



P - 35.298

D 52519 IVa/30h

3412171

Memoria descriptiva

para solicitar PATENTE DE INVENCION, en ESPAÑA por 20 años

a nombre de DEUTSCHE GOLD- UND SILBER-SCHNEIDANSTALT
VORMALS ROESSLER

entidad / ~~de nacionalidad~~ alemana

con domicilio en Weissfrauenstrasse 9, Frankfurt (Main),
República Federal Alemana,

por: "UN PROCEDIMIENTO PARA DISOLVER MEDICAMENTOS QUE
CONTIENEN UNO O VARIOS ATOMOS DE NITROGENO DE REACCION
BASICA EN DISOLVENTES O MEZCLAS DE DISOLVENTES FARMACOLOGICAMENTE
UTILIZABLES" (clase internacional A61k)

17 JUL



El invento concierne a un procedimiento para la preparación de soluciones de medicamentos.

La aplicación en forma de inyecciones y de aerosoles es muy importante para los medicamentos. Especialmente, la utilización de medicamentos en forma de aerosoles, es decir por inhalación o para aplicación local, encuentra una aceptación cada vez más grande. Estas formas de utilización exigen la disolución de los medicamentos. Por lo tanto una buena solubilidad o los correspondientes agentes intermediarios de disolución o solubilizadores, son condiciones previas para una óptima utilización de la medicina.

Sin embargo, en muchos medicamentos no son suficientes las propiedades de solubilidad. Frecuentemente, la solubilidad en la forma de los clorhidratos usualmente utilizados, es solo suficiente para la preparación de soluciones en agua o en alcohol, utilizables farmacéuticamente. En numerosos medicamentos, por ejemplo la L-3-metoxi-omega-(1-hidroxi-1-fenil-isopropil-amino)-propiofenona o la N-(3-[4-(2-hidroxietyl)-piperazino]-propil)-2-clorotiofenil-piridil-amina, la aureomicina, la papaverina o la D, L-7-{3-[2-(3,4-dihidroxifenil)-2-hidroxiethylamino]-propil}-teofilina, la solubilidad de los clorhidratos en alcohol es ya demasiado pequeña. Sin embargo, las solubilidades de muchos medicamentos se muestran enteramente insuficientes, cuando a dichas soluciones acuosas o alcohólicas se añaden otros disolventes orgánicos o materiales orgánicos, ya que entonces tiene lugar una deposición o separación de los medicamentos activos.

Así, se comprobó que los clorhidratos de



5

materiales activos se depositan en forma cristalina inmediatamente, o después de transcurrir unos pocos minutos, cuando se envasan las soluciones etanólicas de material activo junto con mezclas de gases propulsores para aerosoles, que consisten por ejemplo en monofluorotriclorometano y difluorodiclorometano o en difluorodiclorometano y tetrafluorodicloroetano.

10

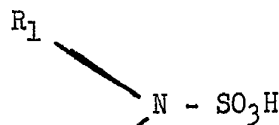
Un estudio de las propiedades de solubilidad de otras sales, por ejemplo los sulfatos, fosfatos, acetatos, propionatos, estearatos, palmitatos, glicolatos, tartratos, citratos, lactatos, adipatos, maleatos, fumaratos, ascorbatos, benzoatos y gentisinatos, no mostró ninguna mejora con relación a los clorhidratos.

15

Se ha encontrado ahora, de manera sorprendente, que se puede aumentar muy considerablemente, y de manera general, la solubilidad de medicamentos, que contienen uno o varios átomos de nitrógeno que reaccionan básicamente, en disolventes o mezclas de disolventes farmacológicamente utilizables, utilizando en calidad de agentes intermediarios de disolución o solubilizadores, ácidos arilsulfónicos eventualmente sustituidos por grupos alcoholo de bajo peso molecular, ácidos sulfónicos hidroaromáticos eventualmente sustituidos por grupos alcoholo de bajo peso molecular, ácidos terpenosulfónicos, ácidos canfosulfónicos, o semiamidas de ácido sulfúrico de fórmula general

20

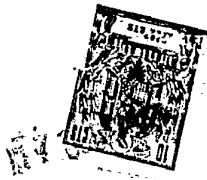
25



34 12 17

30

8-6-67



en la que R_1 y R_2 son iguales o distintos y significan átomos de hidrógeno, grupos fenilo o fenalcohilo con 1 a 5 átomos de carbono en el grupo alcohileno, o grupos alcohilo de bajo peso molecular, rectos o ramificados, que también pueden estar cerrados para formar un anillo que contiene eventualmente otro átomo de oxígeno o nitrógeno.

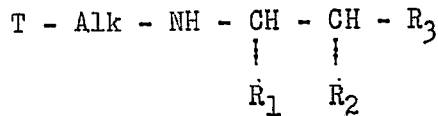
Ejemplos especialmente apropiados de los ácidos sulfónicos o semiamidas de ácido sulfúrico del invento son ácidos bencenosulfónicos, ácidos bencenosulfónicos sustituidos por grupos alcohilo de bajo peso molecular, ácidos canfosulfónicos, mono-(cicloalcoholamidas) de ácido sulfúrico, y compuestos similares. Los agentes intermediarios de disolución o solubilizadores de acuerdo con el invento pueden ser utilizados solos o en mezclas. La acción solubilizadora o elevadora de la solubilidad de los ácidos sulfónicos o de las semiamidas de ácido sulfúrico de acuerdo con el invento, aparece en todos los medicamentos, siempre que estos contengan solamente uno o varios átomos de nitrógeno básicos en la molécula. La estructura química del medicamento en particular no tiene importancia en este caso, y puede corresponder a las más diversas clases de sustancias químicas. Por lo tanto, puede tratarse por ejemplo de medicamentos de la clase de sustancias de los beta-aminoalcoholes y sus derivados, especialmente de los beta-aminoetanoles y beta-aminopropanoles, los cuales pueden estar sustituidos eventualmente en el grupo amínico de la posición beta por radicales alcohilo o aralcohilo de bajo peso molecular, y en la posición alfa por un radical fenilo, hidroxifenilo o dihidroxifenilo, o de la clase de sustancias de los aminoalcohol-



fenoles con radicales alcohileno de 2 a 4 átomos de carbono, o de la clase de sustancias de las difenil-alcoholaminas con radicales alcohileno de 2 a 6 átomos de carbono, estando sustituido el grupo amínico por radicales alcohilo o aralcohilo de cadena recta o ramificada y de bajo peso molecular, o de la clase de sustancias de los ésteres y amidas básicamente sustituidos del ácido para-aminobenzoico, en los que, por ejemplo, también los átomos de hidrógeno del grupo p-amínico pueden estar sustituidos eventualmente por grupos alcohilo de bajo peso molecular, y los átomos de hidrógeno del nitrógeno amidico pueden estar sustituidos por grupos aminoalcohilo, y el componente alcoholico se deriva, por ejemplo, de alcoholes alifáticos de bajo peso molecular con 1 a 5 átomos de carbono, de aminoalcoholes alifáticos con 1 a 5 átomos de carbono, o de fenoles, o de la clase de sustancias de los alcaloides de las tetraciclinas, o de la clase de sustancias de los compuestos heterocíclicos que reaccionan básicamente, con 1 a 3 heteroátomos, tales como oxígeno, nitrógeno o azufre, los cuales consisten por ejemplo en un sistema de anillo monocíclico o de anillo bicíclico o tricíclico, condensado, con anillos individuales de 5 ó 6 miembros, encontrándose el centro básico en el heterociclo o en sus sustituyentes, y pudiendo estar sustituido el sistema de anillo por ejemplo también por átomos de halógeno o grupos hidroxí, alcohilo, amino, o aminoalcohilo, o de la clase de sustancias de los derivados de xantina básicamente sustituidos, especialmente los derivados de teofilina o teobromina de fórmula general

341217

8-6-67



5

en la que T significa un radical dialcohol-xantínico, Alk significa un grupo alcohol recto o ramificado de 2 a 6 átomos de carbono, R₁ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alcohol de bajo peso molecular, R₂ significa un átomo de hidrógeno o un grupo hidróxilo, y R₃ significa un radical fenilo o hidroxifenilo.

10

15

20

25

En la tabla 1 se comparan las solubilidades de dichos medicamentos básicos, después de añadir los agentes intermediarios de disolución o solubilizadores de acuerdo con el invento, con las solubilidades de las bases correspondientes en solución etanólica del clorhidrato. Se puede reconocer claramente que, con ayuda de los agentes intermediarios de disolución o solubilizadores de acuerdo con el invento, se pueden disolver en etanol cantidades de los medicamentos básicos mayores que con ácido clorhídrico. Con todo, las solubilidades indicadas para los ácidos sulfónicos o semiamidas de ácido sulfúrico de acuerdo con el invento no constituyen todavía ningún valor máximo. Todos los datos de la Tabla 1 están calculados sobre la base del correspondiente medicamento, y por lo tanto pueden ser comparados directamente.

30

Una ventaja muy especial se logra mediante el procedimiento de acuerdo con el invento en la fabricación de preparados para aerosoles. Mientras que hasta ahora los medicamentos de reacción básica podían ser utilizados en los aerosoles frecuentemente solo en la forma de suspen

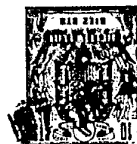


siones, la utilización del solubilizador o agente inter-
mediario de disolución de acuerdo con el invento hace po-
sible preparar ahora dichos aerosoles en forma de soluciones
transparentes. En comparación con las suspensiones, las
5 soluciones se caracterizan sobre todo por una distribución
homogénea y por la aptitud de ser aplicadas de manera muy
uniforme. En comparación con las suspensiones, presentan
la ventaja adicional de que se puede excluir con seguri-
dad la sedimentación o separación de los materiales sól-
10 lidos y por lo tanto se excluye eventualmente la obstruc-
ción de las toberas y una inexacta dosificación.

El efecto solubilizador de los agentes in-
termediarios de disolución, o solubilizadores de acuerdo
con el invento, por ejemplo cuando se mezclan las solu-
15 ciones de material activo con hidrocarburos clorofluora-
dos, está mostrado en la Tabla 2: los medicamentos básicos
disueltos en etanol, que se encuentran en la concentración
necesaria para el tratamiento terapéutico, no precipitan
después de añadir la cantidad de hidrocarburos fluoro-
20 clorados necesaria en cada caso. Además de esto, las so-
luciones de acuerdo con el invento pueden contener tam-
bién varios de los medicamentos básicos.

En virtud del agente intermediario de di-
solución o solubilizador propuesto de acuerdo con el in-
25 vento, es también posible añadir a las soluciones, e in-
cluso a los aerosoles, otros materiales activos y auxi-
liares farmacéuticos, por ejemplo otros medicamentos que
no reaccionan básicamente, agentes auxiliares estabiliza-
dores, tales como ácido ascórbico y sus ésteres, 1,2-
30 propanodiol, etc., agentes correctores del sabor, tales

8-6-67



como edulcorantes, aceites esenciales, esencias, etc., materiales que forman una película sobre la piel o las mucosas, tales como polivinilpirrolidona, derivados de celulosa, etc., anestésicos locales o antihistámnicos.

5 Ejemplo 1

Se disuelven bajo débil calentamiento, 600 mg de 2-metilamino-1-fenil-propanol-(1) y 906 mg de ácido D,l-canfosulfónico, en alcohol etílico al 96%, hasta obtener un volumen total de 6 ml. Después del enfriamiento, se envasa la solución utilizando 10 g de una mezcla de difluorodichlorometano y tetrafluorodichloroetano 4060 en un recipiente de presión para aerosoles con válvula de pulverización. Se obtiene una solución transparente, que puede ser pulverizada de manera correcta.

15 De manera igual a la que se describe en el Ejemplo 1, se disuelven las sustancias indicadas en la Tabla 2, eventualmente bajo débil calentamiento y agitación, y después se transforman, añadiendo los hidrocarburos fluoroclorados, en soluciones transparentes y susceptibles de ser pulverizadas de manera correcta. El volumen de la solución alcohólica de material activo es de 20 6,5 ml en el Ejemplo 4, de 8,5 ml en el ejemplo 20, y de 6 ml en todos los otros ejemplos.

25

341217

Tabla 1

Cantidad disuelta (en mg) de medicamento básico en 6 ml de alcohol etílico (al 96%)

Agente intermedio de disolución o solubilizador

Medicamento que reacciona básicamente	Acido clorhídrico	Acido benzenosulfónico	Acido p-tolueno sulfónico	Acido D,L-canfosulfónico	Acido ciclohexilamido sulfúrico
2-metilamino-1-fenilpropan-1-ol	< 300			600 mg	
L-3-metoxi-omega-(1-hidroxi-1-fenil-isopropil-amino)-propiofenona	< 30 mg	850 mg	300 mg.	900 mg	900 mg
L-(N-(3-fenil-3-hidroxi-propil-(2)-aminoetil)-naftil-cetona	< 40 mg			600 mg	

197 JUL



341217

Tabla 1 (cont.)

Medicamento que reacciona básicamente	Acido clorhídrico	Acido benzenosulfónico	Acido p-tolueno sulfónico	Acido D,L-cantanosulfónico	Acido cianoclohexilimidico sulfónico
2-(p-hidroxifenil)etilamina	< 200 mg			600 mg	
N-(3,3-difenilpropil)alfa-metil-fenetilamina	< 270 mg			540 mg	
Ester beta-dietilaminoetilico del ácido p-aminobenzoico	< 150 mg		500 mg	600 mg	

17 JUL



341217

Tabla 1 (cont.)

Medicamento que reacciona básicamente	Acido clorhídrico	Acido benzenosulfónico	Acido p-toluensulfónico	Acido D,L-canfosulfónico	Acido ciclohexilamido sulfúrico
Papaverina	< 30 mg			90 mg	
Aureomicina	10 mg	200 mg		400 mg	200 mg.
2,6-dimetilalanilida del ácido D,L,N-metil-hexahidropicolínico	< 600 mg	1500 mg	1500 mg		
2-(morfolinoetil-mercapto)-6-cloropiridina	< 600 mg			> 800 mg	> 600 mg

341217

111



17

Tabla 1 (cont.)

Medicamento que reacciona básicamente	Acido clorhídrico	Acido Bence-nosulfónico	Acido p-to-lueno sulfónico	Acido D,L-can-fosulfónico	Acido ciclohexilamido sulfúrico
2-(morfolino)etil-sulfonil-6-cloropiridina	95 mg			600 mg	
N-dimetilamino-isopropil-tiofenil-piridilamina	400 mg	700 mg			600 mg
N-(3-dimetilamino-propil)tiofenil-piridilamina	< 20 mg			600 mg	
N-(3-(4-(2-hidroxi-5-etil)-piperazino)propil)-2-cloro-tiofenil-piridilamina	10 mg	600 mg		600 mg.	

54
1
2
7

17 JUL



Tabla I (cont.)

Medicamento que reacciona básicamente	Acido clorhídrico	Acido benzenosulfónico	Acido-p-tolueno sulfónico	Acido D,L-canfosulfónico	Acido ciclohexilamido sulfúrico
D,L-7 { 3- $\sqrt{2}$ -(3,4-dihidroxi-fenil)-2-Hidroxi-etilamino-propil }-teofilina	< 5,4 mg		30,4 mg	274,2 mg	
7-{ 2- $\sqrt{2}$ -hidroxi-2-(3,4-dihroxifenil)-etilamino-etil }-teofilina	68,4 mg		273,2 mg	273,2 mg	
7- $\sqrt{2}$ -(1-metil-2-feniletilamino)etil-teofilina.	135,6 mg		271,2 mg	271,2 mg.	



341217

Tabla 2

Ejemplo N°	Medicamento básico, mg.	Agente intermedio de disolución o solubilizador, mg.	Aditivo adicional, mg.	Mezcla de gas propulsor, g.
2	L-3-metoxi-omega-(1-hidroxi-1-fenil-isopropil-amino)propiofenona 750	Acido ciclohexil-amido sulfúrico 432	Sacarina 10 Esencia de plátano sintética 15	Difluorodichlorometano y tetrafluorodichloroetano 10
3	L-3-metoxi-omega-(1-hidroxi-1-fenil-isopropil-amino)propiofenona 900	Acido D,L-canfosulfónico 720	-	" " 10
4	L-3-metoxi-omega-(1-hidroxi-1-fenil-isopropil-amino)propiofenona 450	Acido benzenosulfónico 235	(Sacarina 10 (1,2-propanodiol) 450 (Esencia de caramelo, sintética) 15	" " 9,5
5	L-3-metoxi-omega-(1-hidroxi-1-fenil-isopropil-amino)propiofenona 450	Acido ciclohexilamido sulfúrico 130 Acido benzenosulfónico 115	Ol. Anisi 50 Ol. Caryophylli 50	" " 10
6	L-(N-(3-fenil-3-hidroxi-propil)-(2)aminoetil)-naftil-cetona 600	Acido D,L-canfosulfónico 450	-	Monofluorotrichlorometano y difluorodichlorometano 17 5050



341217

Tabla 2 (cont.)

7	2-(p-hidroxifenil)-etil amina ; 600	"	1080	-	"	10
8	N-(3,3-difenilpropil)- alfa-metil-fenetil amina 540	"	410	-	"	10
9	Ester beta-dietilami no etílico del ácido p-aminobenzoico 300	"	318	-	Difluorodichlorometano y tetrafluorodichloroeta- no 4060	10
10	Base de Papaverina 90	"	66	-	"	10
11	2,6-dimetilamilida del ácido D,L-N- metilhexahidropico- línico 600	Acido p-tolue- no sulfónico	462	-	"	10
12	2-(morfolinoetil- metcapto)-6-cloropi- ridina 600	Acido ciclohexil amido sulfúrico	414	Palmitato de ascorbilo	30	10
13	2-(morfolinoetil- sulfoxil)-6-cloro- piridina 600	Acido D,L-canfo- sulfónico	546	-	"	10

341217

17



Tabla 2 (continuación)

14	N-dimetilamino-iso-propil-tiofenil-piridil amina 600	Acido ciclohexil amido sulfurico 378	-	"	10
15	N-dimetilamino-isopropil-tiofenil-piridil-amina 150 2,6-dimetilanolida del ácido D,L-N-metil-hexahidropicolinico 150	Acido p-tolueno sulfónico 215	Pólvora de pirrolidona 500		Difluorodichlorometano 10
16	N-(3-dimetilamino-propil)-tiofenil-piridil amina 600	Acido D,L-canfosulfónico 498	-		Difluorodichlorometano y tetrafluorodichloroetano 4000 10
17	N-(3-(4-(2-hidroxi-etil)-piperazino-propil)-2-clorotiofenil-piridil amina 600	" 372	1,2-propanodiol 450	"	10
18	2,4-dimetil-6-sulfanil-amido-pirimidina 180	" 162	-		Monofluorodichlorometano y difluorodichlorometano 5050 10



341217

Tabla 2 (continuación)

19	2,6-bis-(di-(beta-hidroxi- <u>etil</u>)-amino)-4,8-dipiperidino-pirimido-(5,4-d)-pirimidina 1200	" 1188	-	" 10
20	7-(2-(2-hidroxi-2-(3,4-dihidroxi-fenil)-etilamino)-etil)-teofilina 91	Acido p-tolueno sulfónico 46	1,2-propanodiol 400	Monofluorotriclorometano y difluorodichlorometano 5050 4,5
21	D,L-7-(2-(1-metil-2-hidroxi-2-fenil-etilamino)-etil)-teofilina 272	Acido D,L-canfo sulfónico 190	-	Difluorodichlorometano y tetrafluorodichloroetano 4060 10
22	D,L-7-(3-(3,4-dihidroxi-fenil)-2-hidroxi-etil amino)-propil)-teofilina 30	Acido D,L-canfonsulfónico 20	1,2-propanodiol 500 Palmitato de ascorbilo 30	Difluorodichlorometano y tetrafluorodichloroetano 4060 10



Tabla 2 (cont.)

23	7-2-(1-metil-2-fenil- etil amino)-etil/teo- filina 67,8	Acido para-tolue- no sulfónico 37,8	-	Difluorodiclorometano y tetrafluorodicloroetano 4060 10
24	D,L-7-(3-2-(3,4-dihidroxifenil)-2-hidroxi- etil amino)-propil} teo- filina 27 N-dimetilamino-iso- propil-4-aza fenotiazina 18	Acido D,L-canfo- sulfónico 33,4	1,2-propano- diol 500 Acido ascórbico 30	Difluorodiclorometano y tetrafluorodicloroetano 4060 10
25	D,L-7-(3-2-(3,4-dihidroxifenil)-2-hidroxi- etilamino)-propil} teo- filina 30	Mono-(N-ciclohexil amida) de ácido sulfúrico 14,3	1,2-propano- diol 500 Palmitato de ascorbilo 30	Monofluoruro-tricloro- metano y difluoro-di- clorometano 5050 10
	7-2-(1-metil-2-fenil- etilamino)-etil/teo- filina 67,8	Mono-(n-ciclohexil amida) de ácido sulfúrico 35,6	-	Difluorodiclorometano y tetrafluorodicloroetano 4060 10



34²⁶ 12 17

Tabla 2 (cont.)

27	7-[2-(1-metil-2-fenil-etil amino)-etil]-teofilina 67,8	Mono(morfolida) de ácido sulfúrico 33,2	-	Monofluorotriclorometano y difluorodichloroetano 5050 10
28	1-pirrolidino-4,4-difenil-butin(2)-ol-(4) 600	Acido p-tolueno sulfónico 390	-	Difluorodichlorometano y tetrafluorodichloroetano 4060 10
29	Aureomicina 150	Acido D,L-canfo-sulfónico 78	-	Monofluorotriclorometano y difluorodichlorometano 5050 10

341217





Ejemplo 30

5 Se disuelven, bajo débil calentamiento, 106 mg. de para-tolueno sulfonato de neomicina, que consisten en 42 mg. de base de neomicina y 64 mg. de ácido para-tolueno sulfónico, en una mezcla de 30,8 g. de etanol, 0,9 g. de 1,2-propilenglicol y 0,9 g. de poliglicol-éter de alcohol graso. Después de enfriar, se añaden a esta solución 6,3 g. de un copolímero de vinil-pirrolidona y acetato de vinilo. Utilizando 21 g. de difluorodichloro-10 metano como gas propulsor, se envasa la solución en un recipiente a presión para aerosoles con válvula de pulverización. Se obtiene una solución estable y transparente, que puede ser pulverizada de manera correcta.

15 Ejemplo 31

20 Se disuelven 106 mg. de bencenosulfonato de neomicina, que consisten en 42 mg. de base de neomicina y 64 mg. de ácido benceno sulfónico, juntamente con 194 mg. de tiofenil-piridilamino-benceno sulfonato de N-dimetil amino-isopropilo, en 37 g. de etanol. Después del mezclado de 1,7 g. de 1,2-propilenglicol, se envasa la solución en un recipiente a presión para aerosoles con valvula de pulverización, utilizando 21 g. de difluoro-25 diclorometano como gas propulsor. Se obtiene una solución transparente, estable y susceptible de ser pulverizada de manera correcta.

Ejemplo 32

30 830 mg. de d-canfo-beta-sulfonato de

8-7-67



neomicina, consistentes en 330 mg. de base de neomicina y 500 mg. de ácido d-canfo-beta-sulfónico, son disueltos bajo débil calentamiento, en 25 ml de alcohol bencílico, y son mezclados con 25 ml de etanol y 5 ml. de miristato de isopropilo. Subsiguientemente, se mezcla la solución con 45 ml. de aceite de cacahuete. Se obtiene una solución transparente y estable.

Ejemplo 33

4.15 mg. de benceno-sulfonato de neomicina, que consisten en 165 mg. de base de neomicina y 250 mg. de ácido benceno sulfónico, son disueltos en 10 g. de polietilenglicol 400, y son mezclados homogéneamente con 30 g. de poliglicoléter-monolaurato de pentaeritrita y 9,5 g. de monoestearato de pentaeritrita. Resulta un ungüento hidrófilo, en el que el antibiótico está disuelto de manera verdadera.

Ejemplo 34

96 mg. de para-toluenosulfonato de neomicina, que consisten en 38 mg. de base de neomicina y 58 mg. de ácido para-tolueno-sulfónico, juntamente con 190 mg. de tiofenil piridilamino-p-toluenosulfonato de N-dimetil-amino-isopropilo, son disueltos, bajo débil calentamiento, en 35 mg. de etanol. Después de enfriar, se añaden a ésta solución 14 mg. de guayazuleno-sulfonato de neomicina y 3,7 g. de un copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo. Utilizando 21 g. de difluorodichlorometano como gas propulsor, la solución es envasada en un recipiente a presión para aerosoles



con válvula de pulverización. Se obtiene una solución estable y transparente, que puede ser pulverizada de manera correcta.

5

Ejemplo 35

10

Se disuelven 100 mg. de guayazulenosulfonato de neomicina en 1,1 ml. de polietilenglicol 400. A esta solución se añade, bajo agitación, una mezcla, licuada por débil calentamiento, de 7,2 ml. de poliglicoléter-monolaurato de pentaeritrita y 1,6 ml. de monoestearato de pentaeritrita. Después de enfriar, resulta un ungüento hidrófilo, en el que el antibiótico está disuelto de forma verdadera.

15

Esta solicitud que corresponde a las presentadas en la República Federal Alemana, el día 1 de Junio de 1966, bajo el nº D 50229 1Va/30h; 15 de marzo de 1967, bajo el nº D 52519 1Va/30h y 19 de enero de 1962, bajo el nº C 26040, se acoge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

20

- N O T A -

25

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:

30

1.- Un procedimiento para disolver medicamentos que contienen uno o varios átomos de nitrógeno de reacción básica, en disolventes o mezclas

8-7-67

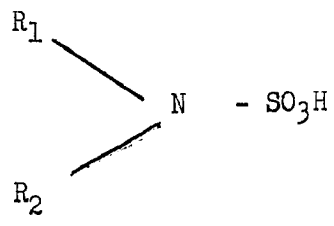
- - 22 -

34 12 17



de disolventes farmacológicamente utilizables, caracte-
 rizado porque en calidad de agentes intermediarios de
 disolución, o agentes solubilizadores, se utilizan ácidos
 arilsulfónicos eventualmente sustituidos por grupos al-
 cohilo de bajo peso molecular, ácidos sulfónicos hidroaro-
 máticos eventualmente sustituidos por grupos alcoholo,
 ácidos terpenosulfónicos, ácidos canfosulfónicos o se-
 miamidas de ácido sulfúrico de fórmula general

10



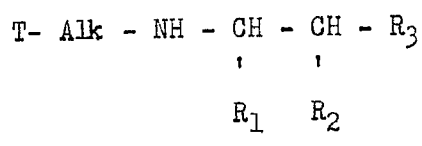
15

en la que R_1 y R_2 son iguales o distintos y significan
 átomos de hidrógeno, grupos fenilo o fenalcohilo con 1
 a 5 átomos de carbono en el grupo alcoholeno, o grupos
 alcoholo de bajo peso molecular rectos o ramificados,
 que también pueden estar cerrados para formar un anillo
 que contiene eventualmente un nuevo átomo de oxígeno
 o nitrógeno.

20

2.- Un procedimiento según la reivindi-
 cación 1, para disolver derivados de xantina básicamen-
 te sustituidos de fórmula general

25



30

en la que T significa un radical dialcoholixantinilo,
 Alk significa un grupo alcoholo recto o ramificado de
 2 a 6 átomos de carbono, R_1 significa un átomo de hi-

8-7-67



drógeno o un grupo alcoholo de bajo peso molecular, R_2 significa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo y R_3 significa un radical fenilo o hidroxifenilo, en disolventes orgánicos farmacológicamente utilizables, caracterizado porque en calidad de agentes intermediarios de disolución, o solubilizadores, se emplean ácidos arilsulfónicos eventualmente sustituidos por grupos alcoholo de bajo peso molecular, ácidos sulfónicos hidroaromáticos eventualmente sustituidos por grupos alcoholo, ácidos terpenosulfónicos, o ácidos canfosulfónicos.

3.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque las soluciones, juntamente con los hidrocarburos fluoroclorados usuales como agentes propulsores para aerosoles, se envasan de manera usual bajo presión en recipientes apropiados.

4.- Un procedimiento según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque a las soluciones se añaden otros materiales activos o auxiliares.

5.- Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se disuelve neomicina en disolventes orgánicos farmacológicamente utilizables empleando como solubilizadores ácidos arilsulfónicos sustituidos eventualmente por grupos alcoholo de bajo peso molecular, ácidos sulfónicos hidroaromáticos sustituidos eventualmente por grupos alcoholo, ácidos ter-

341217

17 JUL



penosulfónicos o ácidos canfosulfónicos.

5 6.- Un procedimiento para disolver medicamentos que contienen uno o varios átomos de nitrógeno de reacción básica en disolventes o mezclas de disolventes farmacológicamente utilizables.

Tal y como se ha descrito en la memoria que antecede y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veinticinco hojas escritas a máquina por una sola cara.

10

Madrid,

17 JUL 1967

P.A.

Alberto de Elzabara
For P.A.

fb.

8-6-67

- 25 -

341217