

19 00



PATENTE DE INVENCION

"M SERIES XII ESTERS FORMULATION"

346221

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la preparación de composi
ciones anti-tusivas y analgésicas".

Solicitante RECKITT & SONS LIMITED, entidad inglesa, residen-
te en: Dansom Lane, Hull, Yorkshire, Inglaterra.

El presente invento se refiere a
un procedimiento para preparar nuevas composiciones
farmacéuticas. Las composiciones del presente inven
to tienen utilidad como preparados antitusígenos,
5. v.g., composiciones terapéuticas para el tratamiento

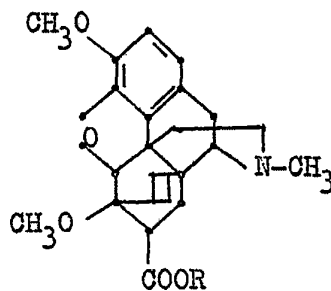
346221



de catarros. Ciertas composiciones del presente invento tienen una utilidad adicional como composiciones analgésicas.

En su aspecto más amplio el presente

5. te invento proporciona composiciones farmacéuticas - que comprenden un éster de fórmula:



- En la que R representa un grupo alicíclico que tenga de 5 a 7 átomos de carbono, un grupo alquilo que contenga hasta 8 átomos de carbono, un grupo alquenilo o alquinilo que contenga de 3 a 8 átomos de carbono, un grupo alquilo que contenga hasta 8 átomos de carbono sustituido en uno sus átomos de carbono por un radical alicíclico, un radical arilo, un radical ariloxi, un radical heterocíclico que contenga oxígeno, un radical heterocíclico que contenga nitrógeno, un grupo amino o grupo amino sustituido, en el supuesto que el átomo de carbono adyacente al átomo de oxígeno del grupo éster no sea insaturado y no lleve un grupo amino o un grupo amino sustituido, o una sal de los mismos que sea aceptable desde un punto de vista farmacéutico, junto con uno o más diluentes y/o vehículos apropiados para la preparación de compuestos farmacéuticos.

Se ha descubierto que tales compo

346221



19 OCT 1950

siciones poseen propiedades antitusivas. En las composiciones que contienen ésteres en los que R represente un grupo alquilo, alquenilo o alquinilo, sustituido por un grupo amino, el sustituyente será generalmente una amina secundaria o terciaria alifática, aromática o heterocíclica. Los ésteres preferidos para las composiciones del invento son los ésteres de etilo, n-propilo, e iso-propilo. De éstos, el éster de etilo es el más preferido porque, cuando se

- 5. Ensayó con animales, no producía estreñimiento y por lo tanto se esperaba que no lo produjera en los humanos. Además, como el compuesto prueba ser inactivo sometido a prueba analgésica mediante el método de presionar el rabo de las ratas (en el que tanto la codeína como la morfina son activas), se supone que no produciría enveniamiento en los humanos. La tabla siguiente indica las actividades analgésica y antitusígena de estos tres ésteres preferidos. Las cifras analgésicas ED₅₀ se refieren a ratas sometidas al experimento de presión en el rabo habiéndose administrado la droga por vía subcutánea. Las cifras antitusígenas ED₅₀ corresponden a conejillos de indias contra un aerosol de ácido cítrico habiéndose administrado la droga por vía oral.

25. Ester	Analgésia ED ₅₀ mg/kg	Antitusígena ED ₅₀ mg/kg
Etilo	>100	30
n-propilo	>100	30
iso-propilo	>100	30
codeína	17	30

346221

- 4 -



- Los ésteres empleados en las composiciones antitusígenas del presente invento se preparan mediante condensación de Diels Alder entre tebaína y una dienofila de la fórmula $\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COOR}$ en la que R tiene el significado indicado anteriormente.
5. En un procedimiento preferente, se prepara el éster de etilo directamente por condensación de Diels Alder entre tebaina y acrilato de etilo. Este éster se puede convertir, por vía del ácido libre, en el cloruro de ácido a partir del cual se pueden preparar otros ésteres mediante reacción con alcoholes de la fórmula ROH. Estos ésteres pueden prepararse de otro modo haciendo reaccionar el ácido libre con un alcohol de la fórmula ROH en presencia de un catalizador apropiado de esterificación, v.g., ácido sulfúrico concentrado ó ácido clorhídrico.
- 10.
- 15.

- Los ejemplos siguientes ilustran la preparación de una variedad de ésteres que se pueden emplear en la preparación de composiciones antitusígenas según el presente invento.
- 20.

Ejemplo I

6,14-endoetenotetrahidrotebaina-7-carboxilato de etilo

- Se hirvió tebaina (100 gms) bajo reflujo con acrilato de etilo (500 ml) por espacio de seis horas. Se eliminó el exceso de agua por evaporación, finalmente bajo presión reducida y se cristalizó el residuo viscoso en metanol acuoso para obtener prismas blancos (96 gms) p.f. 124°C. (Hallado: - C, 70,0; H 7,3% $\text{C}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$ exigido C, 70,0; H, 7,1%).
- 25.
30. El hidrocioruro preparado en metanol tenía un p.f. -

346221⁵



258°C. (Hallado: C, 64,5; H, 6,7%; $C_{24}H_{29}O_5N.HCl$ exigido C, 64,4, H 6,7%). El citrato tenía un p.f. 130°C. (descomposición). (Hallado: C, 57,0; H, 6,2, N, 2,2%; $C_{30}H_{37}O_{12}N.1\frac{1}{2}H_2O$ exigido: - C, 57,1, H, 6,4, N, 2,2%).

5.

Ejemplo II

6,14-endoetenotetrahidrotebaina-7-carboxilato de alilo

10. Se calentó 6,14-endoetenotetrahidrotebaina-7-carboxilato de etilo (200 gms) en un baño de vapor con HCl acuoso (500 ml de HCl concentrado, 500 ml de agua) por espacio de tres horas; se filtró la solución en caliente. El filtrado depositó cristales blancos al enfriarse, los cuales se filtraron y se lavaron con agua de hielo. Se disolvió el ácido resultante en agua caliente y se trató con carbón vegetal para obtener, después de una filtración y enfriamiento, (160 gms) de hidrocloreto del ácido 6,14-endoetenotetrahidrotebaina-7-carboxílico, p.f. 246-7°C. (Hallado: C, 61,2, H, 6,7%; $C_{22}H_{25}O_5N.HCl$ exigido, C, 62,9, H, 6,2%). El aminoácido libre se obtuvo mediante extracción continua con éter de una solución acuosa del hidrocloreto ajustada a un pH de 6,1. De esta forma se obtuvo el producto en forma de prismas, p.f. 230°C, con etanol. (Hallado: C, 64,65, H, 6,9%; $C_{22}H_{25}O_5N.1\frac{1}{2}H_2O$ exigido C, 64,4, H, 6,9%).
25. El hidrocloreto de ácido 6,14-endoetenotetrahidrotebaina-7-carboxílico (70 gms) se secó en un horno de vacío a 120°C, se agitó con benceno seco (200 ml), y se enfrió con agua de hielo mientras se añadía lentamente cloruro de oxalilo (25 ml). Se
30. eliminó la humedad de la mezcla de reacción. Después

346221



- de añadir el cloruro de oxalilo se dejó reposar la mezcla de reacción a temperatura ambiente. Se liberó gas HCl y se dejó reposar la mezcla de reacción hasta el día siguiente obteniéndose una solución amarilla. Se eliminaron el benceno, gas HCl y el exceso de cloruro de oxalilo bajo vacío parcial a unos 40°C. Se añadió más benceno y se repitió el procedimiento. El resto de materia volátil se eliminó a presión reducida a 90°C. De la repetición de este procedimiento se obtuvo un producto blanco mate de peso constante. El rendimiento fué de 70 gms de hidrocloreto de 7-clorocarbonilo-6,14-endoetenotetrahidrotebaina. (Hallado: Cl, 16,1%. $C_{22}H_{24}O_4N.Cl.HCl$ exigido Cl, 16,2%).
5. Se hirvió hidrocloreto de 7-clorocarboxil-6,14-endoetenotetrahidrotebaina (8 gms) bajo reflujo por espacio de dos horas con alcohol alílico (15 ml) y benceno seco (100 ml). Se eliminaron por destilación el benceno y el exceso de alcohol alílico y el producto crudo resultante se añadió a hidróxido sódico acuoso diluido, se eliminaron los cristales por filtración, se lavaron bien con agua y se secaron obteniéndose 7,1 gms de producto p.f. 117-9°C. La recristalización en etanol dió 5,2 gms, p.f. 119 a 120°C. (Hallado: C, 71,05, H, 6,98, N, 3,35%. $C_{25}H_{29}O_5N$ exigido C, 70,98; H, 6,91; N, 3,31%).
10. Se hirvió hidrocloreto de 7-clorocarboxil-6,14-endoetenotetrahidrotebaina (8 gms) bajo reflujo por espacio de dos horas con alcohol alílico (15 ml) y benceno seco (100 ml). Se eliminaron por destilación el benceno y el exceso de alcohol alílico y el producto crudo resultante se añadió a hidróxido sódico acuoso diluido, se eliminaron los cristales por filtración, se lavaron bien con agua y se secaron obteniéndose 7,1 gms de producto p.f. 117-9°C. La recristalización en etanol dió 5,2 gms, p.f. 119 a 120°C. (Hallado: C, 71,05, H, 6,98, N, 3,35%. $C_{25}H_{29}O_5N$ exigido C, 70,98; H, 6,91; N, 3,31%).
15. Se hirvió hidrocloreto de 7-clorocarboxil-6,14-endoetenotetrahidrotebaina (8 gms) bajo reflujo por espacio de dos horas con alcohol alílico (15 ml) y benceno seco (100 ml). Se eliminaron por destilación el benceno y el exceso de alcohol alílico y el producto crudo resultante se añadió a hidróxido sódico acuoso diluido, se eliminaron los cristales por filtración, se lavaron bien con agua y se secaron obteniéndose 7,1 gms de producto p.f. 117-9°C. La recristalización en etanol dió 5,2 gms, p.f. 119 a 120°C. (Hallado: C, 71,05, H, 6,98, N, 3,35%. $C_{25}H_{29}O_5N$ exigido C, 70,98; H, 6,91; N, 3,31%).
20. Se hirvió hidrocloreto de 7-clorocarboxil-6,14-endoetenotetrahidrotebaina (8 gms) bajo reflujo por espacio de dos horas con alcohol alílico (15 ml) y benceno seco (100 ml). Se eliminaron por destilación el benceno y el exceso de alcohol alílico y el producto crudo resultante se añadió a hidróxido sódico acuoso diluido, se eliminaron los cristales por filtración, se lavaron bien con agua y se secaron obteniéndose 7,1 gms de producto p.f. 117-9°C. La recristalización en etanol dió 5,2 gms, p.f. 119 a 120°C. (Hallado: C, 71,05, H, 6,98, N, 3,35%. $C_{25}H_{29}O_5N$ exigido C, 70,98; H, 6,91; N, 3,31%).
25. Se hirvió hidrocloreto de 7-clorocarboxil-6,14-endoetenotetrahidrotebaina (8 gms) bajo reflujo por espacio de dos horas con alcohol alílico (15 ml) y benceno seco (100 ml). Se eliminaron por destilación el benceno y el exceso de alcohol alílico y el producto crudo resultante se añadió a hidróxido sódico acuoso diluido, se eliminaron los cristales por filtración, se lavaron bien con agua y se secaron obteniéndose 7,1 gms de producto p.f. 117-9°C. La recristalización en etanol dió 5,2 gms, p.f. 119 a 120°C. (Hallado: C, 71,05, H, 6,98, N, 3,35%. $C_{25}H_{29}O_5N$ exigido C, 70,98; H, 6,91; N, 3,31%).

Ejemplo III

6,14-endoetenotetrahidrotebaina-7-carboxilato de metilo

- (a) Se preparó del mismo modo que el éster de etilo empleando acrilato de metilo como dienofil.
- 30.

346221



Se obtuvo en forma de prismas blancos. p.f. 148°C -
(Hallado: C, 69,8; H, 7,0; $C_{23}H_{27}O_5N$ exigido C, 69,5;
H, 6,9%).

- (b) Se calentó hidrocioruro del ácido 6,14-endoetenotetrahidrotebaina-7-carboxílico (25 gms) con metanol (100 ml), que contenía ácido clorhídrico (50 gms) bajo reflujo por espacio de 3 horas excluyendo la humedad. Se destiló el exceso de metanol. Se disolvió el residuo en agua y se alcalinizó con amonia co diluído. Se recogió el producto, se lavó y se secó. Rendimiento 17 gms., p.f. 143°C. (Hallado: C, - 69,2; H, 6,8%. $C_{23}H_{27}NO_5$ exigido C, 69,6; H, 6,9%).

Ejemplo IV

15. Hidrocioruro de 6,14-endoetenotetrahidrotebaina-7-carboxilato n-amílico

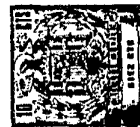
El cloruro de ácido preparado en el Ejemplo 2 (8 gms) se hirvió bajo reflujo por espacio de dos horas con n-pentanol (4 ml) y benceno seco (20 ml). Se eliminaron por destilación el benceno y exceso de n-pentanol y se secó el producto en un - horno de vacío. Rendimiento 8,2 gms, p.f. 188-90°C. (Hallado: C, 66,3; H, 7,2; N, 2,9%. $C_{27}H_{35}O_5N_1-HCl$ - exigido C, 66,2; H, 7,4; N, 2,9).

Ejemplo V

25. 6,14-endoetenotetrahidrotebaina-7-carboxilato de morfolinoetilo.

Se calentaron bajo reflujo por espacio de dos horas el cloruro de ácido preparado en el Ejemplo 2 (4,4 gms) alcohol de morfolinoetilo (1,31 gms), trietilamina (2 gms) y benceno seco (50 ml). -

346221



Se enfrió el producto, se filtró para ~~eliminar~~ el hidrocloreto de trietilamina y se evaporó el filtrado.

5. Se formaron lentamente cristales de color amarillo pálido que se recrystalizaron en un mínimo de metanol. Rendimiento 2,1 gms; p.f. 136-7°C. (Hallado: C, 67,3; H, 7,36; N, 5,6%. $C_{28}H_{36}O_6N_2$ exigido C, 67,7; H, 7,3; N, 5,64%).

Ejemplo VI

10. Hidrocloreto de 6,14-endoetenotetrahidrotebaina-7-carboxilato propargílico

Se preparó por el método del Ejemplo 4 empleando alcohol de propargilo. El producto se obtuvo con un 52% del teórico y tenía un p.f. 170-172°C.

15. (Hallado: C, 64,3; H, 5,9; Cl, 8,0%. $C_{25}H_{27}O_5N.HCl$ exigido C, 65,5; H, 6,2; Cl 7,7%.

Ejemplo VII

20. 6,14-endoetenotetrahidrotebaina-7-carboxilato de ciclopentilo

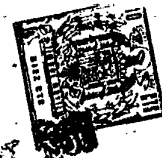
Se preparó por el método del Ejemplo 2 empleando ciclopentanol, El producto se obtuvo con un rendimiento del 71% del teórico y tenía un p.f. 161-162°C.

25. (Hallado: C, 70,9; H, 7,6; N, 3,1%. $C_{27}H_{33}O_5N$ exigido C, 71,2; H, 7,4; N, 3,1%).

Ejemplo VIII

30. 6,14-endoetenotetrahidrotebaina-7-carboxilato de n-propilo.

Se preparó por el método del Ejemplo 5 empleando el cloruro de ácido del Ejemplo 2 y



346221

alcohol de n-propilo. El producto tenía un p.f. - 116-118°C y el rendimiento fué del 63% del teórico. (Hallado: C, 70,9; H, 7,3%; N, 3,3%. $C_{25}H_{31}O_5N$ exigido C, 70,5; H, 7,3; N, 3,3%).

5.

Ejemplo IX

6,14-endoetenotetrahidrotebaina-7-carboxilato de isopropilo

Se preparó por el método del Ejemplo 5 con el cloruro de ácido del Ejemplo 2 y alcohol de isopropilo. El producto tenía un p.f. 117-118°C y se obtuvo en un 61% del rendimiento teórico. (Hallado: C, 70,9; H, 7,4; N, 3,2%. $C_{25}H_{31}NO_5$ exigido C, 70,5; H, 7,3; N, 3,3%).

10.

Ejemplo X

15.

6,14-endoetenotetrahidrotebaina-7-carboxilato de terbutilo

20.

El citado cloruro preparado en el Ejemplo 2 (15 gms) y ter-butanol (50 ml) se calentaron bajo reflujo por espacio de 2 horas. Se destiló el exceso de ter-butanol, se disolvió el residuo en agua y se alcalinizó con agua y se secó el producto. Rendimiento 5,0 gms. p.f. 131-133°C. Hallado: C, 71,0; H, 7,5; N, 3,2%. $C_{26}H_{33}NO_5$ exigido C, 71,1; H, 7,6; N, 3,2%).

25.

Ejemplo XI

6,14-endoetenotetrahidrotebaina-7-carboxilato de feniletilo

30.

Se preparó por el método del Ejemplo 5 a partir del cloruro de ácido (10 gm), 2-feniletanol (3 gms), trietilamina (7,5 gms) y benceno se

346221



co (50 ml). Rendimiento 3,2 gms, p.f. 134-135°C.
(Hallado: C, 73,8; H, 6,8; N, 3,1%. $C_{30}H_{35}NO_5$ exigido C, 73,9; H, 6,8; N, 2,9%).

Ejemplo XII

5. 6,14-endoetenotetrahidrotebaina-7-carboxilato de sec-pentilo

Se calentaron bajo reflujo por espacio de 3 horas el cloruro de ácido preparado en el Ejemplo 2 (5 gms) y 2-pentanol (50 ml). Se destiló el exceso de pentanol y se disolvió en agua el residuo, se alcalinizó con amoníaco diluido y se extrajo con éter. Se añadió ácido clorhídrico etéreo a la solución etérea seca y se recogió el producto.
Rendimiento 4,3 gms p.f. 19-194°C. (Hallado: C, 66,8; H, 7,6; N, 3,0%; Cl, 7,2%. $C_{26}H_{35}NO_5 \cdot HCl$ exigido C, 66,2; H, 7,4; N, 2,9; Cl 7,2%).

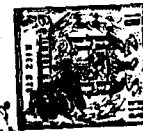
Ejemplo XIII

Hidrocloruro de 6,14-endoetenotetrahidrotebaina-7-carboxilato n-butílico

20. Se calentó hidrocloruro del ácido 6,14-endoetenotetrahidrotebaina-7-carboxílico (25 gms) con n-butanol (150 ml) que contenía ácido clorhídrico (75 gms) por espacio de 3 horas excluyendo la humedad. Después de concentrar la solución, se cristalizó el producto y se recogió. Rendimiento 21,5 gms, p.f. - 190°C. (Hallado: C, 66,2; N, 7,1; Cl, 7,5%. $C_{25}H_{33}NO_5 \cdot HCl$ exigido C, 65,6; H, 7,2; Cl, 7,5%).

Las composiciones del invento pueden prepararse, por ejemplo, en forma de linctus, elixir o soluciones parenterales o bien se pueden

346221



formular como tabletas, pastillas, pildoras, supositorios o cápsulas. Cuando los preparados se en forma de dosis unitaria, cada dosis, contendrá preferentemente, cuando se trate de ésteres de etilo, n-propilo e isopropilo de 5 a 50 mgs de éster o una cantidad -
5. equivalente de una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable por dosis. Se comprenderá que cuando se usen otros ésteres cuyo ED₅₀ antitusígeno sea diferente o, de hecho, apreciablemente diferentes a los ésteres de etilo, n-propilo e iso-propilo, se necesitara una dosis del éster, dependiendo el peso del éster en cada dosis del ED₅₀ antitusígeno.
10.

Además del éster o sal del mismo y el vehículo, las composiciones antitusígenas del -
15. invento pueden contener también otros ingredientes como, por ejemplo, agentes colorantes, antisépticos y otros ingredientes activos v.g., expectorantes y promotores de la salivación.

Los ejemplos siguientes ilustran
20. varias formulaciones de las composiciones antitusígenas del presente invento:

Ejemplo 1 (Linctus)

Este puede contener de 5 a 50 mgs
de éster (preferiblemente el éster de etilo, n-propilo o iso-propilo) en cada dosis del linctus. El éster se hallará presente preferentemente como una sal del mismo apropiada para preparados farmacéuticos. -
25. El vehículo del preparado poseerá una alta viscosidad y estará compuesto de una solución concentrada de sacrosa, azúcar invertida o sorbitol o una mezcla de
30.

346221



éstos, con o sin añadir miel. Si se desea, se pueden añadir glicerina u otros compuestos adecuados - con propiedades humectantes. También se pueden añadir agentes colorantes y aromatizantes permitidos.

- 5. Si se desea, se pueden añadir también compuestos empleados como expectorantes. Se pueden citar como tales compuestos empleados tradicionalmente el cloruro de amonio o guayafenesin. Pueden resultar una ventaja el añadir compuestos empleados normalmente para -
- 10. fomentar la salivación, v.g., ácido cítrico. Se pueden emplear, si así se desea, agentes de superficie activa y antisépticos. Un agente de esas propiedades puede ser el cloruro o bromuro de cetilpiridinio..

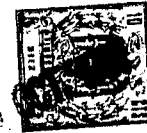
Son ejemplos de formulaciones apropiadas:

- 15. (i) Ester de etilo (o éster de n-propilo o isopropilo) en forma de sal apropiada

	0,05 - 0,5%
Acido cítrico	0,6%
- 20. Benzoato sódico 0,04%
 Jarabe de Tolú 60,0%
 Sabor de cereza 0,2%
 Solución de amaranto al 5% 0,1%
 Jarabe B.P. hasta el 100,0%
- 25. Dosis: 10 ml.
- (ii) Ester de etilo (en forma de sal adecuada)

	5 mg - 50 mg
Cloruro de amonio	200 mg
Cloroformo	0,025 ml
- 30. Mentol 0,0015 gms

346221



Cloruro de cetilpiridinio 2,0 mg.

Jarabe B.P. hasta el 10,0 ml.

Dosis: 10 ml.

(iii) Ester de etilo (en forma de sal adecuada)

5. 5 mg - 50 mg

Oximel 3 ml

Glicerina 3 ml

Jarabe hasta 10 ml

Dosis: 10 ml.

10. (iv) Ester de etilo (en forma de sal adecuada)

5 mg - 50 mg

Guayafenesin 100 mg

Agua 1 ml

Glicerina 1 ml

15. Alcohol de cloroformo 1 ml.

Mentol 1 mg

Solución de amaranto 0,1 ml

Jarabe de Tolú 1 ml

Jarabe invertido 2 ml

20. Jarabe hasta 10 ml

Dosis: 10 ml.

(v) Ester de etilo (como hidrocioruro) 0,25%

ácido cítrico 0,6%

Sabor de Cereza 0,2%

25. Solución de amaranto al 5% 0,1%

Jarabe B.P. hasta el 100,0%

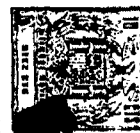
Dosis: 10 ml.

Ejemplo 2 (Elixires)

El medicamento puede prepararse en

30. forma de elixir. Cada dosis contendrá preferentemen-

346221



te de 5 a 50 mg del éster o del ~~éster~~ en forma de sal apropiada. Se disuelve en agua el material y se aña de al vehículo que se compone de una mezcla de glicerina, alcohol etílico y una solución de azúcar o de sorbitol. Se puede añadir aromatizante si se desea. Los ejemplos siguientes ilustran formulaciones de elixir según el presente invento.

- | | | | |
|-----|------|---------------------------|---------------|
| | (i) | Ester de etilo (como sal) | 5 - 50 mg |
| | | Alcohol | 2,5 ml |
| 10. | | Glicerina | 1,8 ml |
| | | Agua | 1,0 ml |
| | | Jarabe | hasta 10,0 ml |
| | | Dosis: 10 ml. | |
| | (ii) | Ester de etilo (como sal) | 5 - 50 mg |
| 15. | | Tr. naranja | 0,2 ml |
| | | Glicerina | 4 ml |
| | | Alcohol | 4,3 ml |
| | | Jarabe | 1 ml |
| | | Agua | hasta 10 ml |
| 20. | | Dosis: 10 ml. | |

Ejemplo 3 (Tabletas)

El medicamento puede prepararse en forma de tabletas. Cada tableta contendrá preferentemente de 5 a 50 mg de éster (preferiblemente el éster de etilo, isopropilo o n-propilo). Es mejor aún que el éster se halle presente en forma de una de sus sales adecuadas para preparados farmacéuticos. Se mezcla completamente con una cantidad adecuada de lactosa, sacarosa, dextrosa, almidón u otro diluyente apropiado. Entonces se comprime la mezcla en gran



des tabletas que se desmenuzan en gránulos de tamaño adecuado. Se añade a los gránulos una cierta cantidad de agente desintegrante como es, por ejemplo, el almidón junto con una cantidad de lubricante como es el talco o estearato de magnesio. Se mezclan bien estos materiales y finalmente se comprimen en tabletas.

5. Como variante, se puede mezclar el éster, preferentemente en forma de hidrocioruro o de otra sal apropiada, con ciluyente y un adhesivo como es, por ejemplo, goma arábica en polvo, y humedecido con un agente humectante apropiado como, por ejemplo, agua destilada, alcohol etílico de dilución apropiada, alcohol isopropílico, goma arábica, goma de almidón, soluciones acuosas de glucosa líquida, dextrosa, sacarosa o gelatina. Entonces se dá la forma de gránulos al material humedecido comprimiéndolo sobre un tamiz de un tamaño de malla adecuado. Se secan los gránulos en una corriente de aire templado y se pasan de nuevo a través del tamiz. Se puede añadir un agente desintegrante adecuado como, por ejemplo, almidón, junto con un lubricante apropiado como es el talco o estearato de magnesio en este estadio y comprimirse la mezcla formando tabletas de tamaño conveniente.
- 10.
- 15.
- 20.
- 25.

Se puede citar como ejemplos de formulaciones para tabletas los siguientes:

- (i) Ester de etilo (o éster de n-propilo o de iso-propilo) en forma de sal apropiada
5 a 50 mg.
30. Lactosa 75 mg

346221



Almidón 15 mg

Estearato de magnesio 1 %

Dosis: 1 tableta

(ii) Ester de etilo (o éster de n-propilo o de iso-propilo) en forma de sal apropiada 5 a 50 mg

5.

Lactosa 75 mg

Goma arábica en polvo 2 mg

Talco 3 mg

Almidón 15 mg

10.

Agua cantidad suficiente

Dosis: 1 tableta

Ejemplo 4 (Grajeas)


Cada grajea contendrá preferentemente de 5 a 50 mg de éster de etilo (o éster de n-propilo o de iso-propilo) ó, preferiblemente, la cantidad equivalente del mismo en forma de su hidrocioruro o de otra sal apropiada. Se mezcla el éster con cualesquiera otros ingredientes sólidos o líquidos, terapéuticamente activos, que se puedan incorporar en la grajea como es, por ejemplo, extracto de regaliz. Si se desea, se pueden añadir agentes de superficie activa como es el cloruro de cetil-piridinio. También se pueden incluir agentes antisépticos que no tengan actividad superficial. Esta mezcla terapéuticamente activa se incorpora totalmente con los ingredientes sólidos de la base de la grajea que puede ser sacaroza y goma arábica o tragacanto, todos ellos en polvo. Entonces se amasa esta mezcla en una pasta uniforme añadiendo las cantidades correctas de agua o goma arábica u otro agente aglutinante adecuado. Se corta -

15.

20.

25.

30.

346221, 1900 

la masa en porciones uniformes, conteniendo cada porción la cantidad correcta de ingrediente activo y - después se secan las grageas en cámara de aire caliente a temperatura moderada.

5. Como variante la mezcla seca homogénea que contiene los ingredientes activos en la base, puede comprimirse en grageas por compresión pesada.

Se citan como ejemplos de estas -

10. formulaciones de grageas los siguientes:

(i) Ester de etilo (o éster de n-propilo o de iso-propilo) en forma de sal apropiada
0,5 - 5 gm

Aceite de grano de anis 3 ml

Sacarosa 100 gm

15. Goma arábica en polvo 7 gms

Agua cantidad suficiente

(ii) Ester de etilo (o éster de n-propilo o de iso-propilo) en forma de sal apropiada
0,5 - 5 gm

Extracto de regaliz 20 mg

20. Aceite de grano de anis 3 ml

Sacarosa 100 gms

Goma arábica en polvo 7 gm

Agua cantidad suficiente

Ejemplo 5 (Pastillas)

25. Cada pastilla contendrá preferentemente de 5 a 50 mgs de éster de etilo o éster de n-propilo o de iso-propilo o, mejor aún, la cantidad equivalente del mismo en forma de hidrócloruro o de otra de sus sales adecuadas. Este material se mezcla con cualquier otro ingrediente sólido y se añaden

346221



Los polvos mezclados, junto con otros ingredientes -
 líquidos a la base molida que se compone de gliceri-
 na, gelatina y agua en proporciones adecuadas. En-
 tonces se mezclan todos los componentes para formar
 5. un preparado homogéneo y se vierte la masa fundida en
 moldes, secándose lentamente.

Un ejemplo de formulación apropiada podría ser el siguiente:

10. (i) Ester de etilo (o éster de n-propilo o de iso-propilo) en forma de sal apropiada 5 - 50 mg.
- Miel 0,2 ml
- Acido benzoico 0,6 mg
- Base de glicogelatina cantidad suficiente

Ejemplo 6 (supositorios)

15. Cada supositorio contendrá preferentemente de 5 a 50 mg del éster de etilo (o éster de n-propilo o de iso-propilo) o una cantidad equivalente del mismo en forma de hidrocloruro o de otra sal apropiada. Se incorpora el éster en una base -

20. apropiada como es el aceite de teobromo. Si se elaboran los supositorios para climas tropicales o subtropicales, se puede añadir una cantidad suficiente de cera de abejas blanca a la base para elevar su -

25. punto de fusión hasta una temperatura no superior a 37°C. Se puede usar cualquier otra base adecuada como son los aceites vegetales hidrogenados en el supuesto que el punto de fusión de los supositorios no se eleve por encima de 37°C.

30. Se dá forma de supositorios a la masa homogénea que comprende el ingrediente activo -

346221



19 OCT. 1941

en la base mediante compresión en frío en moldes o -
reblandeciendo la masa lo suficiente para que pueda
fluir en moldes lubricados.

5: También se puede incorporar el in-
grediente activo en la base consistente en masa para
supositorios de glicerina de la Farmacopea Británica.

El siguiente es un ejemplo de una
formulación:

- | | | | |
|-----|-----|--|---------------------|
| 10. | (i) | Ester de etilo (o éster de n-propilo o de iso-propilo) como base o en forma de sal apropiada | 5 - 50 mg |
| | | Base de supositorio | cantidad suficiente |

Ejemplo 7 (Soluciones parenterales)

15. Tal solución contendrá de 5 a 50 mg del éster de etilo (o del éster de n-propilo o de iso-propilo) o preferiblemente el equivalente del mismo en forma de sal apropiada por dosis. El disolvente es agua para inyecciones (Farmacopea Británica). También pueden haber presentes otras materias que -
ajusten la solución a un pH apropiado para inyección
20. en el cuerpo y para hacer a la solución isotónica con los flúidos del cuerpo.

25. La solución puede hacerse estéril bien antes o después de introducirla en ampollas estériles que contendrán una dosis cada una. Después se cerrarán las ampollas.

30. Como variante, se prepara una solución similar a la anterior que contenga un bacterios-tato apropiado y la solución final se esteriliza bien antes o después de introducirla en recipientes estéri-les de dosis múltiples que se cerrarán con tapones -

19 OCT 1944

346221



de goma.

Ejemplo 8 (Cápsulas)

Ester de etilo (o éster de n-propilo o de iso-propilo) como base o como sal apropiada,

5.

5 - 50 mg.

Lactosa cantidad suficiente

10.

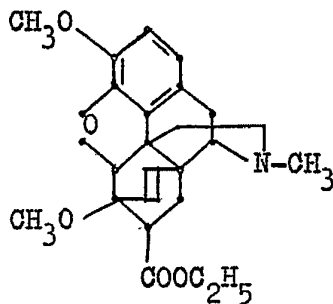
La dosis necesaria de compuesto antitusígeno como base o como sal se mezcla íntimamente con una cantidad suficiente de lactosa para que cuando se introduzca en una cápsula de gelatina de tamaño apropiado la cápsula quede adecuadamente llena.

15.

Además de lo dicho anteriormente, se ha descubierto que ciertas composiciones de las descritas, específicamente aquellas que contienen como éster el éster de etilo, tienen una utilidad adicional como composiciones analgésicas.

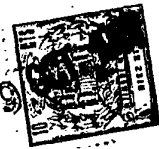
20.

Por consiguiente, en otro aspecto, el presente invento proporciona una composición analgésica que comprende un éster que tiene la fórmula:



o una sal del mismo apropiada para preparados farmacéuticos, junto con uno o más diluyentes y/o vehículo de los habitualmente empleados en farmacia.

346221



Las nuevas composiciones del in-
 vento pueden contener también uno o más de otros com-
 puestos apropiados que posean propiedades analgési-
 cas, antiinflamatorias o estimulantes; se pueden ci-
 5. tar como ejemplo la aspirina (ácido acetilsalicílico),
 paracetamol (N-acetil p-amino fenol) y cafeína.

El éster cuyo nombre químico es -
 7-etoxicarbonil-6,14-endoetenotetrahidrotebaina puede
 prepararse mediante condensación de Diels Alder entre
 10. tebaina y acrilato de etilo, según se ha descrito en
 el Ejemplo 1 de esta memoria.

La tabla siguiente dá los resulta-
 dos de pruebas analgésicas realizadas mediante el -
 método de Hendershot y Foráith (H. y F.) de anticon-
 15. vulsión en ratones y por el método de presión en el
 rabo de ratas (T.P.), del éster comparado con los re-
 sultados comparables obtenidos con fosfato de codeína.
 Los medicamentos se administraron por vía subcu-
 tánea (S.C.) u oral (P.O.). En las pruebas orales -
 20. la valoración se hizo una hora después de la adminis-
 tración de la droga.

	H. y F. (S.C.)	ED ₅₀ mg/kg	T.P. (S.C.)
		H. y F. (P.O.)	
Compuesto	1,70	105	100
Fosfato de codeína	5,6	72	8,5

El método de presión en el rabo de
 ratas se usa en selección para hallar los productos
 cuya acción analgésica es del tipo de la morfina y -
 25. por los resultados expuestos se verá que la acción -
 analgésica del compuesto no es del tipo de la morfi-



346221

na. El compuesto tiene un cierto grado de analgesia basado en las pruebas de Hendershot y Forsaith comparables a la codeína. No obstante, al contrario que la codeína, el compuesto no produce estreñimiento al ensayarlo con animales por lo que se espera que no produzca estreñimiento a los humanos. Además, como el compuesto no es activo en el método de presión de rabos (con el que tanto la codeína como la morfina son activos) se podría muy bien esperar que no produzca enveniamiento en los humanos.

Los ejemplos siguientes ilustran diversas formulaciones de las composiciones analgésicas del presente invento:

Ejemplo 9

- | | | |
|-----|---|-------------|
| 15. | Ester de etilo en forma de sal apropiada | 2,5 - 25 mg |
| | Acido acetilsalicílico | 500 mg |
| | Carbonato cálcico | 150 mg |
| | Acido cítrico | 50 mg |
| 20. | Excipiente en cantidad suficiente para completar una tableta. | |
| | Dosis: 1 - 2 tabletas. | |

Ejemplo 10

- | | | |
|-----|--|-------------|
| 25. | Ester de etilo en forma de sal apropiada | 2,5 - 25 mg |
| | Acido acetilsalicílico | 250 mg |
| | Paracetamol | 250 mg |
| | Carbonato cálcico | 75 mg |
| | Acido cítrico | 25 mg |
| 30. | Excipiente en cantidad suficiente hasta completar una tableta. | |
| | Dosis: 1 - 2 tabletas. | |

34622,100



Ejemplo 11

- Ester de etilo en forma de sal apropiada 2,5 - 25 mg
- Paracetamol 500 mg
- 5. Excipiente en cantidad suficiente para completar una tableta
- Dosis: 1 - 2 tabletas

Ejemplo 12

- Ester de etilo en forma de sal apropiada 2,5 - 25 mg
- 10. Acido acetilsalicílico 375 mg
- Cafeina 30 mg
- Excipiente en cantidad suficiente hasta completar 1 tableta
- Dosis: 1 - 2 tabletas

Ejemplo 13

- 15. Ester de etilo en forma de sal apropiada 2,5 - 25 mg.
- Acido acetilsalicílico 375 mg.
- Cafeina 30 mg
- Carbonato cálcico 112,5 mg
- 20. Acido cítrico 37,5 mg
- Excipiente en cantidad suficiente hasta completar 1 tableta
- Dosis: 1 - 2 tabletas.

- 25. En los ejemplos 12 y 13 se añadió un compuesto estimulante, en este caso cafeina, con los demás analgésicos.

Ejemplo 14

- Este es un ejemplo de una composición analgésica en forma de compuesto líquido para
- 30. administración por vía oral que contiene de 5 a 50 -



346221

mg de éster en cada dosis de preparado líquido. El éster se hallará presente preferiblemente en forma de una de sus sales aceptables desde el punto de vista farmacéutico. La sal se disolverá en agua añadiendo o sin añadir otros alagésicos adecuados que sean estables en presencia del agua. Se pueden añadir agentes apropiados edulcorantes y aromatizantes. También se pueden añadir, si así se desea, agentes colorantes.

10. Las sales adecuadas para empleo en los Ejemplos 9 a 14 pueden ser el citrato o el hidrocioruro.

15. La composición analgésica del presente invento puede presentarse también en forma de tabletas que contengan el éster de etilo como único ingrediente analgésico, supositorios, soluciones para administración parenteral o cápsulas. Los Ejemplos 1 a 8 anteriores ilustran varias formulaciones de tabletas que contienen el éster de etilo como único ingrediente analgésico, como asimismo supositorios, soluciones parenterales y cápsulas que contienen el éster de etilo.

20. N O T A

25. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que

30. el invento corresponde a unas solicitudes de patentes

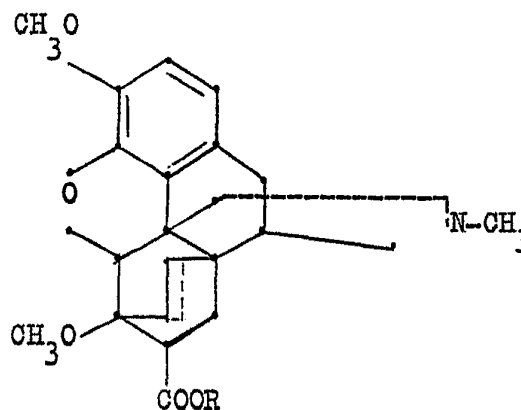


346221

presentadas en Inglaterra con fechas 20 de octubre -
 de 1.966 y 2 de Mayo de 1.967, bajo los números -
 47063/66 y 20322/67, acogiéndose por tanto a los bene-
 ficios que conceden los Convenios Internacionales en
 5. vigor, siendo lo que constituye la esencia del referi-
 do invento y por lo que se solicita Patente de Inven-
 ción por 20 años en España, sobre: "PROCEDIMIENTO PARA
 LA PREPARACION DE COMPOSICIONES ANTI-TUSIVAS Y ANALGE-
 SICAS"; caracterizándose por lo siguiente:

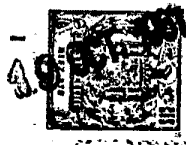
10. 1ª.- Procedimiento para la prepara-
 ción de composiciones anti-tusivas y analgésicas, ca-
 racterizado porque un éster de fórmula general:

15.



20.

en la que R representa un grupo alicíclico que tiene
 de 5 a 7 átomos de carbono, un grupo alquilo que con-
 tiene hasta 8 átomos de carbono, un grupo alquenoilo o
 alquinilo que contiene de 3 a 8 átomos de carbono, -
 un grupo alquilo que contiene hasta 8 átomos de car-
 bono sustituido en uno de su átomos de carbono por
 25. un radical alicíclico, un radical arilo, un radical
 ariloxi, un radical heterocíclico que contenga oxígeno,
 un radical heterocíclico que contenga nitrógeno,
 un grupo amino ó amino sustituido, en el supuesto -
 que el átomo de carbono adyacente al átomo de oxígeno
 30. no del grupo de éster no sea insaturado y no lleve -



346221

un grupo amino o un grupo amino sustituido, siendo -
el sustituyente R una amina secundaria o terciaria -
alifática, aromática o heterocíclica, o bien una sal
de dicho éster se mezcla con uno o más diluyentes -
5. y/o vehículos, farmacéuticamente aceptables.

2ª.- Procedimiento, según la rei-
vindicación 1, caracterizado porque como éster se em-
plea un éster de etilo.

10. 3ª.- Procedimiento, según la rei-
vindicación 1, caracterizado porque como éster se em-
plea un éster de n-propilo.

4ª.- Procedimiento, según la rei-
vindicación 1, caracterizado porque como éster se em-
plea un éster de isopropilo.

15. 5ª.- Procedimiento, según cual-
quiera de las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado
porque la citada composición se prepara en forma de
dosis unitarias que contienen de 5 a 50 mg. de éster
o su equivalente en una sal del mismo, por dosis.

20. 6ª.- Procedimiento, según la rei-
vindicación 2, caracterizado porque el citado éster
de etilo o una sal del mismo se mezcla adicionalmen-
te con un compuesto elegido del grupo consistente en
aspirina, paracetamol, cafeína y una mezcla de estos
25. compuestos.

30. 7ª.- Procedimiento, según la rei-
vindicación 8, para la preparación de dicha composi-
ción analgésica en dosis que contiene de 5 a 50 mg -
del citado éster o el equivalente de una sal del mis-
mo farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque

346221

1967



dicho éster se mezcla adicionalmente, con 250 a 500 mg de aspirina, por dosis.

5. 8a.- Procedimiento para la preparación de composiciones anti-tusivas y analgésicas; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria.

Esta memoria consta de veintisiete hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

19 OCT. 1967

RECKITT & SONS LIMITED.

J. GOMEZ ACEBO Y MODER
s. p. Firmado: F. Hernández Ruiz

