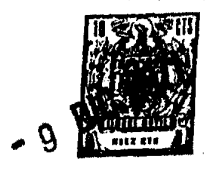


373



373101

SECCION TECNICA	
CLASIFICACION I. P. C.	
No. 373.101	CLASE <u>A61</u>
	SUBCLASE <u>K</u>

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de una

PATENTE DE INVENCION

Solicitante: JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

Residencia: Turnhoutsebaan 30, BEERSE, Bélgica.

Enunciado: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO 1-(3-CIANO-3,3-DIFENILPROPI)-4-FENILISONIPECOTICO".

Prioridad: de la solicitud de patente estadounidense No. 773.324 del 4 de Noviembre de 1.968.

MJ/S

POOR QUALITY



1                    Este invento se refiere a composiciones farma-  
céticas, preferiblemente en forma de unidad de dosifi-  
cación, que contienen ácido 1-(3-ciano-3,3-difenilpro-  
5                    pil)-4-fenilisonipecótico o una sal de adición con áci-  
do del mismo, terapéuticamente activa, como ingrediente  
activo. Se ha encontrado que el ácido 1-(3-ciano-3,3-di-  
fenilpropil)-4-fenilisonipecótico posee una notable acti-  
vidad antidiarreica y analgésica.

10                   Para preparar las composiciones medicinales de es-  
te invento, se combina el ácido 1-(3-ciano-3,3-difenilpro-  
pil)-4-fenilisonipecótico o una sal del mismo en mezcla  
íntima con un vehículo farmacéutico, cuyo vehículo puede  
adoptar una amplia variedad de formas que dependen de la  
forma de preparación deseada para la administración, es  
15                   decir, oral o parenteral. En la preparación de composi-  
ciones en forma de dosis oral, puede emplearse cualquie-  
ra de los medios farmacéuticos habituales como, por ejem-  
plo, agua, glicoles, aceites, alcoholes y similares en el  
caso de las preparaciones orales líquidas como suspensio-  
20                   nes, elixires y soluciones; o vehículos sólidos como almi-  
dones, azúcares, caolín, lubricantes, aglutinantes, agen-  
tes desintegrantes y similares en el caso de polvos, cáp-  
sulas y tabletas. Debido a su facilidad de administración,  
las tabletas y cápsulas representan la forma de dosis oral  
25                   más ventajosa, en cuyo caso se emplean evidentemente vehí-



- 9 -

1            culos farmacéuticos sólidos. Para inyección parenteral el  
vehículo contendrá normalmente agua estéril, por lo menos  
en gran parte, aunque pueden incluirse otros ingredientes,  
por ejemplo para favorecer la solubilidad. Pueden prepara-  
5            rarse soluciones inyectables, por ejemplo, en las que el  
vehículo está formado por una solución salina, solución  
glucosada o una mezcla de solución salina y glucosada.  
También pueden prepararse suspensiones inyectables en cu-  
yo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados,  
10            agentes de suspensión y similares. En general, las compo-  
siciones por unidad de dosis, por ejemplo una tableta, cáp-  
sula, inyección, cucharadita, polvo y similares, contendrán  
como mínimo alrededor de 0,1 mg a 25 mg del ingrediente  
activo.

15            El ácido 1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-4-feniliso-  
nipecótico y las sales de adición con ácido del mismo, far-  
macéuticamente aceptables, son inhibidores muy activos de  
la propulsión gastro-intestinal y de la defecación y por  
lo tanto son útiles en el tratamiento de la diarrea. La  
20            actividad antidiarreica de estos compuestos ha sido obser-  
vada en animales experimentales, por ejemplo de acuerdo  
con los siguientes procedimientos de ensayo. Unas ratas  
hembras jóvenes Wistar (de 230 a 250 g de peso corporal)  
se mantienen en ayunas durante la noche y por la mañana  
25            cada animal es tratado por vía oral con un nivel de dosis



1 determinado (40, 20, 10, 5, 2,5, 1,25, 0,63, 0,31,  
0,16, 0,08, 0,04 mg/kg) del compuesto a probar  
(10 ml/kg). Una hora después, el animal recibe por vía  
oral 1 ml de aceite de ricino. Cada animal se mantiene  
5 en una jaula individual. A diferentes intervalos de tiempo (1, 2, 3, 4, 6 y 8 horas) después del tratamiento con  
aceite de ricino, se observa la presencia o ausencia de  
diarrea. En más del 95 % de los 250 animales de control,  
se observa una intensa diarrea al cabo de 1 hora después  
10 del tratamiento con aceite de ricino. Utilizando este criterio de todo o nada, se produce un efecto positivo significativo con el compuesto ensayado y no se observa diarrea  
1 hora después del tratamiento con aceite de ricino por  
lo menos en 2 de cada 10 ratas por nivel de dosis [= dosis  
15 efectiva mínima (DEM) en mg/kg oralmente]. Para cada droga se utiliza un mínimo de cinco niveles de dosis, siendo cada nivel de dosis administrado a 10 ratas en 10 días  
diferentes. Por ejemplo, de acuerdo con este procedimiento,  
el compuesto aquí preferido, hidrocloreuro de ácido 1-(3-  
20 ciano-3,3-difenilpropil)-4-fenilisonipecóico, presenta  
una DEM de 0,02 mg/kg por vía oral.

Además de la actividad antidiarreica, los compuestos de este invento también poseen una actividad analgésica similar a la de la morfina, como se demuestra en el  
25 ensayo de retirada de la cola en ratas descrito en







1

EJEMPLO 3

Tabletas

Se preparan 5000 comprimidos, conteniendo cada uno de ellos como ingrediente activo 5 mg de hidrocioruro de ácido 1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-4-fenilisonipecótico, a partir de la siguiente formulación:

	<u>Gramos</u>
I.A.	25
Almidón	72,5
10 Fosfato cálcico dibásico hidratado	500
Estearato cálcico	2,5

Los ingredientes finamente pulverizados se mezclan bien y se granulan con pasta de almidón al 10 %. La granulación se seca y se comprime en tabletas utilizando almidón como desintegrante y estearato cálcico como lubricante.

15

EJEMPLO 4

inyectable

La siguiente formulación proporciona 1 litro de una suspensión parenteral que contiene 1 mg de hidrocioruro de ácido 1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-4-fenilisonipecótico como ingrediente activo por mililitro:

20

	<u>Gramos</u>
I.A.	1,0
Polisorbato 80	2,0
25 Cloruro sódico	9,0



1	Carboximetilcelulosa sódica	10,0
	Metilparaben	1,8
	Propilparaben	0,2
	Agua para inyección, U.S.P., c.s.	
5	hasta	1 litro

Disolver los parabenos, el cloruro sódico y la carboximetilcelulosa en la mitad del volumen total de agua, calentando a 95°C hasta obtener una solución transparente. Filtrar y llevar a autoclave. Disolver el polisorbato en la tercera parte del volumen total de agua, filtrar y llevar a autoclave esta segunda solución. Agregar I.A. estéril a la segunda solución y pasar por un molino coloidal estéril. A la suspensión resultante agregar la primera solución con agitación uniforme. Completar con agua y agitar mientras se introduce en viales estériles.

EJEMPLO 5

Suspensión oral

La siguiente formulación proporciona 5 litros de una suspensión oral que contiene 0,5 mg de hidrocloruro de ácido 1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-4-fenilisonipecó-tico como ingrediente activo por cucharadita (5 ml):

	<u>Gramos</u>	
I.A.	0,5	
Sacarosa	300,0	
25	Dioctilsulfosuccinato sódico	0,5



	<u>Gramos</u>
1	Bentonita 22,5
	Metilparaben 7,5
	Propilparaben 1,5
5	Emulsión antiespumante A.F. 0,15
	Propilenglicol 52,0
	Amarillo nº 5 FD&C 0,1
	Ciclamato sódico 50,0
	Sacarina sódica 5,0
10	Saborizante de naranja 7,5
	Agua purificada y filtrada, c.s.
	hasta 5 litros

Disolver los parabenes en el propilenglicol y agregar esta solución a otra solución del ciclamato sódico, sacarina sódica y sacarosa en la mitad del agua. Suspende la bentonita en agua caliente (alrededor de 85°C) y agitar durante 60 minutos. Agregar la solución de bentonita a la primera solución.

Disolver el sulfosuccinato en algo de agua y suspender el I.A. en la solución resultante. Agregar la emulsión antiespumante A.F. que ha sido diluida hasta una consistencia de loción con una cantidad mínima de agua y mezclar bien.

Añadir la última suspensión de I.A. a la primera mezcla y mezclar bien. Agregar el amarillo nº 5 FD&C di-



1           suelto en una pequeña cantidad de agua. Agregar el sabori-  
zante de naranja, completar el volumen con agua y agitar  
hasta formar una mezcla homogénea. Pasar la mezcla por un  
molino coloidal y llenarla en envases adecuados.

5           En resumen, la Patente de Invención que se solici-  
ta, deberá recaer sobre las siguientes:

REIVINDICACIONES

10           1. Un procedimiento para la preparación de ácido  
1-(3-ciano-3,3-difenilpropil)-4-fenilisonipecótico y las  
sales de adición con ácido del mismo, terapéuticamente ac-  
tivas, cuyo procedimiento está caracterizado por hidroliz-  
ar el éster alquílico inferior de dicho ácido en presen-  
cia de una base fuerte y, si se desea, preparar una sal  
de adición con ácido terapéuticamente activa del produc-  
to obtenido.

15           2. Un procedimiento según la Reivindicación 1,  
caracterizado por calentar hidrocloreuro de 1-(3-ciano-  
3,3-difenilpropil)-4-fenilisonipecotato de etilo con terc-  
butanolato potásico en dimetilsulfóxido.

20           3. Se reivindica por último, como objeto sobre  
el que ha de recaer la Patente de Invención que se soli-  
cita: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE ACIDO 1-  
(3-CIANO-3,3-DIFENILPROPIL)-4-FENILISONIPECOTICO".

25           -----  
-----

373 101



1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de once páginas mecanografiadas.

5

Madrid, 31 Octubre 1969

BERNARDO UNGRIA

p.p.

10

15

20

25

373 101