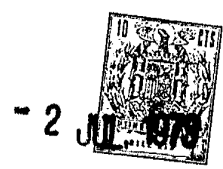


15494



Int. Cl. 1 CO7F 5/06

716494

f.e-25-6-75

Int. Cl. 2: CO7D, A61J

# MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

## PATENTE DE INVENCION.

SOLICITANTE: BEECHAM GROUP LIMITED.

RESIDENCIA: Beecham House, Great West Road, BRENTFORD.  
Middlesex TW8 9BD, Inglaterra.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION  
DE UN COMPLEJO DE ALUMINIO Y GUAIFENESI-  
NA.

Prioridad: Patente británica n. 31240/72 del 4-7-72

416494

- 2 -

2 JUL 1970



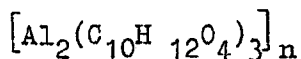
1 Esta invención se refiere a nuevos complejos farmacéuticamente activos, a procedimientos para su preparación y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

5 El 3-(2-metoxifenoxi)propano-1,2-diol (en adelante denominado "guaifenesina") ha encontrado amplia aplicación como expectorante debido a su capacidad para reducir la viscosidad de los esputos tenaces. Un inconveniente del uso de la guaifenesina es el sabor extraordinariamente desagradable del compuesto. Ahora se ha encontrado que pueden prepararse  
10 derivados de aluminio de la guaifenesina que retienen su útil actividad expectorante pero están prácticamente exentos de su desagradable sabor.

15 En consecuencia, esta invención proporciona complejos de aluminio de guaifenesina donde la relación de átomos de aluminio presentes a restos de guaifenesina es aproximadamente de 2,3.

20 Por "resto de guaifenesina" se entiende una molécula de guaifenesina en la que uno o los dos átomos de hidrógeno hidroxílicos han sido sustituidos de manera que el átomo de oxígeno hidroxílico queda covalentemente combinado a un átomo de aluminio.

Los complejos especialmente adecuados de esta invención responden a la fórmula empírica:



25 donde n es un número entero.

Se cree que el complejo preferido de esta invención responde a la fórmula  $Al_4C_{60}H_{72}O_{24}$ , es decir  $[Al_2(C_{10}H_{12}O_4)]_2$ .

Se cree que la estructura del complejo puede ser:

30

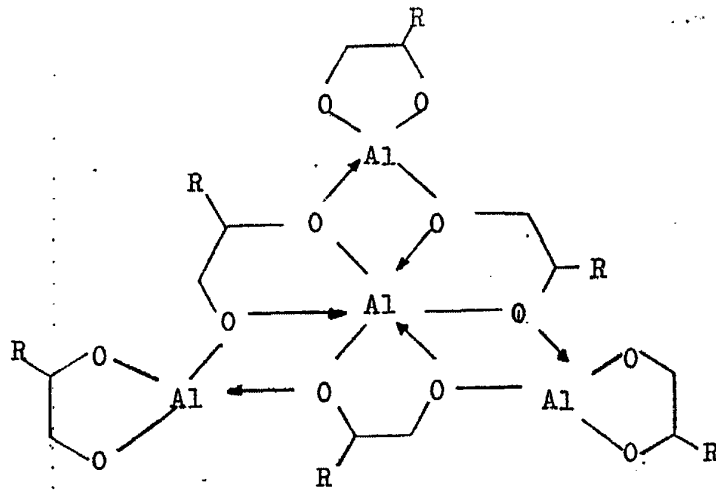
416494

2 JUL



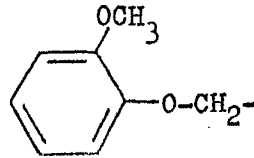
1

5



10

donde R es



15

En un segundo aspecto, esta invención proporciona una composición farmacéutica sólida, para vía oral, que comprende un complejo de aluminio y guaifenesina como el descrito anteriormente en combinación con excipientes farmacéuticos convencionales.

20

Con frecuencia es interesante la presencia de otras sustancias que contienen aluminio, farmacéuticamente aceptables, como óxido de aluminio, hidróxido de polioxoaluminio, hidróxido de aluminio y óxido de aluminio hidratado, en estas composiciones ya que frecuentemente contribuyen a enmascarar mejor el sabor de la guaifenesina. Se ha encontrado que es especialmente ventajosa una relación de aproximadamente 1:1 de átomos de aluminio totales a restos de guaifenesina.

25

30

Los excipientes farmacéuticos adecuados comprenden

416494

- 4 -



1 diluyentes, ligantes, lubricantes, aromatizantes, agentes co  
lorantes, edulcorantes y otros auxiliares de formulación con  
vencionales farmacéuticamente aceptables.

5 Preferiblemente, la composición de esta invención  
se encuentra en forma de tableta chupable.

10 Estas tabletas contienen generalmente cantidades  
considerables de azúcar como agente de relleno y edulcorante.  
Las tabletas adecuadas contienen frecuentemente alrededor de  
3 a 8 veces más de azúcar que de complejo de aluminio y g~~ua~~i  
fenesina.

15 Un procedimiento para la preparación de los com-  
plejos de aluminio de guaifenesina que puede ser utilizado  
con ventaja consiste en la reacción de un alcoholato de alu-  
minio o de un alcóxido de polioxoaluminio y guaifenesina, en  
presencia de agua.

Si se emplea un exceso de alcoholato de aluminio  
o de alcóxido de polioxoaluminio, frecuentemente se produce  
el complejo en mezcla con hidróxidos de polioxoaluminio o  
similares.

20 Por "alcoholato de aluminio" se entiende un com-  
puesto de fórmula empírica  $Al(OR)_3$  donde R es un grupo alqui-  
lo de 1 a 6 átomos de carbono, preferiblemente el grupo iso-  
propilo. Por "alcóxido de polioxoaluminio" se entiende el  
producto de reacción de un mol de un alcoholato de aluminio  
25 con dos moles de agua.

Los detalles de este procedimiento pueden obtener-  
se en la memoria de la patente inglesa nº 888.666.

30 Una mejora de este procedimiento se describe en  
la solicitud de patente alemana nº 2.229.027 y consiste en  
mezclar íntimamente la guaifenesina con un compuesto alumíni

416494

- 5 -

2



1 co alcohilado y agua y, cuando sea necesario, calentar la mezcla sin añadir ningún disolvente, a una temperatura suficientemente alta para licuar el alcóxido de aluminio pero inferior al punto de ebullición a la presión atmosférica del alcohol generado en la reacción.

5 Preferiblemente el compuesto de alcoxi-aluminio es isopropóxido de aluminio, en cuyo caso habitualmente se agrega a la masa de reacción en forma líquida.

10 Cuando se utiliza isopropóxido de aluminio, la reacción transcurre rápidamente y el isopropanol formado puede ser separado por destilación a presión atmosférica o a presión reducida, durante la reacción o posteriormente.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención.

EJEMPLO 1

15 Se añaden 36 libras (16,330 kg) de agua sobre 396 libras (179,626 kg) de guaifenesina en una mezcladora de paletas Z, provista de una camisa, y se incorporan bien por mezclado. A la mezcla se añaden lentamente y agitando 408 libras (185,069 kg) de isopropóxido de aluminio. Se produce una  
20 reacción exotérmica y una vez completada la reacción, lo que viene indicado porque la temperatura deja de aumentar, el isopropanol liberado se separa por destilación. Se obtiene el complejo de aluminio y guaifenesina en forma de polvo blanco, adecuada para su conversión en tabletas.

EJEMPLOS 2-6

25 Se preparan complejos de aluminio y guaifenesina como se ha descrito en el Ejemplo 1, empleando los siguientes ingredientes:

30

Guaifenesina	198 g
Agua	18 g

416494

- 6 -



2, III, 1978

1	Isopropóxido de aluminio	204 g
	Guaifenesina	360,0 g
	Laca amarilla	0,45 g
5	Agua	36,0 g
	Jalea instantánea	48,6 g
	Isopropóxido de aluminio	408,0 g
	Guaifenesina	396,0 g
	Laca amarilla	0,45 g
10	Agua	36,0 g
	Isopropóxido de aluminio	408,0 g
	Guaifenesina	396,0 g
	Laca amarilla	0,45 g
15	Agua	54,0 g
	Jalea instantánea	48,6 g
	Isopropóxido de aluminio	408,0 g
	Guaifenesina	396,0 g
	Laca amarilla	0,45 g
20	Agua	72,0 g
	Jalea instantánea	48,6 g
	Isopropóxido de aluminio	408,0 g

La "laca amarilla" es un material colorante que contiene aluminio. La "jalea instantánea" es un almidón alimenticio pregelatinizado que se hincha rápidamente en el agua fría formando un gel.

#### EJEMPLO 7

Se prepara un lote de 400 tabletas empleando 80 g del polvo de guaifenesina de aluminio del Ejemplo 2, 95 g de almidón y 5 g de estearato magnésico, de la siguiente forma:



416494

2 JUL



1

REIVINDICACIONES

5

10

15

20

25

1. Un procedimiento para la preparación de un complejo de aluminio y guaifenesina, donde la relación de átomos de aluminio a moléculas de guaifenesina en las que uno o los dos átomos de hidrógeno hidroxílico han sido sustituidos de manera que el átomo de oxígeno hidroxílico queda covalentemente combinado a un átomo de aluminio es aproximadamente 2:3; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un alcoholato de aluminio o alcóxido de polioxoaluminio y guaifenesina, en presencia de agua.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde el complejo es producido en una mezcla con otros compuestos de aluminio farmacéuticamente aceptables, de manera que la relación de átomos de aluminio a restos de guaifenesina sea aproximadamente de 1:1.

3. Un procedimiento según las Reivindicaciones 1 ó 2, donde el complejo de aluminio y guaifenesina responde a la fórmula empírica  $[Al_2(C_{10}H_{12}O_4)_3]_n$ .

4. Un procedimiento según la Reivindicación 3, donde n es 2.

5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde el alcoholato de aluminio es  $Al(OR)_3$  donde R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

6. Un procedimiento según la Reivindicación 5, donde R es isopropilo.

7. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde el alcóxido de polioxo-aluminio ha sido preparado por reacción de un equivalente de isopropóxido de aluminio y dos equivalentes de agua.

30



416494

2 JUL 1973

1

8. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 7, que comprende la etapa adicional de mezclar con vehículos farmacéuticamente aceptables.

5

9. Un procedimiento según la Reivindicación 8, que comprende la etapa adicional de formar tabletas que contienen de 30 a 300 mg del complejo.

10. Un procedimiento según la Reivindicación 8, donde la tableta contiene de 60 a 180 mg del complejo y de 3 a 8 veces ese peso de azúcar.

10

11. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la presente Patente de Invención que se solicita por: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE UN COMPLEJO DE ALUMINIO Y GUAIFENESINA".

15

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

Madrid, 2 de Junio de 1.973

BERNARDO UNGRIA.

p.p.

20

25

30