

23 OCT 1966

P - 32.963



Nº 72719
U.S. Serial Nº 482.924

330534

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se presenta para unir a la solicitud
de

PATENTE DE INVENCION

formulada el 24 de Agosto de 1.966, con el nº 330.534

en

ESPAÑA

por VEINTE años

a nombre de ELI LILLY AND COMPANY, entidad norteamericana, establecida en 740 South Alabama Street, Indianapolis, Indiana, Estados Unidos de América, por:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN COMPLEJO DE PROPOXIFENO Y ACIDO SALICILICO"

Este invento se refiere a nuevos complejos analgésicos y antitusivos y a su utilización en composiciones terapéuticas. Más particularmente, se refiere a un complejo formado entre propoxifeno y ácido salicílico.

5

Es conocido que el dextropropoxifeno, identificado químicamente como alfa-d-1,2-difenil-2-propionoxi-3-metil-4-dimetilaminobutano, es una agente analgésico eficaz. Como tal ha sido utilizado, en forma de base o en la forma de sus sales no tóxicas, para el alivio del dolor.



Es conocido también que el levopropoxifeno, identificado químicamente como alfa-1-1,2-difenil-2-propionoxi-3-metil-4-dimetilaminobutano, es un agente antitusivo eficaz. Como tal ha sido utilizado en la forma de sus sales no tóxicas en forma de dosificación oral, para el alivio de la tos.

El ácido salicílico es útil en la industria farmacéutica como una especie formadora de sales. Puede ser administrado a animales y a seres humanos, en pequeñas cantidades, sin efectos secundarios desfavorables. En dosis mayores, es un compuesto analgésico.

En un intento de formar una nueva preparación soluble y no higroscópica de propoxifeno se ha encontrado ahora, de manera bastante sorprendente, que la base libre, en cualquier forma ópticamente activa, cuando es mezclada en una solución acuosa con dos veces la cantidad molar de ácido salicílico, forma un complejo cristalino escasamente soluble.

El complejo escasamente soluble puede ser preparado también mezclando una base de propoxifeno y ácido salicílico en la proporción molar de 1:2, calentando la mezcla por encima de su punto de fusión, y dejando cristalizar al aceite resultante. Por ambos métodos de preparación, se obtiene una composición idéntica, que ha sido identificada como un complejo que contiene propoxifeno y ácido salicílico en proporción molar de 1:2.

Ya que hay solamente una función formadora de sal en la molécula de propoxifeno, la nueva composición de materia no puede ser una simple sal de propoxifeno y ácido salicílico. Este hecho tiende a ser justificado por el descubri-



5 miento concurren te de que acidos inorganicos y otros acidos organicos relacionados, aunque forman sales solubles o insolubles con propoxifeno, no forman un complejo estable en la manera del ácido salicilico tal como se describe anteriormente.

10 Los nuevos complejos son utiles en la preparación de formulaciones de polvo seco y de suspensión del propoxifeno. Estos no son higroscopicos, como lo son las sales simples no solubles (por ejemplo el napsilato); y son rápidamente absorbibles, como lo son las sales solubles pero higroscopicas (clorhidrato, etc), y asi muestran las mejores propiedades de las sales basicas simples.

15 Los complejos son también completamente equivalentes en el efecto y duración de la actividad a la sal soluble simple, tal como se ilustra por el dextropropoxifeno en la siguiente tabla: El ensayo utilizado es el ensayo normalizado de contorsión de ratones.

20 Ratones de la especie Cox albinos machos que pesa 14 a 16 g, utilizados como animales de ensayo, son inyectados intraperitonealmente con 10 cm³ por kg de una solución de ácido acetico al 0,6%. Este compuesto quimico irritante induce un síndrome de contorsión en un espacio de aproximadamente 3 minutos que está caracterizado por una contracción simultanea de los musculos y visceras abdominales, una extensión de los miembros traseros y un curvado de la pelvis a la derecha o a la izquierda. La contorsión persistirá durante periodos hasta de una hora o algo mas largos.

25 Drogas del tipo antipiretico, analgesicas suaves, tales como aspirina, han mostrado reducir o evitar completamente este síndrome de contorsión. Los narcoticos y otros
30



analgesicos potentes son tambien eficaces en dosis que se corresponden bien con otros metodos de ensayo de analgesicos.

5 La droga a evaluar es administrada a seis ratones y entonces despues de un tiempo de absorcion suficiente - usualmente de 30 minutos, pero dependiente de la naturaleza de la droga - los ratones son inyectados intraperitonealmente con el acido acetico y son observados durante un periodo de 15 minutos en el cual se registra el numero de contorsionados y el numero de los que responden en el grupo. El mismo operario ensaya tambien un grupo testigo que no ha recibido tratamiento previo sino solamente el acido acetico. Debido a la variacion en el numero de contorsionados de dia a dia, e incluso durante el mismo dia, un grupo testigo debe ser ensayado con cada grupo de tratamiento precediendo o siguiendo inmediatamente al grupo de tratamiento.

20 Los ratones son observados en una caja de plastico transparente dividida en compartimentos que contiene 6 celdas cubicas de 125 mm. de lado.

25 El efecto del tratamiento es calculado dividiendo el numero de contorsionados en el grupo testigo por la diferencia entre los grupos de tratamiento y testigo. Las curvas de respuesta a la dosificacion pueden ser computadas administrando dosis graduadas y representando graficamente la proteccion porcentual resultante.

ENSAYO DE CONTORSION EN RATONES

% DE INHIBICION

		<u>Experimento 1</u>		<u>Experimento 2</u>	
30	Tiempo (minutos)	30	60	60	90



Clorhidrato de dextropropoxifeno peso molecular 376; dosis 25 mg/kg	38	24	25	7
Complejo de salicilato de dextropropoxifeno y acido salicilico; peso molecular 667; dosis 50 mg/kg.	34	24	26	10

5 El invento será comprendido mas facilmente a partir de los siguientes ejemplos de trabajo, que son proporcionados solo como ilustracion, y no a titulo de limitación.

Ejemplo I

10 Una solución acuosa de 100 ml que contenia 25 g de clorhidrato de dextropropoxifeno, fué saturada con acido salicilico a la temperatura ambiente, fué filtrada y fue dejada aparte. Después de varias horas, se observo que apa
15 recia un precipitado blanco. Después que se completó la precipitación, el solido (2,35 g) fué separado por filtración y fué recristalizado a partir de 10 ml de metanol. Punto de fusión: 113-115°C. El analisis mostró que el compuesto contenia un mol de dextropropoxifeno por 2 moles de acido salicilico.

20 Analisis--Calc, para $C_{36}H_{41}NO_8$: C, 70,22; H, 6,71; N, 2,28, Encontrado: C, 70,01; H, 6,28; N, 2,30,

Ejemplo II

25 3,4 g de levopropoxifeno fueron fundidos con 2,76 g de acido salicilico sobre un baño de vapor de agua. El aceite resultante, al ser enfriado, formó cristales, que fueron separados y recristalizados a partir de metanol (5 ml). Rendimiento 4,2 g de cristales que funden a 114-116°C.
30 La valoración indicó que habia un mol de levopropoxifeno



presente por cada dos moles de ácido salicílico.

Análisis--Calc, para $C_{36}H_{41}NO_8$: C, 70,22; H, 6,71; N, 2,28, Encontrado: C, 70,46; H, 6,84; N, 2,00,

5

Ejemplo III

Una solución de 3,67 g de clorhidrato de dextropropoxifeno y 2,76 g de ácido salicílico en 30 ml de agua, fué mezclada con 4,0 ml de solución acuosa de hidróxido de sodio al 10%. La solución resultante fue calentada durante 10 minutos sobre un baño de vapor de agua, fué diluida con 50 ml de agua y fue bien triturada hasta que se formaron cristales. La mezcla resultante fue filtrada, dando 5,7 g de complejo de salicilato de dextropropoxifeno y ácido salicílico.

15

Ejemplo IV

Una mezcla de 5,0 g de dextropropoxifeno y 2,03 g de ácido salicílico (proporción molecular 1:2) fue calentada sobre un baño de vapor de agua hasta fundir. El líquido resultante, al ser enfriado no cristalizó. Entonces fue triturado con éter hasta resultar cristalino, y se obtuvieron 1,57 g de complejo de salicilato de dextropropoxifeno y ácido salicílico. No se observó evidencia de una sal 1:1.

25

Ejemplo V

Una mezcla de 159,3 g de complejo de salicilato de dextropropoxifeno y ácido salicílico y 710,7 g de almidón es bien triturada y después es llenada en un juego de capsulas de 1082, tamaño 0. Cada capsula contiene complejo de

30



salicilato de dextropropoxifeno y acido salicilico equivalente a 65 mg de base de dextropropoxifeno.

Ejemplo VI

5 Se preparan tabletas comprimidas de los siguientes ingredientes en las cantidades mostradas:

	Complejo de salicilato de dextropropoxifeno y acido salicilico	10,5 partes en peso
	Estearato de magnesio	1 parte en peso
10	Polvo de almidon	10 partes en peso

15 El complejo de salicilato de dextropropoxifeno y acido salicilico y la mitad de las cantidades del almidon y del estearato de magnesio son mezclados a fondo y son comprimidos en granulos. Los granulos son hechos pasar a través de un tamiz de 1680 micras de abertura de mallas. Después, el resto del almidon y del estearato de magnesio es mezclado con el material tamizado y la mezcla es comprimida en una máquina para tabletas normal para obtener tabletas de tamaño tal que cada tableta contiene complejo de salicilato de dextropropoxifeno y acido salicilico equivalente a 65 mg de base de dextropropoxifeno.

20

Ejemplo VII

25 Se prepara una suspensión acuosa aromatizada con canela y de color rojo, que contiene complejo de salicilato de dextropropoxifeno y acido salicilico equivalente a 65 mg de base de dextropropoxifeno por 5 cm³ de la suspensión.

Ejemplo VIII

30 Una mezcla de 10,5 partes en peso de acido acetilsa-



licílico, 5 partes en peso de fenacetina, 3,25 partes en peso de complejo de salicilato de dextropropoxifeno y ácido salicílico y 1 parte en peso de cafeína, es cargada en capsulas de gelatina de tamaño tal que cada capsula contiene aproximadamente 65 mg de dextropropoxifeno, 132 mg de fenacetina, 277 mg de ácido acetilsalicílico y 32,4 mg de cafeína.

La presente solicitud que corresponde a la presentada en Estados Unidos de América, con fecha 26 de Agosto de 1.965, bajo el Número 482,924, 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 la presente solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los siguientes:

1.- Un procedimiento para preparar un complejo de propoxifeno y ácido salicílico caracterizado por hacer reaccionar 1 mol de propoxifeno con 2 moles de ácido salicílico.

2.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado por mezclar 1 mol de propoxifeno con 2 moles de ácido salicílico en solución acuosa.

3.- El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 caracterizado por mezclar 1 mol de propoxifeno con 2 mo-

26 OCT. 1966

les de acido salicilico, calentaron la mezcla por encima de su punto de fusión y cristalizar el aceite resultante.

5 4.- El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado porque el propoxifeno es dextropropoxifeno.

5.- El procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 caracterizado porque el propoxifeno es levopropoxifeno.

10 6.- Un procedimiento para preparar un complejo de propoxifeno y acido salicilico.

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

La presente Memoria consta de nueve hojas, escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, 26 OCT. 1966

P. A.

Alberto de Elzaburu
Crea Pacet