

389913

389913



SECCION TECNICA
CLASIFICACION I. P. C.
CLASE <u>C07</u> <u>A6</u>
SUBCLASE <u>D</u>

P A T E N T E

D E

C07D 000/000

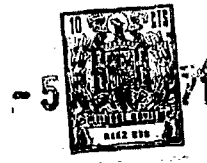
I N V E N C I O N

por "PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UNA SAL DE FOLCODINA DE UN ACIDO POLIESTIRENSULFONICO", a favor de la firma UNION QUIMICO-FARMACEUTICA S.A.E. y D. JOSE SISTARE NOGUERA, ambos de nacionalidad española, domiciliados respectivamente en BARCELONA, Avda. Marqués de Argentera, 21 y Paseo Maragall, 170.

MEMORIA DESCRIPTIVA

Se ha considerado como muy importante, no solamente la acción en sí ya conocida de una determinada sustancia, en este caso la Folcodina, alcaloide sintetizado a partir de la morfina, sino la forma de administración más apropiada para que esta acción sea lo más positiva, siempre de acuerdo con las exigencias fisiológicas sobre la administración y absorción de los medicamentos. En este caso concreto, se ha pretendido y conseguido lograr una acción sostenida de la droga mediante el producto o serie de productos objeto de la presente Patente.

- 2 389913



Es por todo ello que se ha elaborado una patente específicamente referida a la preparación de una sal de Folcodina, mediante la interacción de dos equivalentes de ácido y un equivalente de base. También se pueden obtener sales neutras o menos ácidas.

5.

Como sustancia ácida se ha elegido especialmente una resina sulfónica, concretamente un ácido poliestirenopolisulfónico.

Estas sales tienen la propiedad de que la base no se libera en medio ácido, de este modo hace posible su paso por el estómago sin liberarse. Tampoco tiene lugar la liberación en medio neutro. Pero sí en medio alcalino y esta liberación tiene lugar de una forma lenta, proporcional a la concentración del álcali. Pero en medios ligeramente alcalinos, como es el jugo intestinal en el que la alcalinidad es muy baja (ph:7,5), la liberación tiene lugar de una manera muy lenta durante varias horas. Este es el objeto de esta elaboración especial, que hacen a dichas sustancias aptas para dar lugar a una acción sostenida.

10.

15.

Con objeto de facilitar la explicación se acompañan a la presente memoria los siguientes ejemplos ilustrativos del procedimiento de preparación objeto de la presente patente de invención:

20.

Ejemplo 1º.: Se preparan 100 grs. de resina (poliestirenosulfónica) con una titulación de 3 miliequivalentes por gramo.

25.



Secada al aire (con un contenido en humedad constante). Se combinan con 30 grs. de Folcodina, que corresponden a 0,15 equivalentes. La reacción se hace en medio hidro-alcohólico, con un contenido de agua del orden del 30%.

5. Una vez que la reacción ha terminado, se lava y se seca al aire y se valora su contenido en Folcodina. Corresponde entre 23 y 25%.

10. Ejemplo 2^a.: La combinación puede hacerse operando en las mismas condiciones que en el ejemplo 1^a, pero con cantidades diferentes de Folcodina con el fin de obtener sales ácidas con diferente grado de acidez y de contenido en Folcodina. Los valores más usuales están comprendidos entre 20 y 30% de contenido de Folcodina del resinato.

15. Haciendo reaccionar 100 grs. de resina con 43 grs. de Folcodina, se obtiene una sal con un contenido en Folcodina del orden del 30%.

Ejemplo 3^a.: Para confirmar la liberación lenta de la base de Folcodina en estas combinaciones, se ha experimentado in vitro su liberación por espacio de unas 10 horas.

20. Se preparó Resina-Folcodina (con 33% en Folcodina base), pasada por un tamiz de 355 micrones. Se sometió a una extracción en columna, a una velocidad de paso de 200 ml/hora de solución tamponada de $\text{PO}_4\text{H}_2\text{K} + \text{NaOH}$ a pH 7,5.

25. Representando, en la gráfica de la figura, en abcisas el tiempo y en ordenadas los mgrs. de Folcodina, obtenidos por



extracción alcalina colorofórmica y por pesada del residuo, obtuvimos las líneas:

- I : representativa de la cesión parcial horaria,
- II : representativa de la Foloodina que queda en la resina, y
- III : representativa de la cesión total horaria.

Del diagrama deducimos que la Foloodina se va liberando lentamente de una manera constante durante el tiempo indicado.

- 10. Los ejemplos citados son ilustrativos y no limitativos ya que la invención se puede llevar a la práctica en otras formas de realización que difieran en detalle de los expuestos en la descripción y a los cuales alcanzará las mismas ventajas que se desean obtener.

- . -

- 15. N O T A

Descrito el objeto del presente invento, lo que se declara como nuevo y de propia invención comprende las siguientes reivindicaciones:

- 1.- Procedimiento de preparación de una sal de Foloodina de un ácido poliestirensulfónico, caracterizado porque se hacen reaccionar 1 equivalente de Foloodina base con 2 equivalentes de resina poliestirensulfónica, en medio hidroalcohólico, con un contenido en agua del orden del 30%, lavando y secando el producto al aire, para obtener la sal ácida; o bien, cantidades

ME



R. 1971

equivalentes de Folcodina base y resina poliestirensulfónica para obtener la sal neutra; o bien, cantidades intermedias entre 1 y 2 equivalentes de resina poliestirensulfónica con un equivalente de Folcodina base, para obtener productos de acidez controlada.

5.

2.- Procedimiento de preparación de una sal de Folcodina de un ácido poliestirensulfónico.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 5 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

10.

Madrid, a - 5 ABR. 1971

P. a.

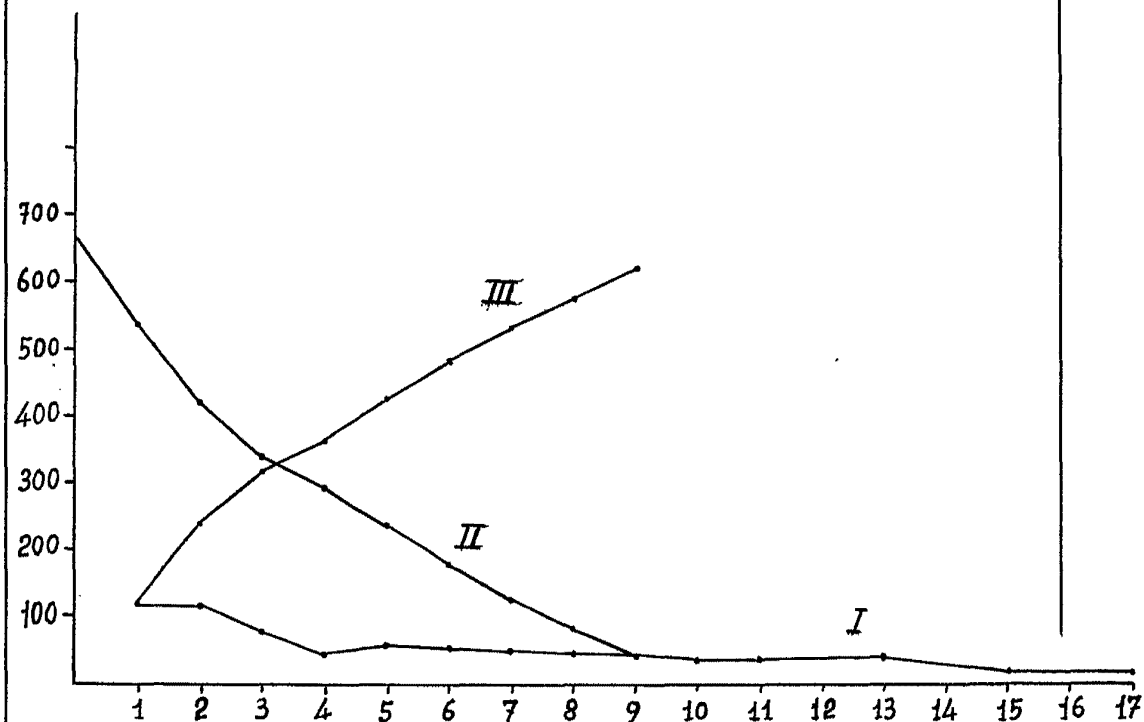
JAIMÉ ISERN

P. P.

FILIBERTO JOSÉ RODRÍGUEZ

ME

389913



Madrid, a 5 ABR. 1971
p.o. JAIME IVERN
P. D.
Ingeniero JESÚS RODRÍGUEZ