



380678

| | |
|-------------------|------------|
| SELECCION TECNICA | |
| COMERCIAL P.C. | |
| CLASE <u>e08</u> | <u>A61</u> |
| SUBCLASE <u>B</u> | <u>K</u> |

P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

a favor de Don William ALCALAY MADJAR, y Don José RUESTES MORRERES, ambos de nacionalidad española, residentes en Barcelona, Travesera de Gracia, 86, por "PROCEDIMIENTO DE OBTENCION DE SALES MACROMOLECULARES DE AMINAS FARMACOLÓGICAMENTE ACTIVAS".

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de sales macromoleculares de aminas farmacológicamente activas y tiene por objeto, especialmente, el dar a algunos fármacos de uso corriente una forma farmacéutica adecuada, que permita prolongar notablemente su acción farmacológica.

5.

Los métodos convencionales seguidos hasta el presente para conseguir este propósito, son varios y pueden resumirse en la forma siguiente:

10. a) Englobar el fármaco en un vehículo de absorción

380678



lenta, tales como ciertos cuerpos grasos, ceras, estearato de aluminio o similares; y

- b) transformar el fármaco en un derivado de peso molecular más elevado, tal como ésteres, sales, etc., y, por ende, de absorción más lenta.
- 5.

De los dos métodos citados, quizá el más interesante es el segundo, siendo la aplicación de mayor interés la obtención de sales de elevado peso molecular y, a ser posible, poco solubles en agua, pudiéndose citar como ejemplo la transformación de penicilina o ampicilina en sal de benzatina, poco soluble y activa durante varios días.

10.

Otros ejemplos los constituyen los tanatos y resinatos de fenilefrina, profenpiridamina y similares, cabiendo también mencionar las sales del ácido panoico, tales como el pamoato de pirvinio, poco solubles en agua y de efecto prolongado.

15.

La presente invención se refiere especialmente a la reacción de algunas sales de polisacáridos de carácter ácido con sustancias farmacológicamente interesantes, consistiendo esencialmente en hacer reaccionar un polisacárido conteniendo una función ácida con una amina libre farmacológicamente activa, hasta obtener la sal del polisacárido de la amina correspondientes, cuya reacción se lleva a cabo en medio acuoso.

20.

25.

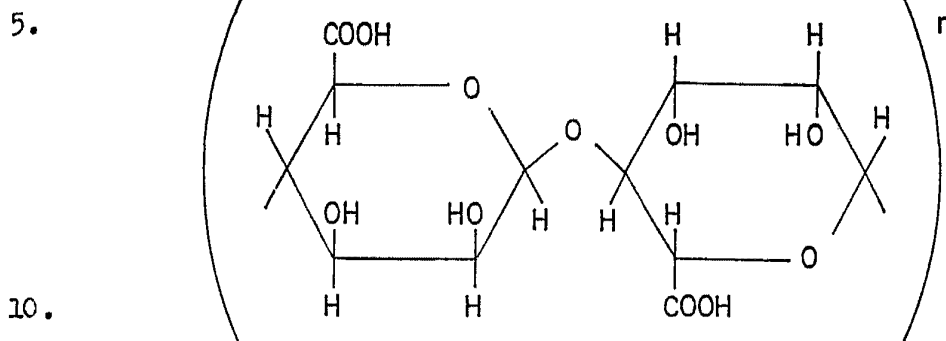
De acuerdo también con la invención se hace especial referencia, como polisacáridos para la reacción mencionada, al ácido algínico y a la carboximetilcelulosa



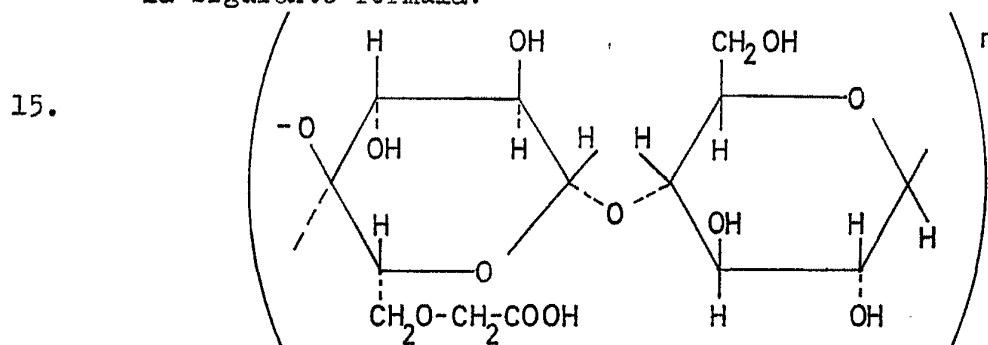
380678

ácida.

El ácido algínico es un polisacárido extraído de ciertas algas marinas, de un peso molecular aproximado de 240.000 y de fórmula:



La carboximetilcelulosa es un derivado sintético de la celulosa, de carácter ácido y que responde a la siguiente fórmula:



Se ha podido comprobar que ambos polisacáridos forman sales de elevado peso molecular con aminas de interés farmacológico. Estas sales tienen varias ventajas, entre las que cabe señalar especialmente las siguientes:

25.

a) Absorción lenta por vía gástrica y efecto terapéutico prolongado;

b) carencia de mal sabor, por regla general. Ello permite eliminar en muchos casos el gusto amargo y desagradable de muchas aminas activas; y

380678 23



c) gran estabilidad: No son higroscópicas.

Las sales obtenidas pueden dividirse en dos grupos:

5. 1º) Sales de carboximetilcelulosa y alginatos poco solubles en agua, entre los que cabe citar los alginatos de metoclopramida, de oxeladina, de difenhidramina, de fenilefrina, de cloprofenpiradamina, de papaverina, estreptomina, etcétera; y

10. 2º) Sales de carboximetilcelulosa y alginatos solubles en agua, a los que pertenecen los alginatos de lisina, de piperacina, etc., cuyas sales dan soluciones acuosas de más o menos viscosidad, lo que hace que la base activa sea asimilada lentamente, hecho que se traduce en un efecto terapéutico sostenido y prolongado.

15. La presente invención describe un procedimiento para la preparación de las sales mencionadas, que consiste en hacer reaccionar en medio acuoso una carboximetilcelulosa en forma ácida, o un ácido algínico libre con una amina libre farmacológicamente activa.

20. Si la sal buscada es lo bastante soluble en agua, se forma una solución más o menos viscosa, para aislar la cual basta precipitar con un disolvente adecuado, tal como etanol, alcohol, isopropílico, acetona o similar, Si, por el contrario, la sal es poco soluble en agua, la adición de los disolventes mencionados facilita su aislamiento.

25. De acuerdo con la invención, se elegirá un



380678

alginato o una carboximetilcelulosa de un peso molecular lo suficientemente elevado, lo que permitirá-- variando la proporción entre los reactantes-- obtener sales macromoleculares de composición variable.

5. El procedimiento brinda la posibilidad interesante de formar sales mixtas a base de dos o más aminas farmacológicamente activas dentro de la misma macromolécula, realizando de esta forma una asociación medicamentosa en forma de sal químicamente bien definida de un polisacárido dotado de grupos carboxílicos.

20. Con el fin de facilitar la comprensión de lo expuesto, se describen a continuación unos ejemplos prácticos de realización del procedimiento objeto de la invención:

15. EJEMPLO I - Obtención de alginato de arginina:

- Se ponen en suspensión 3,5 g de ácido alginico en 70 cm³ de agua destilada caliente y se añade una solución acuosa de 2,25 g de l-arginina base, en 20 cm³ de agua caliente. Se agita hasta formación de un solución no muy viscosa de alginato de arginina, de pH prácticamente neutro. Se filtra y a las aguas se añade isopropanol, hasta precipitación completa de la sal. El producto se separa al principio en forma gomosa, pero después de decantar y tratar con disolvente fresco se transforma rápidamente en polvo. Se filtra, se lava con isopropanol y se seca, obteniéndose un polvo blanco-marfil, soluble en agua.

EJEMPLO II - Obtención de alginato doble de lisina y de



380678

arginina:

5. Se procede como en el ejemplo anterior, utilizando 0,87 g de l-arginina disuelta en 7 cm³ de agua caliente y 1,33 g de l-lisina base (solución comercial al 50%). Se obtiene una solución poco viscosa, de pH neutro. Se filtra y se precipita de las aguas el alginato mixto de lisina y arginina con un exceso de acetona. Se decanta, se trata con disolvente fresco y se seca, obteniéndose un polvo blanco-marfil, soluble en
10. agua.

EJEMPLO III - Obtención de alginato de piperacina:

15. Se mezclan 1,94 g de piperacina hexahidrato con 3,52 g de ácido algínico y 50 cm³ de agua, agitándose hasta desaparición del ácido algínico y formación de un gel de alginato de piperacina. Al añadir un exceso de isopropanol precipita la sal en forma de un polvo fácil de filtrar.

EJEMPLO IV - Obtención de alginato de metoclopramida:

20. A una suspensión de 3,52 g de ácido algínico en agua, se añaden 3 g de metoclopramida (base libre) disuelta en metanol, etilglicol u otro disolvente hidroxilado adecuado. Se agita la mezcla, calentando suavemente, alcanzando un pH de 6 a 7. Se filtra la sal poco soluble y se seca, obteniendo un polvo de color marfil.
25. Se comprende que serán independientes del objeto de la invención los aparatos o medios utilizados para la realización del proceso descrito, aplicaciones específicas posteriores de los productos obtenidos y, en

380678

23



general, todos cuantos detalles accesorios puedan presentarse, siempre y que no aparten al conjunto de su esencialidad.

- . -

N O T A

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:

5. 1. Procedimiento de obtención de sales macromoleculares de aminas farmacológicamente activas, que consiste esencialmente en hacer reaccionar en medio acuoso un polisacárido conteniendo una función ácida,
10. con una amina farmacológicamente activa, hasta obtener la sal del polisacárido de la amina correspondiente.
15. 2. Procedimiento de obtención de sales macromoleculares de aminas farmacológicamente activas, según la reivindicación anterior, que se caracteriza por el hecho de que como polisacáridos se utilizan ventajosamente el ácido algínico o la carboximetilcelulosa ácida.
20. 3. Procedimiento de obtención de sales macromoleculares de aminas farmacológicamente activas, según las reivindicaciones 1 y 2, que se caracteriza por el hecho de que como aminas farmacológicamente activas se utilizan especialmente las derivadas de tetraciclinas, estreptomycinina y dihidroestreptomycinina, neomicina, eri-



380678

tromicina, metoclopramida, oxeladina y ciproheptadina, clofendianol, difenhidramina, fenolefrina y antihistámicos como la clorprofenpiridamina, en forma de base libre.

5. 4. Procedimiento de obtención de sales macromoleculares de aminas farmacológicamente activas, según las reivindicaciones 1 a 3, que se caracteriza por el hecho de que se utilizan simultáneamente dos o más aminas farmacológicamente activas, obteniéndose polisacáridos mixtos de actividad combinada, en forma de una sola macromolécula.
- 10.

5. Procedimiento de obtención de salen macromoleculares de aminas farmacológicamente activas.

15. La presente memoria consta de ocho hojas foliadas escritas por una sola cara.

Barcelona, 23 de mayo de 1970

William ALCALAY MADJAR y
José RUESTES MORRERES.

p.a.

