis queda netamente en claro por el cuadro.

- Como se ha señalado más arriba, resulta notorio que los compuestos tiólicos son inestables al ser almacenados a causa de su sensibilidad a la oxidación. La solicitante ha podido poner en evidencia experimentalmente la excelente estabilidad de los compuestos de la invención. Esta estabilidad ha sido estimada en distintas condiciones de temperatura y de tratamiento por dosificación de los grupos -SH en
- 25.-
- 30.-

326448

- 13 -



función del tiempo.

Al cabo de 64 días de exposición al aire, con temperaturas ordinaria o a 37°C, el mono-2-mercaptoetano-sulfonato de 2-amino-pirimidina conserva su contenido teórico en -SH

5.- (13,9%).

En ampollas selladas bajo atmósfera de azoe, con concentración de 0,125 mole, la solución acuosa de este producto conserva su contenido teórico en -SH después de 32 días (en temperatura ambiente de 37°C y con 57°C).

10.- Por fin, estas mismas soluciones en ampollas selladas bajo atmósfera de azoe, esterilizadas durante 20 minutos en autoclave a 120°C, siguen conservando sutitulación teórica en -SH durante los 19 días que siguen al tratamiento. A continuación se da en el ejemplo 1 a título de ilustración

15.- la preparación de algunas sales terapéuticas conformes con la invención; en los ejemplos de 2 a 11 unas composiciones terapéuticas de actividad mucolítica de acuerdo con la invención. Se entiende sin embargo que estos ejemplos no son limitativos en cuanto al alcance de la presente invención.

20.- Ejemplo 1.

a) - Preparación de 2-mercaptoetano-sulfonato de 1-fenil-2-(N-metilamino)-propanol.

A una solución acuosa con 30% de ácido 2-mercaptoetano sulfónico conteniendo 0,1 mole de este ácido, se añade 0,1 mole de 1-fenil-2-(N-metilamino)-propanol en solución etanólica.

25.- Se evapora hasta sequedad y se recristaliza el residuo en una mezcla de isopropanol y de acetona. Punto de fusión de la sal obtenida : 168-169°C.

b) - Preparación de mono-2-mercaptoetano-sulfonato de 2-amino pirimidina.

30.- A una solución acuosa con 50% de mono-2-mercaptoetano sulfonato de guanidina conteniendo 0,1 mole de esta sal, se añade 0,1 mole de clorhidrato de 2-aminopirimidina disuelto



en el mínimo de agua caliente. La solución obtenida cristaliza después de unos pocos minutos. Punto de fusión de la sal obtenida: 174°C.

c) - Preparación de bis-(2-mercaptoetano-sulfonato) de etileno-diamina.

5.- Se sigue el procedimiento del ejemplo 1, pero se utiliza 0,2 mole de ácido 2-mercaptoetano-sulfónico por 0,1 mole de etileno diamina. La sal obtenida se cristaliza en alcohol etílico a 90%. Punto de fusión de la sal 320°C.

d) - Preparación de mono-2-mercaptoetano-sulfonato de p-amino benzeno-sulfonamida.

10.- A una solución acuosa de 0,1 mole de 2-mercaptoetano-sulfonato de sodio, se añade una solución acuosa de 0,1 mole de clorhidrato de p-amino-benzeno-sulfonamida. Los cristales obtenidos se recristalizan en agua. Punto de fusión de la sal obtenida : 235°C. Se mantiene el mismo resultado partiendo de

15.- 2-mercaptoetano-sulfonato de amonio.

e) - Preparación de mono-2-mercaptoetano-sulfonato de 1-p-clorbenhidril-4 /2-(2-hidroxi-etoxi)-etil/-piperazina.

A 0,11 mole de 1-p-clorbenhidril-4-√2-(2-hidroxi-etoxi)-etil/-piperazina en solución etanólica; se añade 0,1 mole de ácido 2-mercaptoetano-sulfónico en solución acuosa.

20.- Se evapora hasta sequedad y se vuelve a tomar el residuo por agua. Esta solución se extrae con éter para eliminar la base en exceso y luego se evapora hasta sequedad.

Se obtiene una resina clara, soluble en el agua.

Calculado para  $C_{21}H_{27}ClN_2O_2 \cdot C_2H_6O_3S_2$  % N 5,42 % S 12,38

25.- Encontrado. 5,50 12,45

Las siguientes sales han sido preparadas según uno u otro de los métodos descritos más arriba:

-mono-2-mercaptoetano-sulfonato de 2-aminopiridina: Punto de fusión 80°C (isipropanol)

30.- -2-mercaptoetano-sulfonato de morfolina. Punto fusión 95°C

326448

- 15 -



- (isopropanol);
- mono-2-mercaptoetano-sulfonato de 2-(p-aminobenzéno-sulfonamido)-tiazol. Punto de fusión 205°C (agua);
  - mono-2-mercaptoetano-sulfonato de 2-(5,6,7,8-tetrahidro
  - 5.- -1-naftil-metil)-2-imidazolina. Punto de fusión 116°C (isopropanol-acetato de etileno);
  - mono-2-mercaptoetano-sulfonato de 2,4-diamino-5-(p-metilbenzil)-pirimidina. Punto de fusión 176°C (isopropanol);
  - mono-3-mercaptopropano-sulfonato de 2-aminopirimidina.
  - 10.- Punto de fusión 160°C (agua);
  - mono-2-mercaptopropano-sulfonato de guanidina. Punto de fusión 132°C;
  - mono-2-mercaptopropano-sulfonato de 2-aminopirimidina. Punto de fusión 141°C;
  - 15.- -mono-3-mercapto-2-metil-propano-sulfonato de guanidina. Punto de fusión 166°C;
  - bis-(2-mercaptoetano-sulfonato) de piperazina. Punto de fusión 249°C;
  - 2-mercaptoetano-sulfonato de codeína: aceite incristalizable;
  - 20.- -2-mercaptoetano-sulfonato de 4-fenil-tetrahidropirane-4-carboxilato de 1-metil-3-morfolino-propilo: aceite no cristalizabile;
  - mono-2-mercaptoetano-sulfonato de 1-fenil-4-(2,3-dihidroxi-propil)-piperazina: aceite no cristalizabile;
  - 25.- -2-mercaptoetano-sulfonato de 1-fenil-ciclopentano-1-carboxilato de 2-(2-dietilamino-etoxi)-etilo: aceite no cristalizabile;

Ejemplo 2.

Una solución acuosa destinada al tratamiento del aparato respiratorio por inhalación presenta la composición

- 30.- siguiente:



2-mercaptoetano-sulfonato de sodio 5 g.  
 clorhidrato de fenilefrina 0,5 g.  
 tenaftoxalina 0,1 g.  
 agua destilada, cantidad suficiente para formar 100 ml.

5.- Ejemplo 3.

La solución siguiente se utiliza para tratamiento de los bronquios con aerosol:

2-mercaptoetano-sulfonato de sodio 5 g.  
 alcohol etílico a 94° 10 g.  
 10.- agua destilada, cantidad suficiente para formar 100 ml.

Ejemplo 4.

La solución siguiente se utiliza para el aclarado de los oídos:

2-mercaptoetano-sulfonato de sodio 5 g.  
 15.- bromuro de cetriltrimetilamonio 1 g.  
 agua destilada, cantidad suficiente para formar 100 ml.

Ejemplo 5.

La solución que sigue se destina a las instilaciones intra-traqueales o a la nebulización:

20.- 2-mercaptoetano-sulfonato de sodio 20 g.  
 ácido etileno-diamino-tetracético 0,5 g.  
 agua destilada, cantidad suficiente para formar 100 ml.

En los cuatro ejemplos que anteceden, las soluciones obtenidas se ajustan a un pH comprendido entre 7 y 8 por adición de una cantidad apropiada de hidróxido de sodio.  
 25.- También se puede añadir a estas soluciones un agente bactericida, por ejemplo, una mezcla de propilparaben y de metilparaben.

Ejemplo 6

30.- Polvo para disolver en el momento de su utilización



Ejemplo 11.

Preparación mucolítica para uso nasal, con propiedades vasoconstrictoras:

- |     |   |      |
|-----|---|------|
|     | 2-mercaptoetano-sulfonato de sodio                              | 5 g. |
| 5.- | 2-mercaptoetano-sulfonato de 1-fenil-2-(N-metil-amino)-propanol | 1 g. |
|     | neomicina (en forma de sulfato)                                 | 1 g. |
|     | agua destilada, cantidad suficiente para formar 100 ml.         |      |

## N O T A

- 10.- En resumen, la presente solicitud recaerá sobre las siguientes reivindicaciones.

15.- 1ª.- Procedimiento de obtención de una composición terapéutica de acción mucolítica, caracterizado por el hecho de que se prepara una sal de una base y de un ácido mercapto-alkane-sulfónico de fórmula general:  $HS-X-SO_3H$  en la cual X representa un radical alquileno de cadena recta o ramificada comprendiendo de 2 a 6 átomos de carbono, preferentemente en solución acuosa según métodos en sí conocidos.

20.- 2ª.- Procedimiento de obtención de una composición terapéutica de acción mucolítica, según la primera reivindicación, caracterizado por el hecho de disponerse de 0,1 a 30% en peso de una sal de una base y de un ácido mercapto-alkane-sulfónico de fórmula general  $HS-X-SO_3H$  en la cual X representa un radical alquileno de cadena recta o ramificada que encierre de 2 a 6 átomos de carbono.

25.- 3ª.- Procedimiento de obtención de una composición terapéutica de acción mucolítica, según cualquiera de las reivindicaciones primera o segunda, caracterizado porque la base empleada es mineral u orgánica.

30.- 4ª.- Procedimiento de obtención de una composición

326448

- 19 -



366

terapéutica de acción mucolítica, según las reivindicaciones primera y segunda, caracterizado porque la base empleada es farmacéuticamente activa o inactiva.

- 5.- 5ª.- Procedimiento de obtención de una composición terapéutica de acción mucolítica, según las reivindicaciones primera y segunda, caracterizado porque la base empleada es una mezcla de base mineral y base orgánica.

- 10.- 6ª.- Procedimiento de obtención de una composición terapéutica de acción mucolítica, según las reivindicaciones primera y segunda, caracterizado porque la base orgánica es farmacéuticamente activa o inactiva.

- 15.- 7ª.- Procedimiento de obtención de una composición terapéutica de acción mucolítica, según las reivindicaciones primera y segunda, caracterizado por el hecho de que la base es una mezcla de una base farmacéuticamente inactiva y una base farmacéuticamente activa.

- 20.- 8ª.- Procedimiento de obtención de una composición terapéutica de acción mucolítica, según las reivindicaciones primera y segunda, caracterizado porque eventualmente se adicionan uno o varios excipientes farmacéuticos no tóxicos y una o varias sustancias de actividad terapéutica.

9ª.- PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE UNA COMPOSICION TERAPEUTICA DE ACCION MUCOLITICA.

- 25.- Según se describe en la presente memoria que consta de diecinueve folios mecanografiados por una sola cara.

Madrid, 6 MAY 1966