

P- 32.256

A 90 118  
Case CMS 8-1484  
IJ (W M P)



327680

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud

d e

PATENTE D E INVENCION

formulada el 8 de Junio de 1966, con el N° 327.680

e n

E S P A Ñ A

por VEINTE años

a nombre de REVLON, INC., entidad norteamericana, establecida en 666 Fifth Avenue, Nueva York, N.Y., Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPLEJO DE TEOFILINA Y SACARINA SOLUBLE"

-----

Este invento se refiere a un nuevo complejo de -  
teofilina y sacarina soluble, y se refiere también a un pro-  
cedimiento para prepararlo. El invento se refiere también -  
a composiciones que comprenden el complejo.

5 De acuerdo con el invento, el procedimiento para -  
preparar el complejo está caracterizado por hacer reaccionar,  
en presencia de un disolvente, teofilina con una sacarina so-  
luble.

La teofilina es una sustancia terapéuticamente ac-  
10 tiva que se ha mostrado particularmente útil como un dilata-

327680



22. III

dor de los bronquios en el tratamiento del asma. La teofilina es altamente insoluble en agua y es administrada comunmente ahora de forma oral como una suspensión o como un elixir que tiene un alto contenido en alcohol. A causa del bajo contenido en teofilina de algunas de estas formas de dosificación por unidad de volumen, se pueden requerir dosis relativamente grandes entre 44,5 y 59 g de vehículo fluido para proporcionar una cantidad apropiada de la sustancia activa en el mismo. La dosis normal de teofilina puede variar entre aproximadamente 20 y aproximadamente 250 mg., y está usualmente entre aproximadamente 50 y aproximadamente 150 mg.

De acuerdo con el presente invento, se ha encontrado que un complejo de teofilina con sacarina soluble tiene solubilidad al agua y sabor grandemente mejorados. El complejo está relativamente exento del sabor agrio de la teofilina y del sabor extremadamente dulce de la sacarina, que se podrían esperar si cualquiera de los ingredientes fuesen utilizados solo en las concentraciones consideradas por el presente invento.

En particular, el invento concierne a complejos de teofilina con sacarina soluble en proporciones molares entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:3, ya que hay alguna tendencia a que las combinaciones en una proporción molar de 1:1 cristalicen lentamente desde soluciones acuosas a la temperatura ambiente, se prefiere utilizar, de acuerdo con el presente invento, combinaciones en las que la proporción molar está entre aproximadamente 1:1,5 y aproximadamente 1:3, y apropiadamente es de aproximadamente 1:2.

327680



La naturaleza del complejo de teofilina-sacarina no es conocida. Sin embargo, se supone que se puede formar un complejo entre los materiales, ya que se forman tales complejos entre la teofilina y otras determinadas sustancias tales como acetato de sodio o etilenodiamina (aminofilina).

A causa de la alta solubilidad en agua de los complejos de teofilina-sacarina preparados de acuerdo con el presente invento, son convenientes para incorporación a vehículos líquidos apropiados tanto para administración oral como para inyección intravenosa. La falta de sabor desagradable en las nuevas sustancias las hace particularmente apropiadas para administración oral en forma líquida. Sin embargo, los complejos del invento pueden ser administrados también en forma de sólidos, apropiadamente en combinación con diluyentes comestibles y otros excipientes farmacéuticos convencionales. La alta solubilidad de los complejos da como resultado que se logren más rápidamente niveles deseados de teofilina en sangre, y menos irritación de la membrana mucosa del estómago.

Alternativamente, soluciones concentradas de los complejos pueden ser administradas rectalmente, o los complejos pueden ser combinados en un vehículo apropiado para formar supositorios. El complejo del presente invento es menos irritante para la mucosa rectal que la aminofilina, ya que el complejo de teofilina-etilenodiamina es extremadamente alcalino.

Como sacarina soluble en agua apropiada para formar los complejos del invento, la sacarina de sodio es la más común. Sin embargo, se pueden emplear también otras

327680

22 JUL



sales solubles de sacarina, tales como las sales de potasio y de amonio, y son particularmente apropiadas para su administración cuando es deseable evitar el ión sodio en la dieta.

5 Los complejos del invento se preparan, tal como se indica anteriormente, disolviendo conjuntamente la teofilina y la sacarina soluble en un disolvente común, característicamente agua, apropiadamente con calentamiento para acelerar la disolución de los materiales. Por ejemplo,  
10 se pueden preparar soluciones acuosas concentradas, que contienen hasta aproximadamente 25% en peso del complejo, combinando teofilina y una sacarina soluble en agua en las proporciones deseadas, calentando a aproximadamente 90°C, manteniendo la mezcla a esta temperatura durante aproximadamente 1/4 a 1/2 horas, y después enfriando. Secando por  
15 pulverización la solución resultante, se puede obtener el complejo pulverizado para su utilización en forma de supositorios o de tabletas. Desde luego, el sólido puede ser incorporado nuevamente a un vehículo fluido apropiado para  
20 ingerir o inyectar.

Sin embargo, para preparar una forma de dosificación fluida, es más simple combinar simplemente teofilina y sacarina soluble con toda la fase acuosa, o una parte de ella, del jarabe o solución a formar, apropiadamente  
25 te con calentamiento, para acelerar la solubilización. La mezcla resultante es combinada entonces con el resto de la fórmula deseada.

Los complejos y mezclas formadas de acuerdo con el presente invento son compatibles con otros numerosos  
30 agentes terapéuticamente útiles, y pueden ser combinadas

327680



con estos agentes en diversas formas de dosificación apropiadas.

Se tendrá una mejor comprensión del presente invento y de sus muchas ventajas refiriéndose a los siguientes ejemplos específicos, dados a título de ilustración.

Ejemplo 1. Se preparó un jarabe apropiado para administración oral combinando teofilina y sacarina de sodio (cantidades equimolares) en agua, y recuperando el complejo resultante en forma de un polvo seco.

Utilizando este complejo, se preparó un jarabe que contenía los siguientes ingredientes:

	<u>Partes en peso</u>
Complejo de teofilina	2,35
Glicerina	10,00
15 Parahidroxibenzoato de metilo (como agente de conservación)	0,10
Jarabe simple	60,00
Agente saporífero	0,50
Color	c.s.
20 Agua	Hasta formar 100 partes

Ejemplo 2. Se preparó un jarabe que contenía los siguientes ingredientes:

	<u>Partes en peso</u>
Teofilina	1,00
sacarina de sodio	2,35
25 glicerina	8,00
sorbita	20,00
sacarosa	30,00
clorhidrato de pseudoefedrina	0,30
clorhidrato de metapirralina	0,15
30 color caramelo	0,20
agente saporífero	1,00
agua	Hasta formar 100 partes

Para preparar el jarabe, la teofilina y la sacarina de sodio fueron combinadas en una porción del agua. La mezcla fue calentada a 90°C hasta que se disol-



vió el sólido, fue enfriada, y combinada con los restantes ingredientes. La glicerina y la sorbita funcionan como agentes espesadores y agentes para dar cuerpo. La sacarosa es un edulcorante. El clorhidrato de pseudoefedrina es un dilatador adicional de los bronquios. El clorhidrato de metapirralina es un antihistamínico.

Ejemplo 3.- Se preparó un complejo de teofilina y sacarina de sodio en forma seca como en el ejemplo 1. 390 partes en peso de la combinación fueron combinadas con 182 partes de fécula de maíz como diluyente, y con 10 partes de ácido esteárico y 3 partes de lubricante de estearato de magnesio. La mezcla resultante fué configurada en tabletas.

Ejemplo 4.- Se formó un supositorio combinando 600 mg de teofilina-sacarina de sodio en 600 mg de manteca de cacao como vehículo.

Ejemplo 5.- Se preparó una solución de teofilina-sacarina de sodio apropiada para inyección, combinando 1 g de teofilina y 2,35 g de sacarina de sodio en una cantidad de agua destilada, calentando hasta que se disolvieron los materiales, enfriando, y diluyendo más aún con agua destilada hasta llegar a 100 ml.

Ejemplo 6.- Se preparó un vehículo fluido apropiado para administración oral de teofilina, combinando 1,00 partes en peso de teofilina y 2,50 partes en peso de sacarina de amonio en agua, con suave calentamiento hasta que se disolvieron los materiales. La solución resultante fue combinada después además con agentes de conservación, vehí -

327680



culos ingeribles, y agua para formar un jarabe con el siguiente contenido:

		<u>Partes en peso</u>
	teofilina	1,00
5	sacarina de amonio	2,50
	agente de conservación	0,15
	jarabe de maiz	60,00
	sorbita	10,00
	agente saporífero	0,10
10	color	0,05
	agua	26,20

La presente solicitud que corresponde a la presentada en los Estados Unidos de América, con fecha 9 de Junio de 1965, bajo el Nº 462.747, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

- N O T A -

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento para preparar un complejo de teofilina y sacarina soluble, caracterizado por hacer reaccionar, en presencia de un disolvente, teofilina con una sacarina soluble.

2.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que una parte molar de teofilina es hecha reaccionar con aproximadamente de 1 a 3 partes molares de una sacarina soluble.



- 3.- Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que una parte molar de teofilina es hecha reaccionar con 1,5-3 partes molares de una sacarina soluble.
- 5 4.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que la formación del complejo se desarrolla calentando las materias reaccionantes a aproximadamente 90°C.
- 10 5.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por el hecho de que dicha sacarina soluble es sacarina de sc dio.
- 15 6.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por el hecho de que dicha sacarina soluble es sacarina de po tasio.
- 20 7.- Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por el hecho de que dicha sacarina soluble es sacarina de amonio.
- 8.- Un método para preparar una composición terapéutica, caracterizado por mezclar un complejo de teofilina y sacarina soluble con un soporte.
- 25 9.- Un método de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizado por el hecho de que dicho complejo es el producto de reacción de una parte molar de teofilina con aproximadamente 1 a 3 partes molares de una sacarina soluble.
- 30 10.- Un método de acuerdo con la reivindicación

32768022J



9, caracterizado por el hecho de que dicho complejo es -  
el producto de reacción de una parte molar de teofilina  
con 1,5-3 partes molares de una sacarina soluble.

11.- Un método de acuerdo con una cualquiera de  
5 las reivindicaciones 8 a 10, caracterizado por el hecho -  
de que dicho complejo es teofilina y sacarina de sodio.

12.- Un método de acuerdo con una cualquiera -  
de las reivindicaciones 8 a 10, caracterizado por el he-  
cho de que dicho complejo es teofilina-sacarina de pota-  
10 sio.

13.- Un método de acuerdo con una cualquiera de  
las reivindicaciones 8 a 10, caracterizado por el hecho -  
de que dicho complejo es teofilina-sacarina de amonio.

14.- Un método de acuerdo con cualquiera de las  
15 reivindicaciones 8 a 13 caracterizado por el hecho de que  
dicho soporte es un vehículo fluido.

15.- Un método de acuerdo con la reivindicación  
14, caracterizado por el hecho de que dicho vehículo fluí  
do puede ingerirse oralmente.

20 16.- Un método de acuerdo con la reivindicación  
14, caracterizado por el hecho de que dicho vehículo fluí  
do es apropiado para administrarse por vía intravenosa.

17.- Un método de acuerdo con cualquiera de las  
reivindicaciones 8 a 13, caracterizado por el hecho de -  
25 que dicho soporte es un excipiente farmacéutico sólido.

18.- Un método de acuerdo con la reivindicación  
17, caracterizado por el hecho de que dicho excipiente -  
puede ingerirse oralmente.

19.- Un procedimiento para preparar un complejo  
30 de teofilina y sacarina.

327680

22 JUL 1966



Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

La presente Memoria consta de diez hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 22 JUL 1966

Alberto de Elzaburu  
Por Poder

PPR.